

医疗产品辐照灭菌剂量设定的研究

张同成 钟宏良 刘清芳 米志苏

(苏州大学核医学院 苏州 215007)

王春雷

(苏州大学辐照技术研究所 苏州 215007)

摘要 按照 ISO11737 标准,检测了 7 类医疗产品的初始污染菌,范围 10CFU/件—97271CFU/件;回收率 54.6%—100%;校正因子 1.0—1.83。并以 ISO11137 标准方法 1 完成了辐照灭菌剂量的设定。验证剂量范围为 5.1—17.6kGy。取样品 100 件,按各验证剂量辐照,以无菌检查法评估,阳性样品数均未超过 2 件。所需灭菌剂量则从 ISO11137 标准方法附录 B 中表 B.1 外推选定。

关键词 初始污染菌,辐照灭菌,验证剂量,灭菌保证水平

中图分类号 R187,R81

自 80 年代起,我们采用 25kGy 和公式法进行了医疗产品辐照灭菌的研究^[1]。同时,指导生产企业加强生产过程管理(即 GMP),减少初始污染菌^[2],从而降低辐照灭菌剂量,取得了较好的效益。本工作依据欧共体技术监督认证机构的要求和中国医疗产品进军欧盟的需要,按照 ISO11737^[3]和 ISO11137^[4]标准方法检测了 7 类医疗产品的初始污染菌,并依据初始污染菌数量进行辐照灭菌剂量设定。

1 材料和方法

1.1 医疗产品

本实验室共收集 7 类医疗产品,每种产品均由企业提供。每样品随机取 3 个不同批号,每批号 10 件,同时任取一批或取出能代表正常生产条件下制造的第 4 批产品 100 件作为剂量验证。

1.2 初始污染菌测定

1.2.1 初始污染菌检测规范的建立 按 ISO11737 标准第一部分推荐的方法^[3],结合样品特点和实验室的条件情况,对试验中的每个步骤、条件、操作等逐个进行实验、验证、有效性确认与再确认,以建立规范的检测技术方法。

1.2.2 初始污染菌检测条件与方法 经实验室验证确定检测条件如下:(1) 洗脱液:0.1%蛋白胨,0.05%Tween-80 和 0.9%氯化钠液。(2) 样品处理:采用旋涡混合器(2800 次/分),振荡 2min。(3) 培养条件:需气菌 30—35℃,培养 48—72h;霉菌 20—25℃,培养 5—7d。(4) 培养基(营养琼脂、霉菌和硫乙醇酸盐培养基):均以标准菌株通过培养基的生长促进实验,经证实性能良好者。(5) 检测方法:按常规法稀释(1:10 或 1:100、1:1000),以平板倾注法和滤膜法进行活菌计数。后者限于洗脱量大、含菌少的液体。

第一作者:张同成,1942 年 10 月出生,1963 年毕业于中国药科大学药剂检验士学校,医学检验专业,副主任技师
收稿日期:初稿 2001-06-21, 修回 2001-09-10

1.3 回收率及校正因子测定

1.3.1 回收率测定 按 1.2 方法进行初始污染菌测定(洗脱 1),并继续进行样品 2、3、4 次洗脱处理,最后一次(洗脱 4)将样品沥干,直接将样品置于平皿内,倾入冷至 45—47℃ 营养琼脂,进行活菌计数,至少做 3 份平行样品。按下式计算回收率。

回收率(%)=(洗脱 1 平均菌数)/洗脱(1+2+3+4)平均菌数×100%

1.3.2 校正因子 将 100 除以平均回收率即得。

1.4 D₁₀值测定

按文献[1] D₁₀值的测定介绍的方法进行。

1.5 无菌试验

按 ISO11737 标准第二部分方法进行^[5]。同时,检测前除去释出物对实验的影响。

1.6 剂量设定与验证

依据初始污染菌数直接查 ISO11137 标准附录 B 中表 B·1(SAL10⁻²)所需剂量,即为验证剂量。然后以验证剂量的±10%剂量辐照 100 件产品,以无菌试验评估。如 100 件产品的无菌试验阳性数少于或等于 2 件时,验证试验被认为通过。

1.7 灭菌剂量审核

验证剂量确定后,为保持灭菌剂量的持续有效,需定期审核。一般为 3 个月 1 次。

1.8 钴源

本次实验的钴源由苏州大学辐照技术研究所提供,活度为 2.22×10¹⁵Bq。吸收剂量的测量以及常规剂量的监测均按 EN552 规定的要求进行。

2 结果

2.1 各样品初始污染菌的检测情况

我们对 7 类医疗产品的检测结果见表 1。表 1 结果提示,各类医疗产品平均初始污染菌数有明显差别,甚至在同一类产品中,差别最大者达 33 倍。

Tab.1 Bioburden on different products

Sample	Size	Company number	The average bioburden(cfu/device)	
			Before adjusted	After adjusted
Hemostatic wound				
medical dressing	6×10/cm	2	1—28	12—35.8
Surgical gloves	7—8 ^{1/2} #	8	520—1968	723—2598
Gauze sponges	10×10/cm	11	137—503	217—740
Surgical towel	67.5×42.5/cm	1	67083	97271
Surgical blades	22—25 #	2	8.6—10	8.6—10
Blood lancet with				
plastic handle	/	1	11.7	11.7
lap sponges	45×45/cm	6	763—19601	1084—35871

2.2 各产品回收率及校正因子的测定

经实验,各类产品的回收率及校正因子见表 2。表 2 显示,经一次洗脱,敷料类产品回收率低(54.64%和 60.61%),金属类产品最高(100%)。

2.3 验证剂量的确定与验证实验

根据初始污染菌、回收率和校正因子的测试结果,将 3 批样品初始污染菌的总平均数乘以校正因子即得校正后初始污染菌数。然后,依据初始污染菌数附录 B 中表 B.1,得各样品验证剂量(SAL 10^{-2})。(见表 3)。按各医疗产品的验证剂量对 100 件样品进行辐照,然后实施无菌检查,结果阳性样品数均未超过 2 件。因此,统计学验证可以接受。

Tab.2 Recovery ratio and correcting coefficiency for different product		
Sample	Recovery ratio/%	Correcting coefficiency
Hemostatic wound		
medical dressing	78.13—90	1.28—1.1
Surgical gloves	71—81.3	1.39—1.2
Gauze sponges	60.61—83.33	1.65—1.2
Lap sponges	54.64—71.43	1.83—1.4
Surgical blades	100	1.0
Surgical towel	68.9	1.45
Blood lancet with		
Plastic handle	100	1.0

Tab.3 Verification dose for different product		
Sample	Company number	Verification dose range/kGy
Hemostatic wound		
medical dressing	2	5.6—6.7
Gauze sponges	11	9.0—10.6
Surgical blades	2	5.1—5.3
Lap sponges	6	11.2—16.1
Surgical gloves	8	10.6—12.3
Surgical towel	1	17.6
Blood lancet with		
Plastic handle	1	5.4

2.4 D_{10} 值测定

我们采用亚剂量法找出抗性强的菌株,经 12 个样品的测定, D_{10} 值分布为 1.4—2.92kGy。2 个 D_{10} 值最高的为微球菌(见表 4)。

Tab.4 D_{10} value of bacterial in product			
No	Sample	D_{10} /kGy	Microorganisms
980117	Gauze sponges	1.82	Aerobic spore—bearing bacillus
980507	Gauze sponges	1.82	Aerobic spore—bearing bacillus
981014	Gauze sponges	2.92	Micro—coccus
990411	Surgical gloves	1.40	Aerobic spore—bearing bacillus
990418	Surgical blades	1.40	B. cereus
990423	Gauze sponges	2.76	Micro—coccus
991214	Lap sponges	1.80	Aerobic spore—bearing bacillus
991216	Lap sponges	1.75	Aerobic spore—bearing bacillus
000127	Surgical gloves	1.54	B. Subtilis
000221	Surgical gloves	1.52	B. Subtilis
000322	Gauze sponges	1.68	Aerobic spore—bearing bacillus
000404	Lap sponges	1.65	B. Subtilis

2.5 灭菌剂量审核情况

我们对部分企业的灭菌剂量进行了审核,发现多数企业经体系认证后,提高了管理水平,初始污染菌数和验证剂量亦有所下降,结果见表 5。

Tab.5 Audit on verification dose

Company No	Initial		Audit in some companies	
	Bioburden /cfu •device	Verification dose kGy	Bioburden /cfu •device	Verification dose kGy
1	36	6.8	39	6.8
2	2421	12.2	2324	12.2
3	2598	12.3	2214	12.1
4	626	10.4	176	8.7
5	2496	12.3	1300	11.4
6	585	10.3	586	10.3
7	750	10.6	813	10.7
8	818	10.7	320	9.5
9	1962	11.9	605	10.3
10	930	10.9	260	9.2

3 讨论

本文采用 ISO11137 标准方法 1,利用初始污染菌信息完成了 7 类医疗产品的剂量设定。100 件各类医疗产品,用验证剂量辐照,无菌检查评估,阳性数样本均未超过 2 件。显示验证剂量实验通过。

在检测实践中我们体会到,由于剂量设定是依据初始污染菌的数量来确定剂量,因此,初始污染菌检测准确与否至关重要。虽然目前还没有一种培养基、或某一条件适合所有微生物生长,但利用一切条件、方法,尽可能将存在的微生物检出,例如洗脱液选择、洗脱方法采用、培养基的性能以及部分受损微生物的检出等等,都值得探讨与研究。在 ISO11737 标准中,收集和推荐了较多的方法,检测时可根据实验条件,因地制宜地选择、验证,直至最大限度地检出活的微生物。我们也是本着这一目的进行检测技术方法的验证及有效性确认和再确认的。

微生物附着于产品表面,随表面性质、所涉及微生物种类及产品表面润滑剂等变化。因此,产品的静电吸附、洗脱不完全及其他种种因素影响,使初始污染菌结果偏低的倾向也在所难免。为克服这一缺陷,ISO11737 标准考虑了初始污染菌回收率和校正因子的测定,以作为微生物测定结果偏低的补偿,从而保证了初始污染菌评估的正确性和有效性。我们的实验结果也得到相应的回收率和校正因子。然而,在我国的现行标准中尚缺乏,待补充与完善。

在本次剂量设定实验中,我们也发现有 40%的产品(敷料类、医用手套类)由于含菌量高,设定最低的灭菌剂量(SAL10⁻⁶)超过 25kGy,最高者竟达 32.6kGy(最低灭菌剂量)。这显然与污染要素的管理有关。

参 考 文 献

1 张同成,殷秋华,米志苏等. ISSN1000—5749/CN32—1143/R, 苏州医学院学报, 1988, 8(1):40 —45
ZHANG T C, YIN Q H, MI Z S *et al*. ISSN1000—5749/CN32—1143/R, ACTA Suzhou Med coll, 1988, 8

(1):40—45

- 2 ISBN7—5022—0234—X/R17 张同成, 殷秋华, 米志苏 一次性医疗用品的卫生学管理和监测, 北京: 原子能出版社, 1989, 116—141
ISBN7—5022—0234—X /R17 Zhang Tong Cheng , Yin Qiu Hua , Mi Zhi Su, Hygienic management and test for single—use medical device, Beijing: Atomic Energy press, 1989, 116—141
- 3 Sterilization of medical devices —microbiological methods—part 1: Estimation of population of microorganisms on products ISO11737—1, 1998
- 4 Sterilization of health care products—Requirements for validation and routine control—Radiation sterilization Annex B Dose setting methods for radiation sterilization ISO11137, 1995
- 5 Sterilization of medical devices —microbiological methods—part 2:: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process ISO11737—2, 1998

RESEARCH ON DOSE SETTING FOR RADIATION STERILIZATION OF MEDICAL DEVICE

ZHANG Tongcheng ZHONG Hongliang LIU Qingfang, MI Zhisu

(School of Nuclear Medicine, Soochow University, 215007)

WANG Chunlei

(Institute of Radiation Technique, Soochow University, 215007)

ABSTRACT Bioburdens on seven kinds of medical products were determined in accordance with ISO 11737. Different data were obtained for different products. The bioburden changed from 10 cfu/device to 97271 cfu/device the recovery ratio from 54.6% to 100%, and the correcting coefficient from 1.0 to 1.8. Based on such bioburden and method 1 of ISO 11137, the verification dose was set up for each kind of products, from 5.1 kGy to 17.6 kGy. 100 samples were taken respectively from each kind of products and exposed to the pre—determined verification dose. The sterility test showed the positive number was not more than 2. Thus the sterilization dose was determined according to Table B.1 of ISO11137.

KEYWORDS Bioburden, Radiation sterilization, Verification dose, Sterility assurance level (SAL)

CLC R187, R81