

Sterylizacja na miejscu

Firma Smith & Nephew Orthopaedics, światowy producent protez stawu kolanowego, biodrowego i ramiennego, zainicjował program sterylizacji swoich produktów na miejscu, w oparciu o strategię In-House. Niniejszy raport prezentuje proces wyboru przez firmę odpowiedniej metody sterylizacyjnej, sposobu opracowania cyklu i procesu walidacji.

David B. Vogel

Autor jest dyrektorem ds. walidacji i kontroli mikrobiologicznej w firmie Smith & Nephew, 1450 Brooks Rd., Memphis, TN 38116. Od ponad 15 lat aktywnie działa na polu sterylizacji sprzętu medycznego, w czasie swej pracy zawodowej nadzorował wprowadzanie i walidację procesów sterylizacji tlenkiem etylenu, sterylizacji parowej, plazmowej, przy użyciu promieniowania gamma oraz nadtlenu wodoru. David Vogel dostępny jest pod nr telefonu 901-399-6234 lub adresem mailowym dave.vogel@smith-nephew.com. Dodatkowe informacje o firmie STERIS uzyskać można pod nr tel. 440-392-7659.

Firma Smith & Nephew, światowy producent protez stawów kolanowego, biodrowego i kolanowego, w dopowiedzi na ogólną tendencję do skracania cyklu produkcyjnego i zwiększania elastyczności produkcji, zdecydowała się przeprowadzać sterylizację części swoich produktów ortopedycznych na terenie zakładu, zgodnie z zasadą In-House, zamiast outsourcingu tej usługi. Wybór metody sterylizacyjnej oraz opracowanie cyklu i sposobu walidacji wykonane zostały przez zespoły mikrobiologiczny i badawczy firmy, a opis tego procesu stanowić może źródło praktycznych wskazówek dla producentów rozważających samodzielne przeprowadzanie sterylizacji bądź ulepszenie stosowanych dotąd metod sterylizacyjnych.

Dlaczego sterylizować In-House?

Firma Smith & Nephew stosuje metody produkcji Just-in-Time, dostosowane do bieżącego zapotrzebowania i minimalizujące zapasy. Możliwość sterylizacji produktu natychmiast po jego wyprodukowaniu zwiększa elastyczność produkcji i umożliwia szybką adaptację do zmieniających się wymagań klienta.

Proces sterylizacji zlecany był dotychczas na zasadzie outsourcingu placówce wykorzystującej tlenek etylenu (EtO) i mieszczącej się w Memphis niedaleko miejsca produkcji ortopedycznej. Proces sterylizacji przy użyciu EtO był niestety niezwykle czasochłonny. Od jego rozpoczęcia do umieszczenia gotowego produktu w magazynie mijało zazwyczaj 12 dni. Ze względu na stosunkowo niewielkie rozmiary produktów wypełnienie dużej 12-poziomowej komory sterylizatora EtO zajmowało wiele czasu i przyczyniało się do opóźnienia. Koszt jednostkowy sterylizacji gwałtownie wzrasta jeśli komora nie zostanie w pełni załadowana, a outsourcing na rzecz bardziej odległych placówek dysponujących mniejszą komorą oznaczałby wyższe koszty transportu i większe opóźnienia. Dlatego też dla firmy Smith & Nephew samodzielne przeprowadzanie sterylizacji okazało się najkorzystniejszym rozwiązaniem.

Wybór metody

Kiedy podjęto decyzję o samodzielnym wykonywaniu sterylizacji firma Smith & Nephew rozważała wybór najodpowiedniejszej technologii. Pod uwagę wzięto zastosowanie tlenku etylenu, impulsu światła białego, sterylizacji plazmowej oraz użycie nadtlenu wodoru w formie gazowej.

Tlenek etylenu

Metoda ta opiera się na przeprowadzaniu tlenku etylenu w stan gazowy w komorze sterylizacyjnej. Elementy poddawane sterylizacji są następnie przenoszone do komory aeracyjnej gdzie pozostają do momentu rozproszenia gazu, kiedy są one bezpieczne dla użytkownika. Tlenek etylenu w formie gazowej działa toksycznie na skażenia powierzchniowe.

EtO jest niezwykle kompatybilny z materiałami, z których wykonywane są protezy stawowe. Pomimo tego metoda ta okazała się nieodpowiednią do wewnętrznego wykorzystania przez Smith & Nephew. Objętość produkcji nie uzasadniała wysokich kosztów uruchomienia komory sterylizacyjnej, monitoringu procesu oraz uporania się z kwestiami ochrony środowiska. Szkolenia dotyczące materiałów niebezpiecznych, odzież ochronna, zarządzanie ryzykiem, odzyskiwanie EtO oraz prowadzenie dodatkowej dokumentacji zwiększałyby roczne koszty eksploatacyjne.

Impuls światła białego

Metoda ta uwzględnia wykorzystanie lampy i impulsu elektrycznego o wysokim woltażu generującego impuls świetlny, który dostarcza energię o wartości ok. 6 dżuli na cm² w formie impulsu szerokopasmowego światła białego (25% stanowi zakres UV) trwającego kilka milisekund. Mechanizmy fotochemiczne dezaktywują wszelkie mikroorganizmy. Czas naświetlania jest bardzo krótki, dlatego elementy sterylizowane nie rozgrzewają się.

Trudności wiążą się jednak z obiektami nieprzejrystymi o skomplikowanym kształcie, które mogą prowadzić do zacinienia niektórych obszarów. Dodatkowo, metoda ta wymusiłaby zasadnicze zmiany w sposobie pakowania implantów, tak aby sterylizacja mogła zostać właściwie przeprowadzona. Koszt zmiany sposobu pakowania wszystkich linii produktowych wyeliminował tę metodę sterylizacji z rozważań.

Podpisy pod rysunkami

Obok zdjęcia: Na okładce: Operator cyklu sterylizacyjnego Smith & Nephew pakuje partię implantów medycznych do sterylizatora VHP MD2000 przed rozpoczęciem kolejnego cyklu.

Wykres, od góry: Rys.1. Profil cyklu VHP dla Smith & Nephew

Fazy impulsu:

A odprowadzenie

B wprowadzenie H₂O₂

C zatrzymanie H₂O₂

D przejście

E zatrzymanie

Pressure = ciśnienie

Leak test and condition = test szczelności i nasycenie

Pulse = impuls

Aerate = aeracja

Cycle time = czas cyklu

Strona 2

Plazma gazowa

Metoda sterylizacji plazmowej wykorzystuje energię częstotliwości radiowej, aby przeprowadzić nadtlenek wodoru w formie gazowej w stan plazmy. Wolne rodniki niszczą mikroorganizmy, a następnie łączą się ponownie w nie-toksyczne produkty – przede wszystkim tlen i parę wodną. Relatywnie nowa technologia plazmy gazowej zdawała się być zarówno skuteczna jak i kompatybilna ze środowiskiem produkcyjnym. Wyszły jednak na jaw trzy kwestie problematyczne. Rozmiary komory były zbyt małe, aby pomieścić niektóre produkty. Koszt pojedynczego cyklu był wyższy niż koszt innych nowych metod sterylizacyjnych. Poza tym, biorąc pod uwagę brak doświadczenia firmy w przeprowadzaniu sterylizacji na miejscu, plazmowa faza cyklu byłaby dodatkową komplikacją. Poza tym, ze względu na „świeżość” technologii brak szerszych danych o doświadczeniach z jej stosowaniem w szeroko pojętej branży medycznej i farmaceutycznej.

Nadtlenek wodoru w formie gazowej (VHP)

W procesie VHP jako czynnik biobójczy wykorzystywany jest nadtlenek wodoru w formie gazowej. Postać gazowa, bez konieczności przeprowadzania w stan plazmy, wykazuje dużą skuteczność i dokładność sterylizacyjną. Tak jak w przypadku technologii plazmy gazowej wolne rodniki niszczą mikroorganizmy, a następnie łączą się ponownie dając nie-toksyczne produkty końcowe. Przeprowadzone na szeroką skalę badanie porównawcze metod sterylizacyjnych dowiodło, że technologia VHP najlepiej spełnia potrzeby firmy z wielu powodów. Proces VHP, zaprojektowany przez korporację Steris z siedzibą w Mentor (Ohio), od dawna stosowany był w aseptycznej produkcji farmaceutycznej. Cykl przebiega w niskiej temperaturze (86°F) co sprawia, że idealnie nadaje się do zastosowania w przypadku wrażliwych na temperaturę implantów ortopedycznych. Ponieważ produktami rozpadu VPH są tlen i para wodna metoda jest przyjazna środowisku, nie pozostawia toksycznych odpadów ani rakotwórczych produktów ubocznych.

Zaletą VHP jest także krótki cykl (poniżej trzech godzin wraz z aeracją), co usprawnia i skraca cykl produkcyjny. Badania nad skróconymi testami inkubacyjnymi (przeprowadzane zgodnie z „Wytycznymi Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków ds. walidacji czasu inkubacji wskaźników biologicznych”) wskazują, że już po 48 godzinach możliwe jest zwolnienie serii.

Proces VHP ma także potencjalną możliwość uzyskania certyfikacji do parametrycznego zwalniania serii, co wyeliminowałoby fazę 2-dniowej inkubacji wskaźników biologicznych. Zwolnienie parametryczne definiowane jest jako „uznanie adekwatności rutynowego cyklu zwalidowanego procesu sterylizacji wyłącznie w oparciu o pomiar i dokumentację parametrów fizycznych, z pominięciem wskaźników biologicznych czy oceny sterylności produktu” (AAMI TIR20:2001, „Zwalnianie parametryczne w sterylizacji tlenkiem etylenu”).

Kolejnym istotnym czynnikiem, który wpłynął na decyzję o wyborze metody, była różnorodność rozmiarów dostępnych komór, dostępność opcji przelotowej umożliwiającej bezpośrednie połączenie sterylizatora z istniejącym już pomieszczeniem czystym oraz przyjazna użytkownikowi obsługa. Ponadto, koszty eksploatacji w przeliczeniu na metr sześcienny są porównywalne ze sterylizacją tlenkiem etylenu.

Dodatkową zaletą metody VHP była opieka producenta. Ze względu na brak doświadczenia w utrzymaniu i konserwacji własnego sprzętu sterylizacyjnego firma Smith & Nephew potrzebowała kontrahenta, który zapewniłby obsługę na czas szkolenia własnych techników firmy. Korporacja Steris zaproponowała firmie spójny plan obsługi serwisowej sterylizatora oraz opieki na miejscu. Ostatecznym czynnikiem, który przeważał o wyborze firmy Steris była grupa technicznego wsparcia specjalizująca się w kwestiach sterylizacji.

Opracowanie procesu

Chociaż technologia VHP ma długą tradycję zastosowania w przemyśle farmaceutycznym, doświadczenia firm, które stosowały metodę sterylizacji VHP w warunkach próżniowych nie były udostępniane do publicznej wiadomości. Firma Smith & Nephew zainicjowała więc precyzyjny program opracowania i kontroli procesu VHP, aby w pełni zrozumieć funkcjonowanie metody przed wdrożeniem jej do produkcji.

Przed rozpoczęciem testów zespoły mikrobiologiczny i weryfikacyjny skonsultowały się w kwestii procedur kontrolnych z amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków. W oparciu o zalecenia tej organizacji naukowcy opracowali plan testowy i walidacyjny wykorzystujący wytyczne ANSI/AAMI/ISO 14937:2000: „Sterylizacja produktów wykorzystywanych w służbie zdrowia – ogólne wymagania dotyczące charakterystyki czynnika sterylizacyjnego oraz opracowania, walidacji i rutynowej kontroli procesów sterylizacyjnych w służbie zdrowia”.

Pierwszym priorytetem było wykazanie, że wskaźniki biologiczne zalecane do użycia w procesie VHP pod ciśnieniem atmosferycznym są także najbardziej odporne w warunkach procesu próżniowego, a więc takiego, jaki wybrał do zastosowania Smith & Nephew.

Przeprowadzono badania porównujące odporność różnych wskaźników biologicznych na sterylizację VHP, tak aby ustalić najwyższy możliwy standard. Porównanie *Bacillus pumilus*, *Bacillus atrophaeus* i *Geobacillus stearothermophilus* przy użyciu VHP MD2000 dowiodło, że największą odporność na działanie VHP wykazuje *G. stearothermophilus*. Dlatego też w trakcie kolejnych testów *G. stearothermophilus* wykorzystywane było, aby zademonstrować skuteczność procesu sterylizacji.

Cykl sterylizacyjny dostosowany do konkretnego zastosowania opracowany został w oparciu o wskazówki ANSI/AAMI/ISO 14937/2000. Przy jego opracowaniu zastosowano podejście „overkill” (zapasowego potencjału biobójczego), wykorzystując szczególnie odporne wskaźniki biologiczne, a nie występujące na produkcie skażenie. Naukowcy przeprowadzili pomiary dezaktywacji wskaźników biologicznych w sterylizatorze VHP aby osiągnąć dwa zestawy danych: bezpośrednie wyliczenie demonstrujące wpływ procesu na odporne wskaźniki biologiczne w górnych rejonach wykresu dezaktywacji, oraz cząstkowe dane negatywne określające dezaktywację wskaźników biologicznych w przypadku niskiego prawdopodobieństwa przeżycia. Zastosowane łącznie, metody te zapewniają pełne zrozumienie kinetyki procesów dezaktywacji, co umożliwia kalkulację prawdopodobieństwa przetrwania mikroorganizmów. Wykorzystując tę metodę specjaliści projektujący cykl wyznaczyli jego długość dla określonego stężenia gazu i odpowiedniej temperatury. Charakterystyka opracowanego cyklu widoczna jest na rys.1.

Faza sterylizacji składa się z serii impulsów. Każdy z impulsów potraktować można jako sekwencję procesów: fazę odprowadzenia, wprowadzenia H₂O₂, zatrzymania H₂O₂ oraz fazę przejściową. Wyznaczony punkt wartości ciśnienia przy osiągnięciu próżni podlega programowaniu, ale wynosi zazwyczaj 1,0 Torr (1,3 mbar). Dzięki temu zdecydowana większość powietrza zostaje usunięta z komory przed wprowadzeniem H₂O₂.

Po ustaleniu cyklu w centrum zainteresowania znalazła się kwestia kompatybilności materiałowej. Dodatkowo prowadzono dalsze badania mające na celu ustalenie parametrów krytycznych procesu.

Kompatybilność materiałowa

Firma Smith & Nephew przeprowadziła szeroko zakrojone wewnętrzne badania kompatybilności materiałowej, aby upewnić się, że sterylizacja metodą VHP w żaden sposób nie wpłynie ujemnie na jakość implantów stawowych ani materiałów opakowaniowych. Testy obejmowały skutki długotrwałego przechowywania, statyczne właściwości mechaniczne określane poprzez jednoosiową próbę rozciągania, twardość przy użyciu próby uderzeniowej Izod z podwójnym karbem, twardość brzegową, wskaźnik oksydacyjny metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), gęstość, temperaturę topnienia i stopień krystaliczności w oparciu o analizę termiczną.

Wyniki prób dowiodły, że VHP nie zmienia właściwości mechanicznych polietylenu wysokocząsteczkowego (UHMWPE), patrz rys.2 i 3. Badania przeprowadzone przez Smith & Nephew wykazały, że metoda VHP jest równie skuteczna jak stosowana uprzednio metoda z wykorzystaniem tlenu etylenu. Jako próbę kontrolną dla określenia oksydacji produkt został wysterylizowany przy użyciu promieniowania gamma w obecności powietrza i wykazał znaczne utlenienie, patrz rys. 2.

Krytyczne parametry procesu

Aby określić, które zmienne procesu są krytyczne z punktu widzenia utrzymania właściwego stężenia środka sterylizacyjnego w komorze badawczej, wykorzystując oprogramowanie Statgraphics Plus firmy Manugistics, skonstruowali projekt eksperymentu (PE). Poprzez próbę losową wykorzystującą dwupoziomowy model czynnikowy analizowano pięć zmiennych procesu dla produktu opakowanego z wykorzystaniem tacek z PETG (poliester z domieszką glikolu): temperaturę produktu, temperaturę komory, objętość wsadu, gaz nośny i

masę środka sterylizacyjnego. Badanie składało się z 32 cykli testowych wykonanych dwukrotnie.

Na podstawie danych o procesie przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA). Opracowany w oparciu o nią diagram Pareto (rys. 4) ilustruje relatywne znaczenie zmiennych procesu dla skuteczności sterylizacji. Pionowa linia przerywana wskazuje krytyczną wartość t na poziomie 0,05 skali znaczenia. Efekty poniżej poziomu tej linii nie są uznawane za znaczące. Pary liter odnoszą się do interakcji pomiędzy dwiema zmiennymi procesu.

Analiza Pareto zapewnia użyteczne wskazówki dotyczące zmiennych procesu, które powinny być ściśle kontrolowane. Wskazówki te opisano szczegółowo w formie pięciu punktów poniżej.

1. Objętość wsadu jest najważniejszym czynnikiem – dwukrotnie ważniejszym niż następny w kolejności – ze względu na absorpcję środka sterylizacyjnego. Ponieważ wykazano następnie, że sam produkt nie pochłania nadtlenu wodoru, głównym materiałem chłonnym okazały się być tacki z PETG.
2. Masa środka sterylizacyjnego okazała się krytycznie istotna, ale takiego właśnie spodziewano się wyniku. Im więcej środka zostanie wprowadzone do komory tym większe jest jego stężenie wewnątrz.
3. Temperatura komory jest istotna, ponieważ odzwierciedla możliwość kondensacji na ścianach, a tym samym zmniejszenia stężenia nadtlenu w komorze.
4. Temperatura produktu, choć nie bez znaczenia, nie jest tak istotna jak temperatura komory. Była to ważna obserwacja, ponieważ produkt pakowany jest do komory bezpośrednio z pomieszczenia czystego o temperaturze 22°C. Dlatego też podniesienie temperatury wsadu do temperatury komory (30°C) przed przeprowadzeniem procesu nie jest kluczowe.
5. Gaz nośny to właściwie kwestia wilgotności w komorze. Kiedy porównano wyniki dla powietrza i suchego azotu nie znaleziono wyraźnych różnic.

Walidacja procesu

Walidację przeprowadzono w trzech fazach zgodnie z rys. 5.

Faza „Kwalifikacja instalacji” (procedura IQ) polegała na sprawdzeniu czy dostarczona jednostka spełnia warunki specyfikacji.

Faza „Kwalifikacja działania” (procedura OQ) potwierdziła, że jednostka (oprogramowanie, alarmy itd.) działa poprawnie. W czasie cyklu sterylizacyjnego przeprowadzono pomiary temperatury ściany komory, powietrza w komorze oraz produktu. Miało to na celu udokumentowanie zmian temperatury w czasie cyklu. Dane te okazały się przydatne na dalszym etapie, kiedy zawiodły wskaźniki biologiczne. Błąd okazał się tkwić w zmianie temperatury ściany komory, do której doszło na skutek awarii pompy obiegu płaszcza wodnego.

Właściwie przeprowadzona sterylizacja zakłada, że produkt osiągnął akceptowalny poziom zapewnienia sterylności (SAL) – międzynarodowy standard sterylności produktu - w wysokości 10^{-6} (do minus 6). „Kwalifikacja wykonania” (procedura PQ) polegała na określeniu ograniczeń procesu w sytuacji zredukowanego cyklu (1/2 cyklu), obniżonego stężenia VHP, wyższej lub niższej temperatury komory oraz minimalnego lub maksymalnego wsadu. Faza ta miała na celu wykazanie, że minimalne i maksymalne parametry nie wpływają na skuteczność sterylizacji. Na ostatnim etapie zapakowany produkt został poddany pełnemu cyklowi sterylizacyjnemu, aby sprawdzić czy nie spowoduje to zalegania pozostałości VHP w komorze i czy nie naruszy szczelności opakowania.

Wszystkie te skomplikowane procedury kontrolne zapewniły pełne zrozumienie technologii VHP, dowiodły, że jest to technologia godna najwyższego zaufania, a wysterylizowane produkty osiągają wymaganą wartość SAL niezależnie od warunków procesu.

Patrząc w przyszłość

Smith & Nephew wykorzystuje obecnie technologię VHP do sterylizacji na miejscu wykonanych z UHMWPE elementów protez stawu biodrowego. Sterylizacja została włączona do cyklu produkcyjnego, istnieją też plany zakupu kolejnej jednostki VHP, co umożliwiłoby wykorzystanie tej technologii także w produkcji plastikowych elementów protez stawu kolanowego.

Firma ubiega się także o certyfikat zezwalający na zwolnienie parametryczne serii. Planowane są dalsze badania mające na celu określenie właściwego sposobu kontroli parametrów krytycznych. We współpracy z korporacją STERIS firma Smith & Nephew opracowała oprogramowanie umożliwiające zapis wszystkich krytycznych parametrów procesu, w tym stężenia środka sterylizującego. Firma zamierza przeprowadzić analizę zebranych danych, aby wykazać, że oprogramowanie to będzie w stanie zidentyfikować i zasygnalizować awarię procesu.

Postępując metodycznie, przeprowadzając rozstrzygające testy i dążąc do pełnego zrozumienia procesu firma Smith & Nephew z powodzeniem unowocześniła swoje procedury sterylizacyjne dzięki czemu udało się skrócić okres produkcji i zwiększyć elastyczność oraz możliwość adaptacji do potrzeb klienta.

ONLINE

Szersze informacje dotyczące produktów i technologii omawianych w niniejszym artykule dostępne są w Medical Design Technology online po adresie www.mdtmag.com oraz na następujących stronach internetowych:

- www.smith-nephew.com
- www.steris.com
- www.statgraphics.com

Opisy rysunków:

Rys. 2 Wpływ sterylizacji VHP i EtO na właściwości mechaniczne XLPE UHMWPE
Niesterylizowane VHP EtO

Oś pionowa = wartość w porównaniu z niesterylnym XLPE

Os pozioma = wytrzymałość na rozciąganie, granica plastyczności, elongacja, wytrzymałość udarowa, gęstość

Testy mechaniczne

Rys.3 Wskaźnik oksydacyjny VHP i EtO w porównaniu z promieniami gamma.

Oś pionowa – wskaźnik oksydacyjny

Na wykresie –

Gamma – 10 lat przechowywania

EtO – przyspieszone leżakowanie

VHP – przyspieszone leżakowanie

Os pozioma – głębokość

Rys. 4 Względne znaczenie zmiennych procesu VHP

C: Objętość wsadu

E: Masa środka sterylizacyjnego

B: Temperatura komory

A: Temperatura produktu

D: Gaz nośny

Krytyczna wartość t

Efekt zestandaryzowany

Rys. 5 Plan testu walidacyjnego procesu VHP

(od góry)

Kwalifikacja instalacji (IQ) – weryfikacja instalacji i projektu

Kwalifikacja działania (OQ) – weryfikacja procesów fizycznych – weryfikacja układu sterującego

- pomiary temperatury – ściany
- powietrza
- produktu

Kwalifikacja wykonania (PQ) – cykl z minimalnym wystawieniem na VHP – test sterylności produktu z użyciem wskaźników biologicznych

- ½ cyklu, zmniejszone stężenie środka sterylizującego – wysoka temperatura – wskaźnik biologiczny z maksymalnym wsadem

- wskaźnik biologiczny z minimalnym wsadem

- niska temperatura -

wskaźnik biologiczny z maksymalnym wsadem - wskaźnik biologiczny z minimalnym wsadem

pełen cykl – pozostałość H₂O₂

- szczelność opakowania

Duży śródtytuł:

Analiza Pareto dostarczyła użytecznych wskazówek dotyczących zmiennych procesu, które powinny podlegać ścisłej kontroli.