

Principi parne sterilizacije

Sterilnost se definira kao odsustvo živih mikroorganizama i može se postići pomoću određenog letalnog agensa. Iz različitih razloga, najpouzdaniji sterilizacijski agens, u slučajevima gdje se isti može koristiti, je vlažna toplina u formi zasićene pare. Ovaj tip sterilizacije se bazira na visoko efikasnoj razmjeni topline između zasićene pare i predmeta koji su u kontaktu s parom.

U parnim autoklavima fizikalni parametri koji vladaju procesom su slijedeći:

- 1) tlak
- 2) temperatura
- 3) vrijeme ekspozicije.

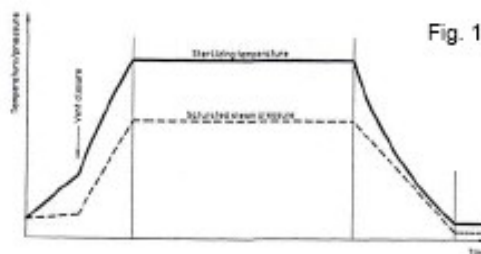
Višebrojne kombinacije ovih triju faktora omogućava individualizaciju ciklusa sterilizacije prema nivou zahtjevanog letaliteta i različitim tipologijama punjenja.

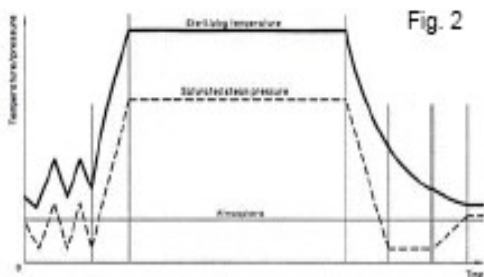
RAZVOJ CIKLUSA STERILIZACIJE

Pod razvojem ciklusa sterilizacije podrazumijeva se faza koja je određena fizikalnim parametrima ciklusa koji će se onda primjeniti na proizvode punjenja. Cilj je određivanje range-a uvjeta koji garantiraju prikladno osiguranje sterilnosti, istovremeno minimizirajući eventualne negativne efekte na proizvod. Izbor tipa ciklusa se bazira ne samo prema vrsti proizvoda za sterilizaciju, već i prema vrsti raspoložive opreme.

Tipično se koriste dva tipa ciklusa: težinski (gravitacioni) (Slika1) ili sa vakuumom (Slika 2).

U gravitacionom ciklusu para se uvodi kroz gornji dio komore i silazeći polako istiskuje zrak koji u međuvremenu izlazi kroz valvulu smještenu na dnu komore. Ovaj se tip ciklusa savjetuje za sterilizaciju bočica napunjenih tekućinom, za koje bi nagli skokovi tlaka mogli ugroziti sigurnost čepova.





Suprotno tome, za porozna i termorezistentna punjenja, koristi se vakum ciklus.

Ovaj tip ciklus garantira bolju penetraciju zasićene pare u unutrašnjost punjenja jer početna aplikacija vakuma omogućava brzo odstranjivanje prisutnog zraka.

Temperatura unutar sterilizacione komore i unutar punjenja

Obično se ciklus autoklava izvodi u tri faze: faza zagrijavanja, faza sterilizacije i faza hlađenja. Međutim, samo u fazi sterilizacije dolazi do efektivne aplikacije temperature sterilizacije.

Presjek temperature unutar komore ovisi o fazi sterilizacije, ali više od svega, snažno na nju utječe prisustvo punjenja i njegove različite konfiguracije. Jedan vrlo signifikativan slučaj je sterilizacija tekućina: zbog volumena, tipa posude, viskoziteta i pristupačnosti boca, događa se da se tekućina sporije zagrijava u odnosu na sterilizacijsku komoru. Zbog toga efektivno vrijeme sterilizacije mora početi nakon perioda prilagodbe tijekom kojeg tekućina dospije uniformno postići temperature sterilizacije. Ovaj **lag time** mora biti eksperimentalno određen i mora biti validiran za svaki tip punjenja.

TRI MODELA STERILIZCIJE

Tijekom vremena, tri modela sterilizacije su preuzeti kao modeli razvoja ciklusa parne sterilizacije:

- 1) bioburden model
- 2) overkill model
- 3) kombinirani model.

Uspoređujući ove tri metode (Fig.3) vidi se jasno da tri pristupa imaju različite ciljeve. Bioburden metoda daje naglasak na stabilnost proizvoda, dok overkill metoda prvenstveno garantira sterilnost, kombinirani model je između prethodne dvije metode.

Bioburden model

Ovaj se pristup primjenjuje kod termolabilnih proizvoda ili na one koji su već u finalnom pakiranju. U ovim slučajevima, ekspoziciju je potrebno minimizirati na način da se dosegne ravnoteža između prihvatljivog stupnja sterilizacije i stabilnosti proizvoda na kraju tretmana. Ova metoda donosi vjerovatnost prezivljavanja manju od 1 od 10x6 najrezistentnijeg bioburdena nađenog u punjenju.

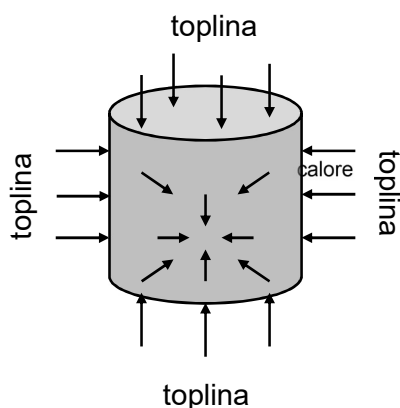
- temperaturu sterilizacije
- zasićenu paru, tlak
- trajanje sterilizacije.

Prva dva faktora međusobno su usko povezana. Letalitet mikroorganizama kao posljedica sterilizacije zasićenom parom posljedica je sinergističkog djelovanja topline i vlage na celularne strukture mikroba. Da je transmisija topline efikasnija putem pare nego putem zraka, podupire činjenica kako je potrebna veća temperatura i duže trajanje ciklusa sterilizacije suhom toplinom za razliku od one parne.

Detaljno su obrađeni i analizirani neophodni uvjeti i odgovarajući mehanizmi za održavanje sterilnosti. Sa stanovišta upotrebe Bioloških Indikatora, vrlo je bitno razlučiti mehanizam ubijanja unutar tekućine i onaj kod suhih punjenja.

Mehanizam sterilizacije tekućih punjenja (tekući produkti)

Pod parnom sterilizacijom tekućih punjenja podrazumijeva se prvenstveno postizanje temperature sterilizacije u svim točkama tekućine. Na početku, uvedena para unutar sterilizacijske komore dolazi u kontakt sa vanjskom stijenkom posude i zagrijava ju. Nakon toga, toplina se prenosi sa vanjske stijenke posude na sloj tekućine koji je u direktnom kontaktu sa njom i tako u sve dublje zone tekućine. Upravo to objašnjava činjenicu zašto je najdubljem sloju tekućine potrebno najviše vremena da postigne temperaturu sterilizacije.



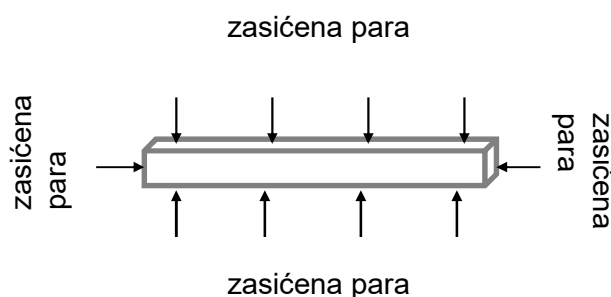
Utjecaj volumena tekućine

Kako bi se osigurala efikasna sterilizacija, potrebno je njeno trajanje računati nakon što je cijeli volumen tekućine postigao determiniranu temperaturu sterilizacije. To znači da je na vrijeme trajanja sterilizacije potrebno dodati vremenski interval (lag time) koji je neophodan da punjenje dostigne determiniranu temperaturu sterilizacije. Lag time je neophodno eksperimentalno odrediti i validirati za svaki tip punjenja. Što su veće posude i volumeni tekućina namjenjenih sterilizaciji, to će biti duži lag time; stoga je potrebno standardizirati cikluse sterilizacije, formirajući što homogenija punjenja. Naravno, mora se naći kompromis koji garantira postizanje zahtjevanih parametara a da se istovremeno ne kompromitira stabilnost proizvoda.

Mehanizam sterilizacije suhих punjenja (kruti produkti)

Za razliku od sterilizacije tekućih punjenja, parna sterilizacija suhих punjenja ima drugačiji mehanizam. U stvari ono što ubija mikroorganizme je prisustvo zasićene pare, odnosno topline i vlage koji su neophodni za ubijanje.

Para djeluje dolazeći u direktni kontakt sa površinom materijala koji se sterilizira, odnosno sa tu prisutnim mikroorganizmima. Da bi se postigla sterilnost krutog produkta, potrebno je da para dođe u kontakt sa cjelokupno izloženom površinom.



ULOGA BIOLOŠKIH INDIKATORA

Zbog gore navedenih razloga jasno je da se za kontrolu sterilizacije tekućih punjenja i suhих punjenja ne može koristiti isti tip Biološkog Indikatora. Uz to, dobro bi bilo usvojiti različite ciklusi za navedana dva tipa punjenja, nastojeći da budu što homogenija. Bitno je zapamtiti da za svaki ciklus postoje odgovarajući Biološki Indikatori koji su vrlo sigurni i pozdani budući da su namjenski kreirani. Normative koje se odnose na kontrolu sterilizacije uvijek preporučaju upotrebu Bioloških Indikatora.

Biološki Indikator za suha punjenja

Savjetuje se upotreba Bioloških Indikatora gdje su bakterijske spore inokulirane na određeni nosač (npr. papir). I u ovom slučaju para direktno djeluje na bakterijske spore, ubijajući ih. **SGM Biotech** proizvodi strip-ove (trakice) u klasičnom formatu (strip u omotu) ili self-contained (strip + ampula sa hranjivom podlogom, u plastičnoj epruveti).

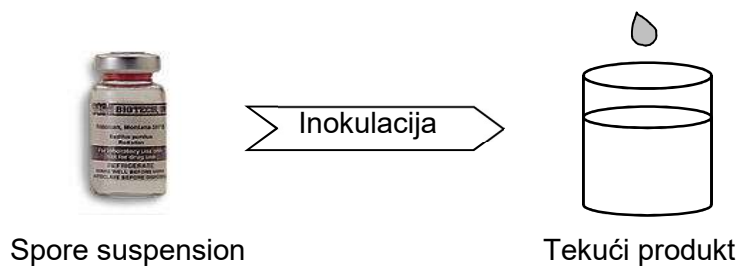
Biološki Indikatori za tekuća punjenja

Za sterilizaciju tekućih punjenja neophodno je upotrijebiti Biološke Indikatore u tekućoj formi jer reproduciraju mehanizam sterilizacije koji se događa u tekućinama. **SGM Biotech** stavlja Vam na raspolaganje dva tipa Bioloških Indikatora:

Spore Suspension

Radi se o suspenziji bakterijskih spora poznatih karakteristika koje se mogu direktno inokulirati u tekuće proizvode namjenjene sterilizaciji. Ovaj se tip indikatora mora uvijek koristiti sa mjerom oprezom jer kemijske supstancije produkta mogu vrlo lako promijeniti karakteristike rezistencije spora, povisujući ili snizujući D-value.

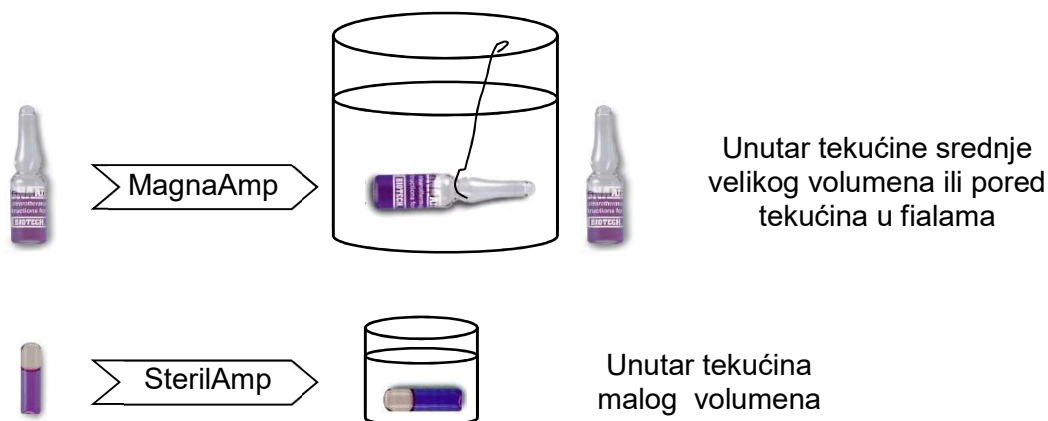
Da bi se izbjegla neugodna iznenađenja savjetuje se izvođenje specijalne studije pomoću koje se određuje D-value onih spora koje dolaze u direktni kontakt sa samim produktom. Studiju je potrebno izvesti u stručnom i dobro opremljenom laboratoriju, kao što je to onaj u **SGM Biotech-u**, koji rutinski vrši D-value studije.



MagnaAmp i SterilAmp

Ovi su sistemi namjenjeni za optimalnu i sigurnu kontrolu sterilizacije tekućina. Biološki Indikator je u obliku zatvorene staklene ampule koja sadrži spore *Geobacillus stearothermophilus-a* suspednirane u hranjivoj podlozi. Karakteristike rezistencije i populacije spora su determinirane te prikazane na certifikatu analize. Parametri su sukladni sa internacionalnim normativama USP, ISO i EN.

Self-contained indikatori imaju velike prednosti: izuzetno jednostavna upotreba čak i u neopremljenim laboratorijima; nemogućnost kontaminacije jer spore ne dolaze u kontakt sa vanjskim ambijentom.



Što se može dogoditi ako se koriste tekući Biološki Indikatori u ampuli za kontrolu sterilizacije suhих punjenja

Kako je već objašnjeno, površina suhog materijala biva sterilizirana samo ako dođe u direktni kontakt sa zasićenom parom. U slučaju kada se stvore zračni džepovi unutar autoklava moguće je da punjenje ne

bude u potpunosti sterilizirano. Naime, tamo gdje je zrak nema sterilizacijskog efekta pare. U unutrašnjosti Biološkog Indikatora u ampuli, spore bivaju ubijene putem topline preko tekućine u kojoj su suspendirane bez obzira na prisutnost zračnih džepova.

Što se može dogoditi ako se koriste suhi Biološki Indikatori, strip, za kontrolu sterilizacije tekućih punjenja

Pozicionirajući strip (trakicu) pored bočice koja sadrži tekućinu znači kontrolirati efikasnost sterilizacije na nivou vanjske površine posude, dok se o sadržaju tekućine ništa ne može zaključiti.

Česti problem sterilizacije tekućina je nedovoljni letalitet mikroba u unutrašnjosti tekućine koji se jedino može verificirati ukoliko se na kritično mjesto postavi Biološki Indikator.

Na bazi do sada izloženog jasno se može zaključiti zašto internacionalne normative preporučuju redovitu upotrebu Bioloških Indikatora ne samo za validaciju ciklusa već pogotovo i za rutinsku sterilizaciju. Kako se radi o složenom biološkom sistemu, Biološki Indikatori ukazuju na istovremeno prisustvo svih faktora sterilizacije dajući nepobitan rezultat o postignutom letalitetu. U Sjedinjenim Američkim Državama, gdje je tehničko osoblje bilo tijekom dužeg perioda educirano o ovoj problematici, Biološki se Indikatori koriste za kontrolu svakog ciklusa čime se ostvaruje veći nivo sigurnosti sterilnosti farmaceutskih proizvoda u svakodnevnoj praksi. Stoga se svaki onaj ciklus koji nije kontroliran pomoću Bioloških Indikatora može smatrati riskantnim.

Sopex d.o.o.

Put za forticu 12c

51410 Opatija

info@sopex.hr

www.sopex.hr