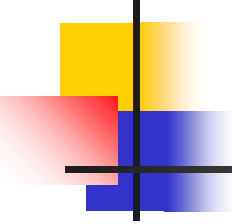
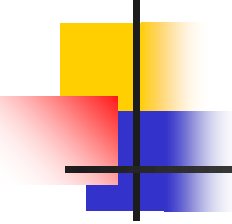


辐照灭菌及其验证1



本次讲座的目的

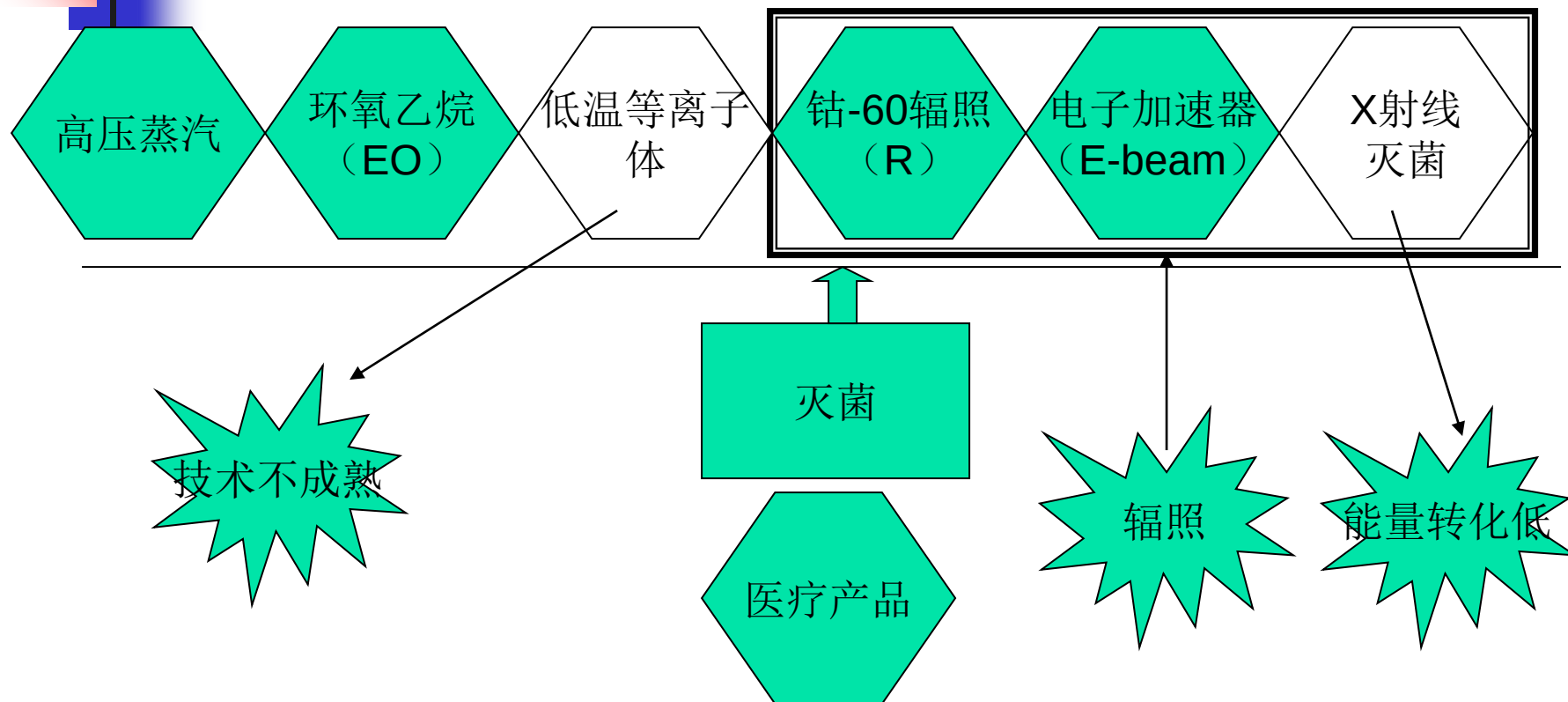
- 1、了解常用的灭菌方法及其特点
- 2、能够选用合适的灭菌方法
- 3、能够对辐照灭菌的验证初步了解
- 4、汇报自己学习情况和灭菌工作的体会

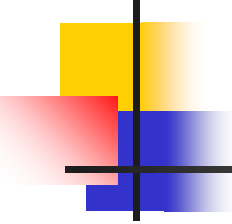


主要内容

- 一、医疗产品常用的灭菌方法及其特点
- 二、环氧乙烷和辐照灭菌方式的比较
- 三、辐照的历史及国内外主要厂家
- 四、辐照灭菌的标准
- 五、电子束和钴⁶⁰辐照灭菌原理和特点
- 六、辐照灭菌的研究思路
- 七、辐照灭菌剂量的设定
- 八、辐照灭菌验证过程
- 九、环氧乙烷灭菌及其验证

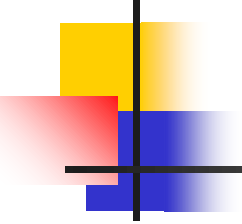
一、医疗产品灭菌方式





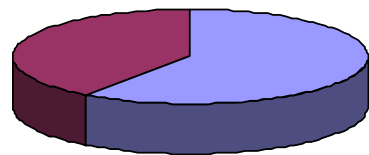
二、最常用的两种灭菌方式：环氧乙烷和辐照灭菌比较

- 2.1 环氧乙烷：优点：工艺稳定，成熟，应用较早。缺点：穿透力相对差，需要在较高的温度下保持一定的时间（乐普45度10小时左右，湿度>30%），生物样品不适合。有残留的可能，且易燃易爆。
- 环氧乙烷灭菌四因素：温度、湿度、浓度、时间

- 
-
- 2.2 辐照灭菌：穿透力强，温度和湿度没有要求，尤其是 γ 射线灭菌。但稳定性稍差，价格较贵（目前主要决定因素）。
 - 辐照灭菌唯一决定因素就是灭菌时间。

- 据相关文献介绍,在发达国家大概有**60%**的医疗器械都采用**辐射灭菌**,并且**欧盟和美国FDA**对许多一次性医疗产品都禁止或不推荐使用环氧乙烷灭菌。
- 北京市的无菌医疗器械产品大部分采用环氧乙烷灭菌,占**83%**,辐射灭菌占**15%**,其他占**2%**。这与国外的情况形成了鲜明的对比。

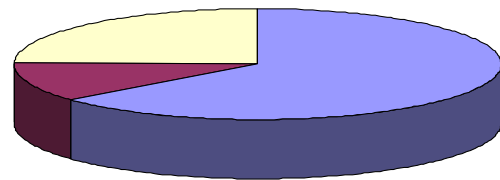
发达国家:



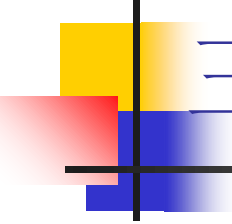
60%辐照灭菌, 40%环氧乙烷

以北京为例:

环氧乙烷83% 辐照15% 其他方式2%

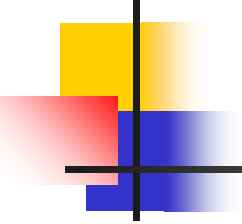


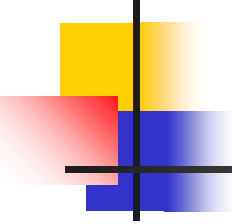
15%辐照灭菌, 83%环氧乙烷,其他2%



三、辐照的历史及国内外主要厂家

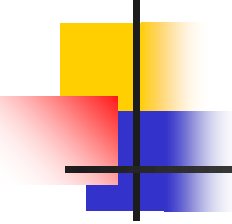
- 3.1 辐照历史:
- 1956年强生公司首先采用电子束辐照手术衣, 开创了辐照灭菌的先河。
- 1993年开始采用 γ 灭菌。
- 到2006年, 美国每年的辐照灭菌的产品总量为 500万 m^3

- 
- 3.2 国内外主要辐照厂家
 - 1、世界上最大的灭菌公司为：**Sterigenics**（施杰）遍布北美、欧洲和亚洲 8 个国家/地区的 18 家工厂。上海设立分公司可以开展EO，E-Beam，R等灭菌方式。
 - 2、北京射线应用中心下属的鸿仪四方公司
 - 3、苏州中核华东辐照有限公司
 - 4、上海金鹏源辐照技术有限公司
 - 5、目前全国辐照厂有**100**多家。北京五家：军科院，农大，北师，清华，鸿仪四方



四、辐照标准

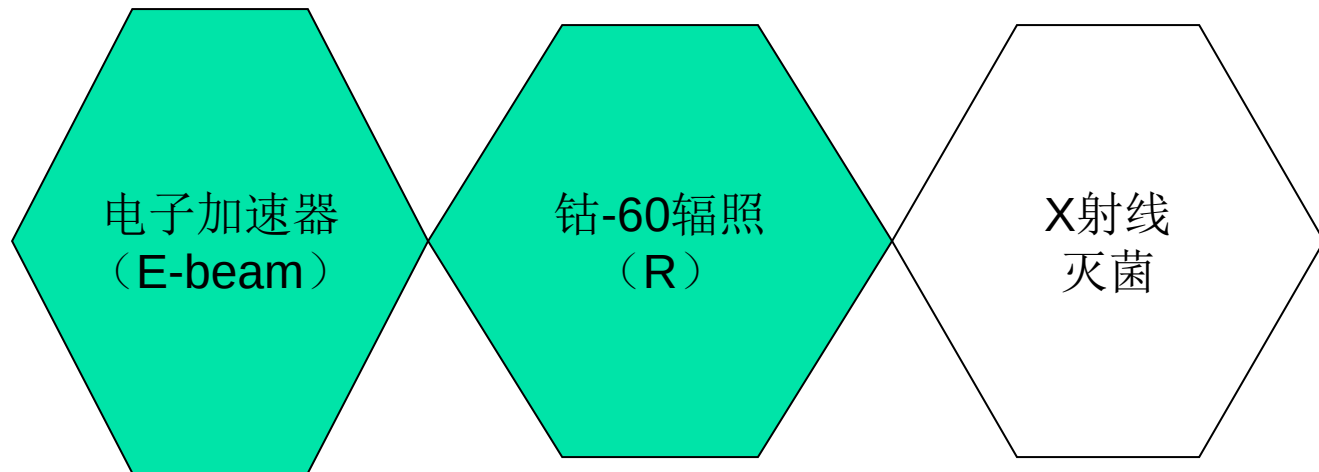
- **ISO11137-1995年版**（欧洲EN556, ISO13485部分部分内容的整合）为第一版，中国对应的标准**18280-2000**
- 每十年改版一次，**2006年**已经换版
- 每五年进行一次修订，明年对**2006版**进行一次修订。
- 明年才能正式实施**ISO11137-2006**的中国版,目前翻译工作已经完成。

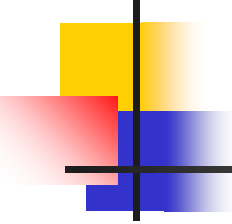


ISO11137-2006

- ISO11137-2006包括三部分：
- 1、医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
- 2、灭菌剂量的确定
- 3、灭菌剂量的检测

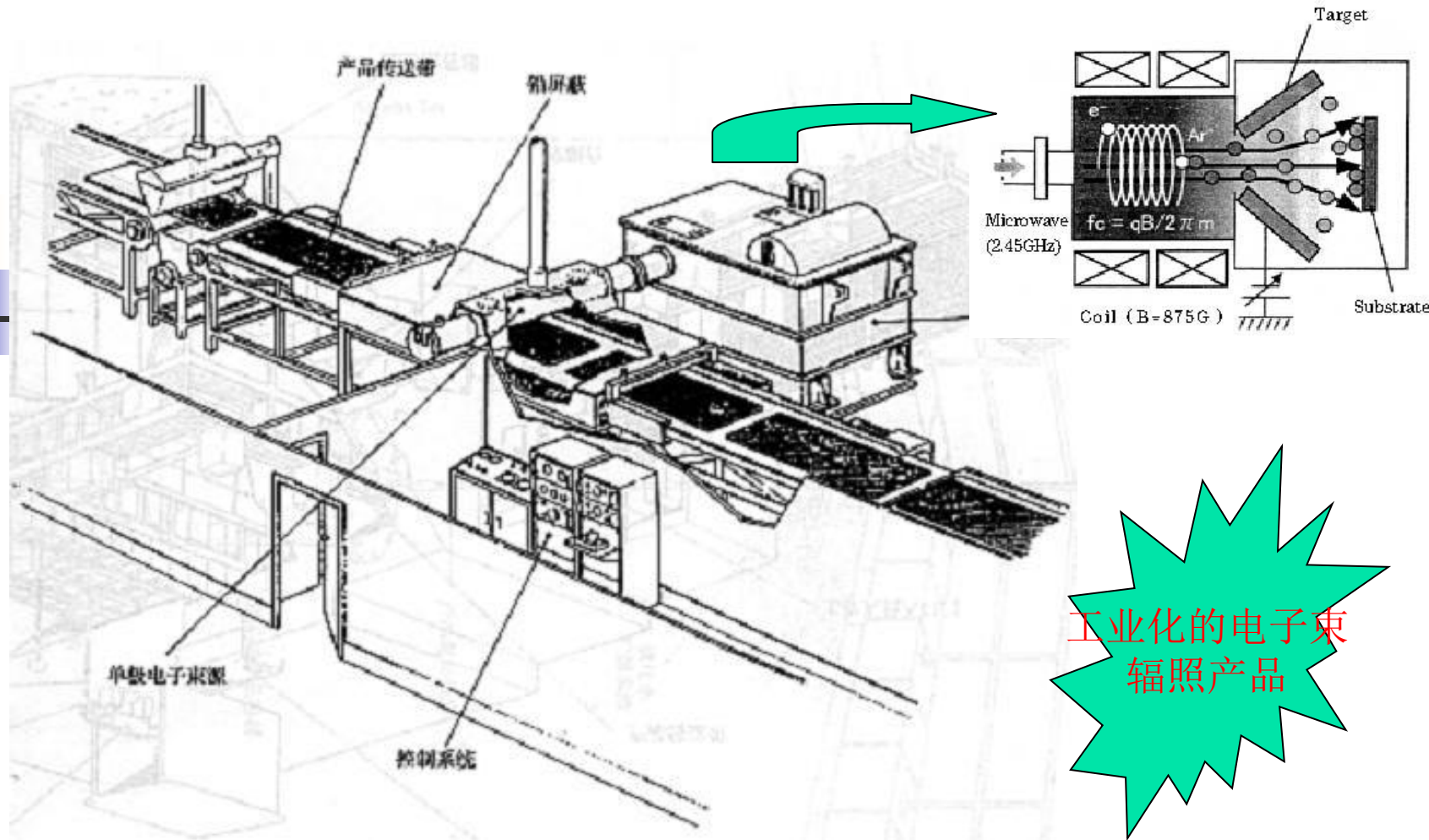
五、电子束和钴-60辐照灭菌的原理和灭菌特点





5.1 电子束灭菌（E-Beam）

- 电子束辐照的原理：
 - 1、直接加速器：电子被阴阳电极间的电势差加速（释放能量**5MeV**）
 - 2、螺旋加速器：电子被无线电频率反复的应用的电磁场 释放出的能量加速(释放能量**>10MeV**)，从而释放出持续的能量。



工业化的电子束
辐照产品

据报道，日本岩崎电气公司于2009年6月份将电子束灭菌装置投放市场。使用时，将物体放在圆筒内后，从多个方向用电子束照射，不管物体是什么形状，上面的细菌都可被消灭，处理时间只要0.1秒钟。即便是线状物体或者气体，使用电子束也能杀菌。



花粉、调味品、小包装食品



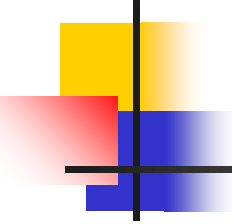
上：电子元器件

左上：电线电缆

左：热收缩材料

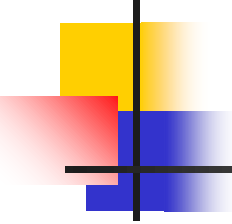


药物、羊肠线、手术刀片
及其它医疗用品



5.1.1 电子束辐射 (E-Beam)特点

- 电子束辐射 (E-Beam)
- 1、电子束 (E-beam) 辐射是一类电离能，其特征为低穿透性和高剂量率，用于低密度、均匀包装的产品时性能最佳，照射时间很短。
- 2、某些材料可以产生感生放射性如不锈钢（很弱），黄酮（很弱） 特别是钽（强）
- 3、电子束辐射被广泛应用于塑料和其他材料改性，以更改或加强其特性

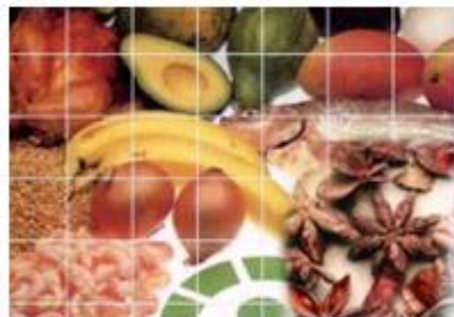


5.2 钴-60辐照

- 钴-60灭菌原理：
 - 1、目前常用的辐射源有钴-60和铯-137, 它们衰变的过程中产生 γ 射线, 它的波长在 4×10^{-3} nm 以下。
 - 2、 γ 射线具有较高的能量, 能使受辐射物质内部的原子和分子产生激发和电离, 从而产生一系列直接和间接的物理、化学和生物反应。这些反应使生物分子的内部发生复杂的分解和聚合, 破坏和改变了生物分子的内部结构(特别是DNA), 从而起到了抑制或杀死微生物的效应。



医疗器械



食品

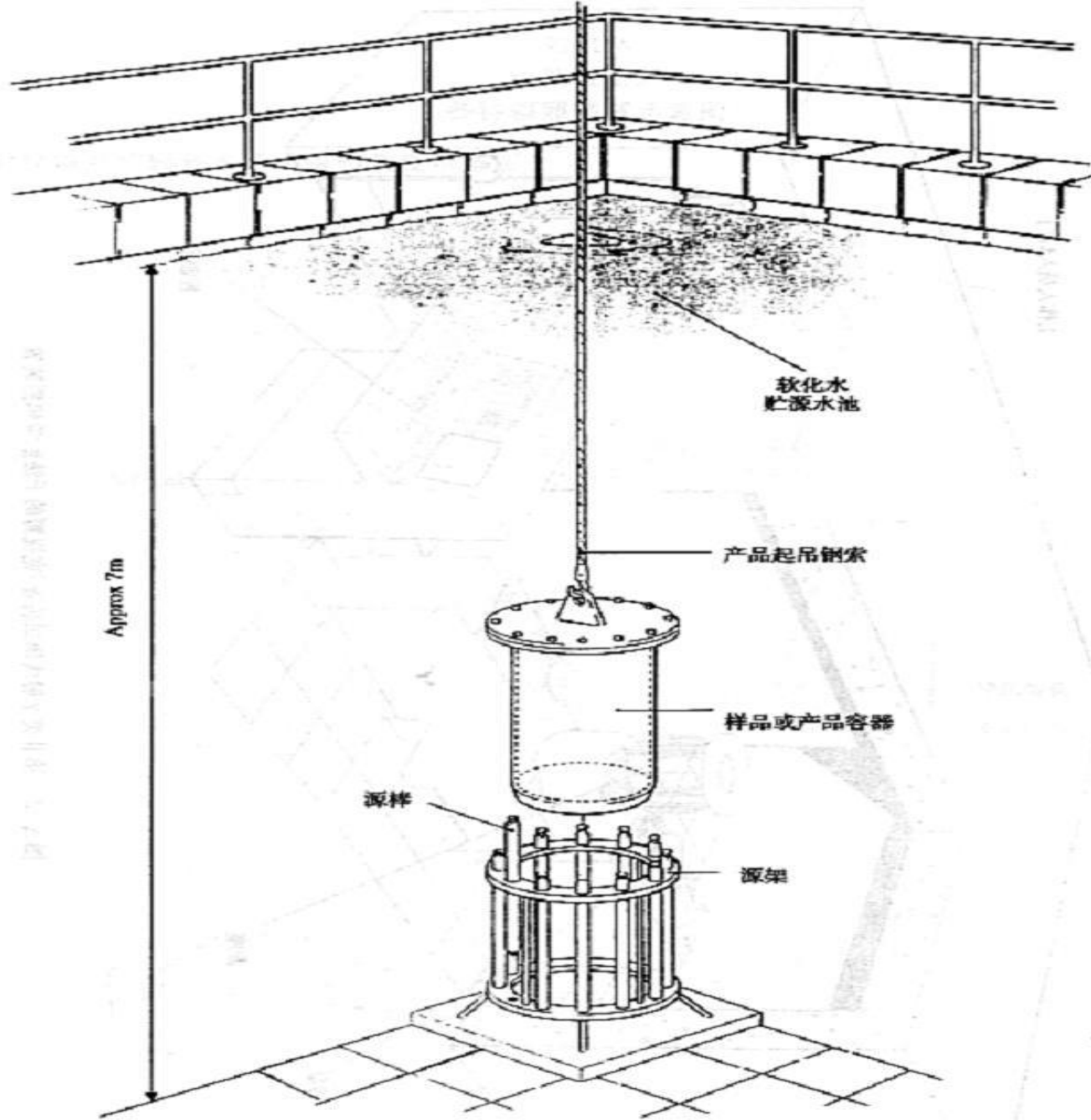
2005年我国辐照食品产量就已达到**14.5**万吨，占世界辐照食品总量的**36%**，产值达到**35**亿元。



日用品



药品



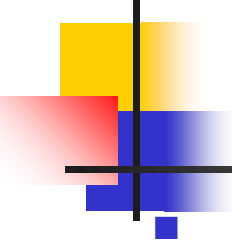
最初的辐照灭菌
定点定源



定源辐照品移动式



开封辐照源泄漏事件



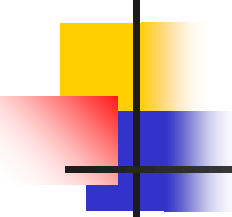
5.2.2 钴-60辐照的特点

钴-60辐照具有深穿透和低剂量率的特点，而且温度效应极小。它甚至能处理高密度产品（例如预充注射器）。

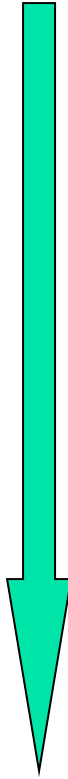
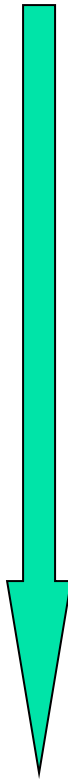
1、包装完整性： 辐射的穿透性强，不需要可穿透的包装材料。对压力或真空没有要求。

2、简单、可靠和即刻放行： 使用伽马辐射时，时间是唯一需要控制的变量，因此偏差可能性极小。确认所用辐射剂量后，产品即可放行运输。

3、无残留物，无放射性： 伽马射线是纯能量。不会产生残留物，它们的能量也不足以产生放射。



六、辐照灭菌的研究思路

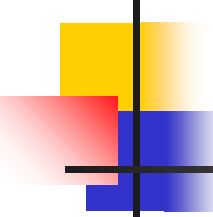


对产品本身和包装进行研究

确认灭菌剂量

灭菌过程的验证

灭菌剂量的审核

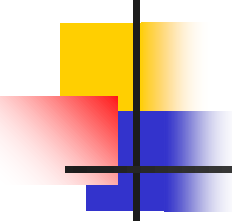


七、辐照剂量设定

目前有三种确定的方法：

方法一	方法二	固定剂量（最新）	
BB>0.1	BB>0	BB<1000 VD_{MAX}^{25}	BB<1.5 VD_{MAX}^{15}

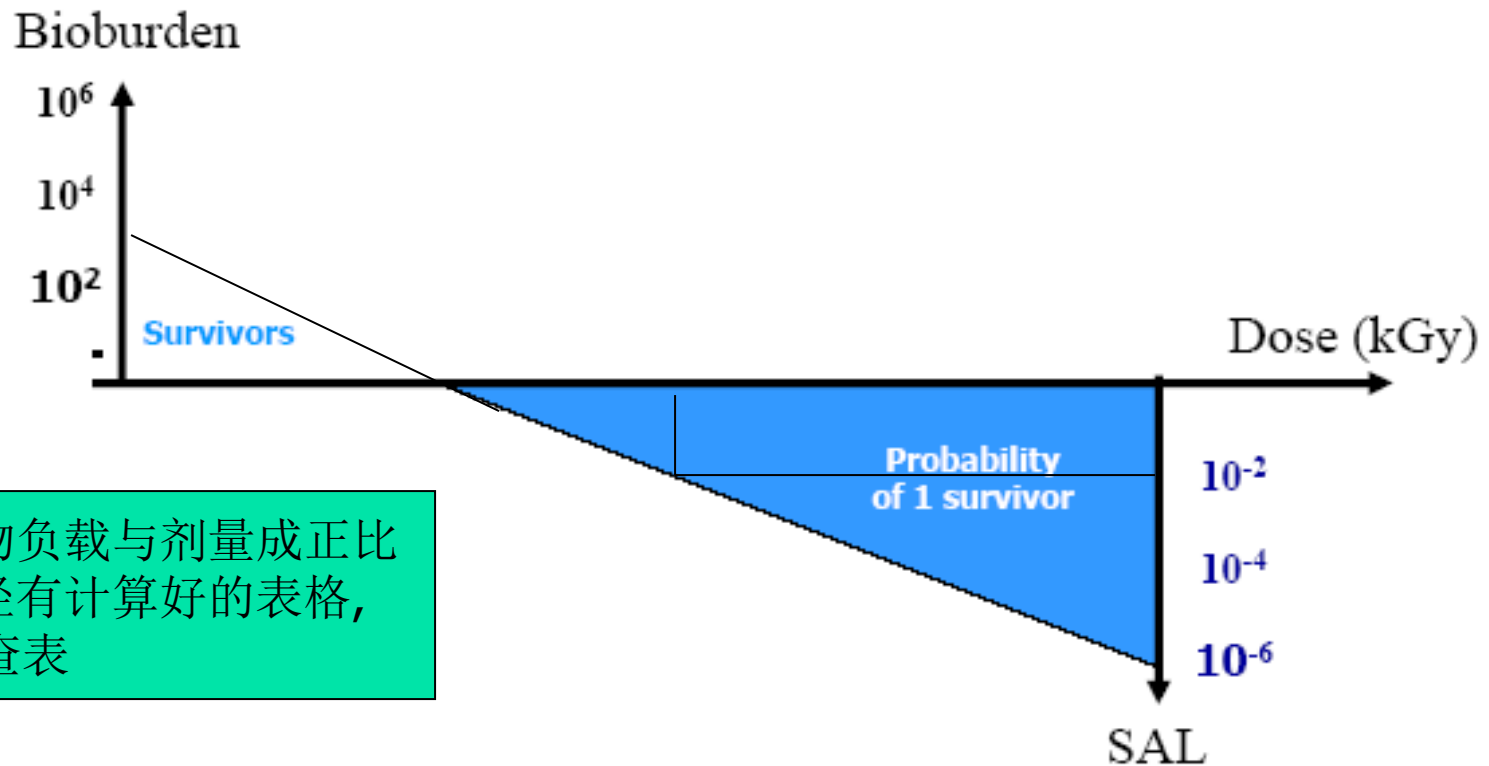
sulzer medica to pay 1 billion to recipients of faulty artificial
辐照灭菌产品没有达到无菌，从而导致飞利浦召回1亿英镑的医疗用品。



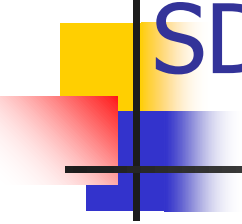
7.1 方法一确定剂量

- 方法一：
- 当 $BB > 0.1$ 时使用：首先由初始污染菌确定灭菌剂量, 再经过验证确定所选的剂量满足微生物的抗性分布.

生物负载与剂量的关系经典曲线



- 1 生物负载与剂量成正比
- 2 已经有计算好的表格, 直接查表



SDR=standard distribution of resistance

Whiteby *et al.*

D_{10} (kGy)	1,0	1,5	2,0	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0	4,2
Probability (%)	65,487	22,493	6,302	3,179	1,213	0,786	0,350	0,111	0,072	0,007

Bioburden

Inactivation curve for a population with resistance = SDR

Inactivation curve for a population with resistance < SDR

Inactivation curve for a population resistance > SDR

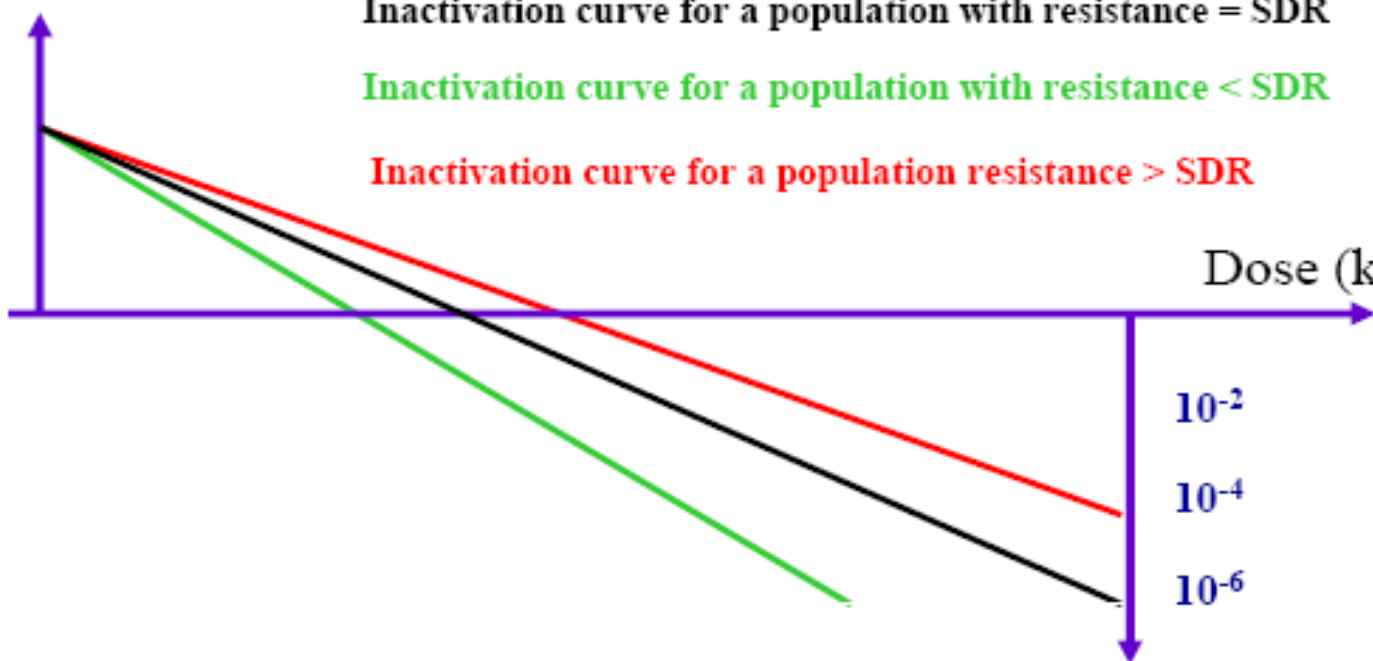
Dose (kGy)

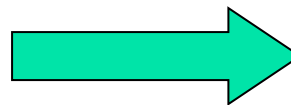
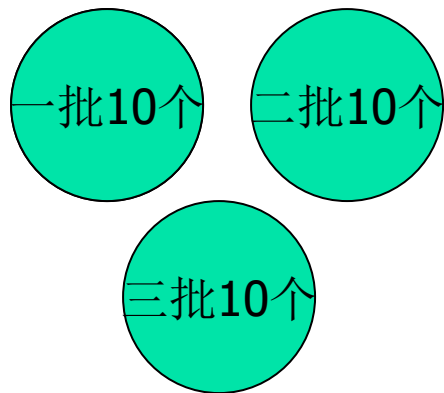
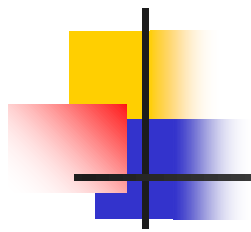
10^{-2}

10^{-4}

10^{-6}

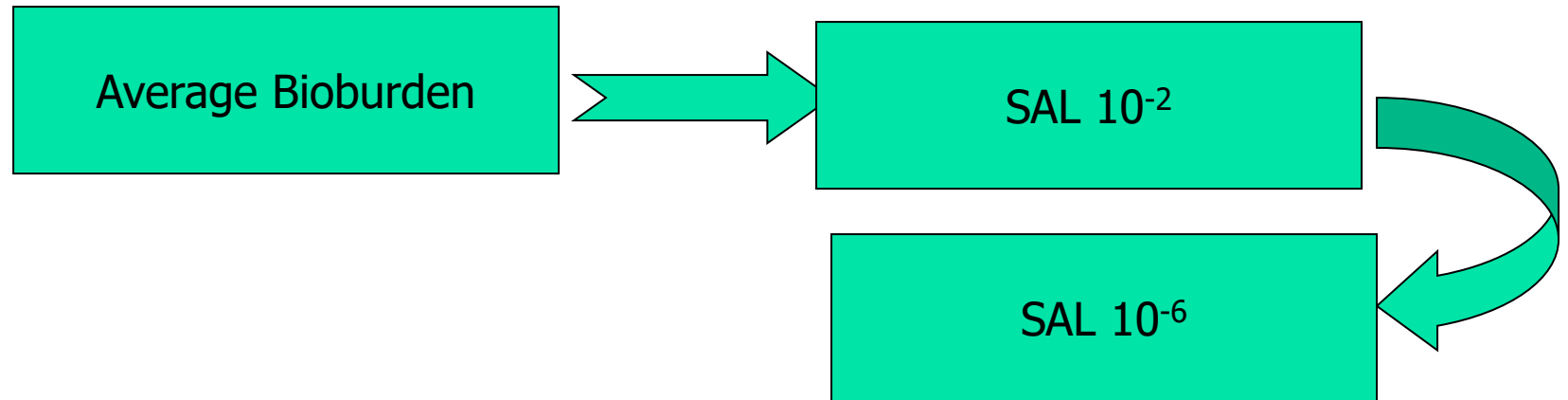
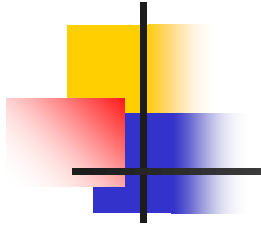
SAL





Average Bioburden

BIOBURDEN



验证灭菌剂量(微生物的抗性确保)

- 按照SAL 10^{-2} 灭菌剂量, 灭菌100个样品, 检测产品上的微生物含量.
- 如果<2个样品有菌, 接受
- 如果3和4个样品有菌, 排除操作因素后重做. 如果确认必须提高剂量.
- 如果5个以上, 最好停止灭菌, 重新考虑其他方法.
- 剂量波动在正负**10%**可以接受, 否则验证失败。

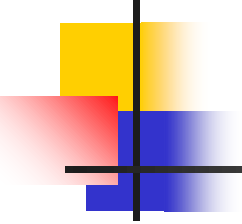
7.2 方法二 确定剂量

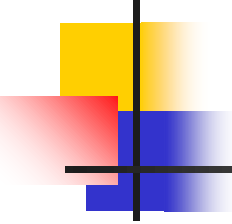
- 方法二：取三批样品,每批280个样品, 共840个样品

Table 16 — Number of product items for irradiation at various incremental doses

Batch No.	Nominal incremental dose (kGy)									Product held for Stage 3 experiment	Total product required
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

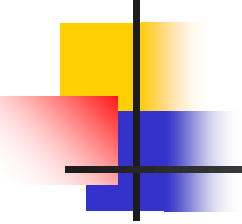
Batch No.		Nominal dose (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Delivered dose (kGy)	2,2	5,0	5,3	9,0	9,2	11,6	15,0	16,2	19,3
	Number of positives	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	Delivered dose (kGy)	2,6	3,2	6,6	8,0	9,7	13,0	13,8	15,8	17,9
	Number of positives	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	Delivered dose (kGy)	2,3	4,2	5,9	7,5	10,7	11,4	13,7	17,5	17,1
	Number of positives	18	7	2	2	0	0	0	0	0

- 
- 第一个出现无菌样品的定义为ffp
 - 第一个出现全部为无菌的样品的剂量定义为 d^*
 - 有ffp和 d^* 推出 D^* ，在此剂量下灭菌100个样品，有出现阳性样品的个数推出最终的灭菌剂量。



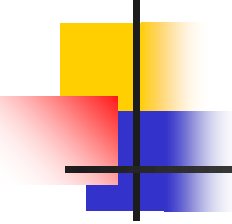
7.3 方法三 确定剂量

- 方法三：
- VD_{MAX}^{25}
- 生物负载<1000时采用。
- 计算三批样品的平均生物负载。查表9得到 10^{-1} 的灭菌剂量
- 灭菌10个样品，剂量波动在正负10%可以接受，否则失败。
- 不能有菌，有菌必须重做验证。无菌接受25K Gy的辐照剂量。



- VD_{MAX}^{15}

- 同样是灭菌三批样品，计算平均负载，查表**10**得到验证剂量
- 在验证剂量下灭菌**10**各样品，不能出现有菌的状况否则验证失败。无菌接受**15KGy**的辐照剂量。

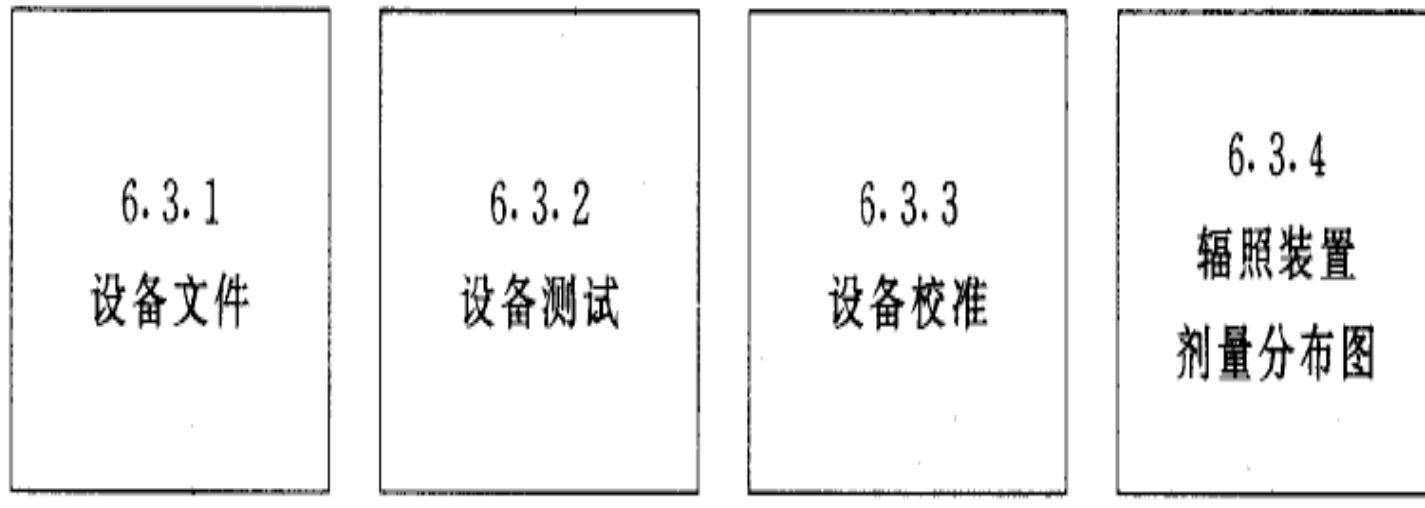


八、辐照灭菌的确认过程

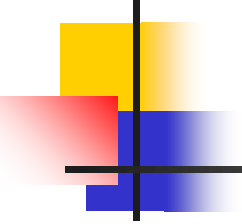
- 7.1 IQ(installation qualification)
- 7.2 OQ(operational qualification)
- 7.3 PQ(performance qualification)

8.1 IQ(installation qualification)

- 目的对设备进行安装确认，并进行文件记录。



源介绍、建筑介绍、传输结构及传输情况、辐照容器、隔离情况、剂量分布



8. 2 OQ(operational qualification)

- 目的：证明已安装的辐照装置能在标准许可范围内运行和授予适当的剂量，可通过剂量分布试验和确定与剂量分布相关的工艺来完成。

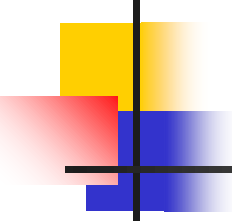
6.4.1

产品装载模式
的确定

6.4.2

产品剂量分布图

对产品货箱进行剂量分布试验，剂量验证时可以用性质和污染菌相同的样品代替。



8.3 PQ(performance qualification)

- 目的：按照正常的灭菌方式**装载产品**，测定装载产品的箱体内剂量的最大与最小分布点。对装载产品本身密度，排放方式进行描述。对产品经过辐照后的性能进行确认。

微生物确认
(确保灭菌
产品无菌)

产品性能确认
(物理性能和
化学性能、
生物性能)

剂量分布确认

对产品性能和剂量进行确认研究

8.4 剂量的确保

6.5 认证

文件汇总

审评和批准



6.6 认证的保持

6.6.1

校准程序

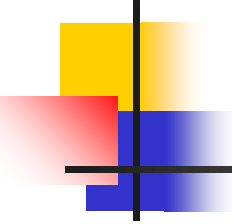
6.6.2

辐照装置
再鉴定

6.6.3

灭菌剂量
审核

灭菌剂量的审核的频率应根据ISO11137-1: 2006第12.1条款实施。最初频率高，当获得产品及制造经验后，灭菌剂量审核时间可增加：最初时间间隔为3个月，以后可以6个月，但最长不超过12个月。

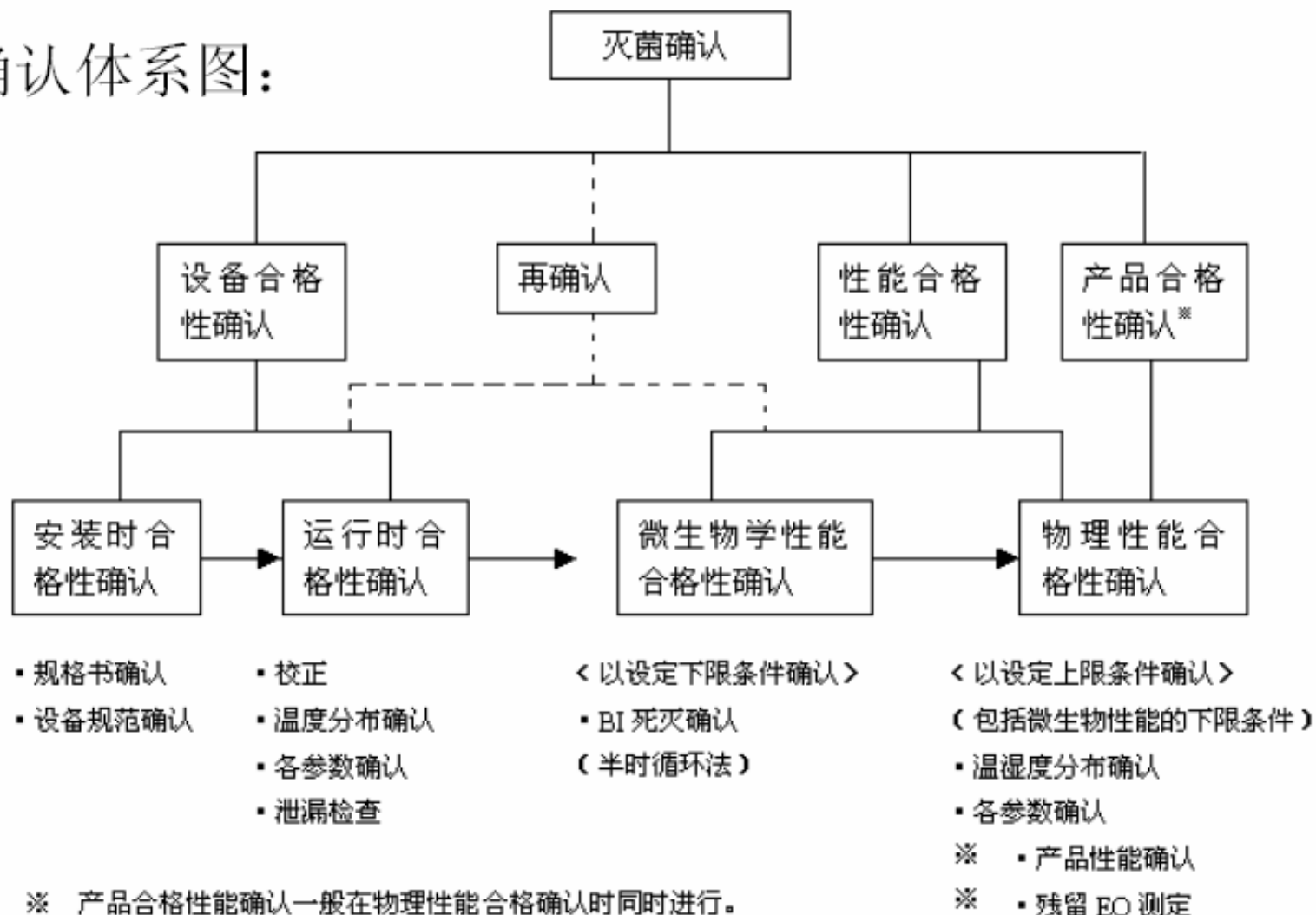


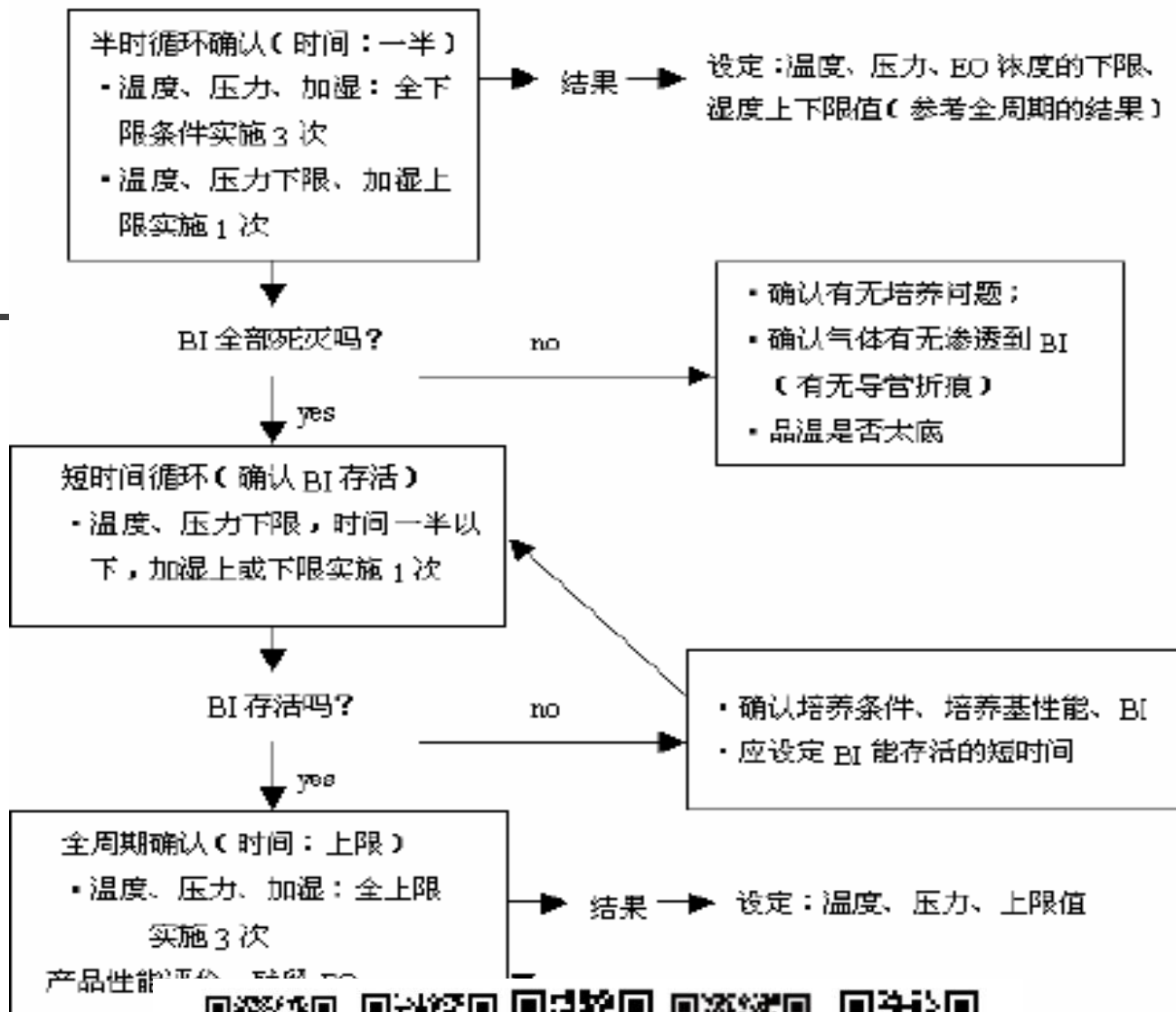
九、EO灭菌及其验证

- 环氧乙烷是一种化学物质，英文名称为：**Ethylene Oxide**， 简称为：**EO** 或**ETO** 等。化学性质活泼，可与多种物质反应。
- 环氧乙烷灭菌的原理：是在一定的**温度、湿度、压力、环氧乙烷浓度**(600~800mg/l) 条件下，对封闭灭菌室内的产品进行熏蒸，环氧乙烷与微生物发生非特异性烷基化作用，从而抑制微生物反应基的正常功能，使其新陈代谢发生障碍而死亡。可杀灭细菌、真菌、病毒、立克次体和芽胞等各种微生物，属于高效消毒剂。

EO灭菌验证

● 灭菌确认体系图：





各参数:



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业服务
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE

(度、湿度)
:)