STERILIZAREA INDUSTRIALĂ A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN MASE PLASTICE CU OXID DE ETILENĂ

INDUSTRIAL STERILIZATION OF PLASTIC MEDICAL DEVICES WITH ETHYLENE OXIDE

CZU: 614.484:547.422.22-31 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.85**

Elena BUNDUCHI
ORCID: 0000-0003-2275-9918
E-mail: elena.bunduchi@usm.md
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Octavian ZARA
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Aliona MEREUȚA
ORCID: 0000-0003-2275-9918
E-mail: aliona.mereuta@ancd.gov.md
Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare, Chișinău, Republica Moldova

Sergey BUZHOR
SRL IUSPAC, Chișinău, Republica Moldova

Summary. *The paper presents a case study conducted at the UISPAC SRL company, specialized in the production and sterilization of plastic medical devices. The study involves mathematical calculations (fractional method with negative results) for the theoretical determination of the minimum sterilization time; establishes and implements on an industrial scale the conditions of the sterility test (time, temperature, humidity, dose of ethylene oxide). The efficiency of sterilization under the established conditions (SAL 10⁻⁶) was confirmed by the results issued by 2 analysis laboratories, one national (ANSP) and the other international (TUV Sud International Laboratory, Italy). The certificates confirm the sterility of the products and that the applied method and the equipment used comply with the requirements set forth by ISO 13485:2016.*

Cuvinte-cheie: *mase plastice oxid de etilenă, polietilenă, polipropilenă, sterilizare.*

INTRODUCERE

Dispozitivele fabricate din mase plastice, datorită variabilității lor, sunt din ce în ce mai utilizate în medicina modernă, necesitând metode eficiente și sigure de sterilizare, care să nu compromită integritatea materialului. Dat fiind faptul că multe dintre articole medicale sunt fabricate din mase plastice, precum polietilenă (PE) și polipropilenă (PP), care sunt sensibile la temperaturi ridicate, există limitări de utilizare a metodelor clasice

de sterilizare termică pentru acestea. O soluție pentru sterilizarea materialelor sensibile la termodegradări este utilizarea, în calitate de agent de sterilizare, a oxidului de etilenă (EtO) [1], tehnologie care este agreată și de organismele internaționale, Organizația Internațională de Standardizare (ISO) [2] și Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) [3]. Deși oxidul de etilenă are capacitatea de a penetra ambalajele și materialele complexe, asigurând o sterilizare profundă chiar și în cazul obiectelor cu geometrie complicată, totuși, utilizarea acestuia implică riscuri pentru sănătatea umană și pentru mediu, necesitând instalații specializate, procese automatizate și condiții stricte de siguranță [4].

Scopul studiului a fost atingerea performanței microbiologice a procesului de sterilizare cu oxid de etilenă (EtO), aplicat recipientelor pentru recoltarea lichidelor biologice în cadrul secției de sterilizare la UISPAC SRL, utilizând sterilizatorul AXIS 4000.-

MATERIAL ȘI METODE

Recipiente formate prin injecție termoplastică, produse de IUSPAC SRL, cu pereții din polipropilenă (PP) și capac din polietilenă (PE). Dimensiunile geometrice ale produselor: grosimea perete – (0.8 ± 0.1) mm; înălțime recipient – 120 mL; diametru capac – 61.6 mm; masa recipient cu capac – (14.6 ± 1) g;

Utilaj AXIS 4000, fabricat de compania Kordon Tıp, Turcia [5]. Principiul de funcționare: dispozitivele medicale se pun într-o pungă de sterilizare specială (*liner bag*), împreună cu un cartuș de EtO (*doză pre-măsurată, de obicei 100% EtO lichid, sigilat într-un recipient de sticlă mic*), o sursă de umiditate (*„humidity chip" – o microcapsulă ce eliberează vapori de apă pentru a asigura umiditatea optimă*) și un *indicator dozimetric*. Punga sigilată termic se plasează în camera sterilizatorului, se închide camera etanș și se pornește ciclul. Cartușul de EtO este activat printr-un mecanism de perforare și evaporare controlată, declanșat prin apăsarea unui buton dedicat. Gazul EtO este eliberat treptat în interiorul pungii și difuzează prin ambalaj și în obiectele de sterilizat, distrugând toți agenții patogeni (inclusiv sporii bacterieni).

Metoda fracționată cu rezultate negative, metodă matematică de calculare a valorii *D* (*Decimal Reduction Time*) sau timpul minim de sterilizare [6]. Datele necesare pentru calcule sunt obținute prin expunerea a mai multe seturi de indicatori biologici la timpi de sterilizare diferiți; înregistrarea, după incubare, dacă probele sunt fără creștere (negative) sau cu creștere (pozitive) microbiană; utilizarea frecvenței rezultatelor negative pentru a estima letalitatea sterilizării.

Teste de sterilitate, ISO 11737-1:2018 [7] și ISO 11737-2:2019 [8]. Principiul testelor: se introduc probele direct în medii de cultură sterile: tioglicolat de sodiu (pentru bacterii anaerobe și facultative) și triptonă-soia (TSB) (pentru bacterii aerobe și fungi). Mediile lichide sunt incubate în următoarele condiții: 20-25°C pentru fungi (7-14 zile) și 30-35°C pentru bacterii (14 zile).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Este cunoscut că eficiența sterilizării și nivelul reziduurilor rămase pe produs sunt dependente de parametrii procesului de sterilizare: *timpul, temperatura, umiditatea* și *concentrația oxidului de etilenă.* Interdependența acestor parametri necesită monitorizare și reglaj fin pentru evitarea sub-sterilizării sau acumulării excesive de reziduuri.

Pentru stabilirea ***timpului de sterilizare*** practic au fost sterilizate 80 de probe timp de 480 min și cuantificat numărul de probe fără creștere microbiană (Tab. 1).

Aplicând formulele de calcul ale metodei fracționării negative s-a determinat practic timpul minim necesar pentru sterilizarea probelor și obținerea nivelului de asigurare a sterilității de ordinul 10^{-6} UFC. Pentru aceasta au fost efectuate cicluri de sterilizare la diferiți timpi, în intervalul 20-480 min, cu 80 de probe per expunere. S-au calculat timpii medii, modificările proporției de probe sterilizate, contribuțiile individuale ale fiecărui interval și s-a obținut valoarea medie $\bar{D}$ cu ajustarea incertitudinii ($2\sqrt{V}$) pentru un interval de încredere de 95%.

Tabelul 1. Date pentru calcularea valorii *D* cu metoda fracționării negative

Timpul de expunere la sterilizare (min.)	Numărul de probe testate	Numărul de probe fără creștere microbiană	Începutul incubației	Sfârșitul incubației
20	80	0	03.10.2024	05.10.2024
40	80	0	04.10.2024	06.10.2024
80	80	2	05.10.2024	07.10.2024
160	80	35	06.10.2024	08.10.2024
320	80	80	07.10.2024	09.10.2024
360	80	80	08.10.2024	10.10.2024
480	80	80	09.10.2024	11.10.2024

[date proprii]

Media timpurilor de sterilizare a fost determinată pentru 6 valori (x_1-x_6):

$$x_1 = 30\ min;\ x_2 = 60\ min;\ x_3 = 120\ min;\ x_4 = 240\ min;\ x_5 = 340\ min;\ x_6 = 420\ min \quad \textbf{(1)}$$

Rata de schimbarea a proporției de probe sterilizate (y_2-y) constituie:

$$y_2 = 0.025; y_3 = 0.4;\ y_4 = 0.275;\ y_5 = 0.3 \quad \textbf{(2)}$$

Contribuția intervalului de timp la valoarea medie totală calculată este egală cu:

$$\mu_2 = 1.5;\ \mu_3 = 48;\ \mu_4 = 66;\ \mu_5 = 102.$$

$$\mu_{total} = (1.5 + 48 + 66 + 102) = 217.5 \quad \textbf{(3)}$$

Valoarea medie a timpului necesar pentru reducerea cu 1 log a încărcăturii microbiene este $\underline{D} = 34.79$, iar factorul de corecție statistic pentru estimarea variației metodei constituie **a = 34.79**. Varianța asociată determinării valorii *D* calculată: $V = 1.24$ $V = 1.24$. Valoarea finală a lui $D_{calculat}$ luând în considerare incertitudinea este: $D_{calculat} = 37.02\ min.$

Având în vedere că pentru atingerea performanței microbiologice este necesar ca nivelul de sterilitate să atingă ordinul 10^{-6} UFC (*unități formatoare de colonii*), a fost stabilită valoarea SRL, *reducerea logaritmică a contaminării microbiene* (*Sterility Log Reduction*)*:*

$$SLR = log(N_0) - log(N_t)) \quad \textbf{(4)}$$

$$SLR = log(10^6) - log(10^{-6}) = 12 \quad \textbf{(5)}$$

unde: N_0 – concentrația inițială standardizată de microorganisme, 10^6 UFC; N_t – concentrația finală teoretică a microorganismelor viabile, 10^{-6} UFC.

Astfel, timpul mediu necesar pentru sterilizare este:

$$T_{min} = D_{calculat} \cdot SLR = 37.02 \cdot 12 = 444\ min \quad \textbf{(6)}$$

După stabilirea timpului minim de sterilizare au fost puse în aplicare programe de sterilizare. S-a experimentat, utilizând două programe: ***program complet*** (propus de producător) și ***program redus*** (calculat teoretic, T_{min} = 444 min).

Programul complet reprezintă un ciclu de 16 ore (2 ore de condiționare + 12 ore de sterilizare + 2 ore de ventilație). Astfel, opt saci cu containere pentru recoltarea lichidelor biologice au fost încărcați în sterilizator, în fiecare sac a fost plasat a câte un indicator biologic. Durata incubației: 03.10.2024- 10.10.2024 (Tab. 2).

Tabelul 2. Condițiile experimentului cu Program complet

Nr. Sac	Indicator biologic	Încărcătură (completă)	Începutul incubației	Sfârșitul incubației	Reproducere
1	1	Container pentru recoltarea lichidelor biologice	03.10.2024	05.10.2024	X
2	1				X
3	1				X
4	1		04.10.2024	08.10.2024	X
5	1				X
6	1				X
7	1		08.10.2024	10.10.2024	X
8	1				X

[date proprii]

X - *simbol utilizat pentru a indica absența reproducerii microbiene (bacteriană, fungică sau de altă natură) după perioada de incubație.*

1- **Indicator biologic**, *dispozitiv care conține o cantitate definită de spori bacterieni, extrem de rezistenți la procesul specific de sterilizare. Pentru sterilizarea cu oxid de etilenă, microorganismul standard este* ***Bacillus atrophaeus (anterior Bacillus subtilis subspecia niger)****.*

Programul redus (jumătate din programul complet) reprezintă un ciclu de 8 ore (2 ore de condiționare + 4 ore de sterilizare + 2 ore de ventilație). Capacitatea de încărcare a sterilizatorului a fost similară celei de la programul complet. Durata incubației fiind cuprinsă între 04.10.2024 și 11.10.2024 (Tab. 3).

Tabelul 3. Condițiile experimentului cu Program redus

Nr. Sac	**Indicator biologic**	**Încărcătură (completă)**	**Începutul incubației**	**Sfârșitul incubației**	**Reproducere**
1	1	Container pentru recoltarea lichidelor biologice			X
2	1		04.10.2024	06.10.2024	X
3	1				X
4	1		07.10.2024	09.10.2024	X
5	1				X
6	1				X
7	1		08.10.2024	11.10.2024	X
8	1				X

[date proprii]

Au fost utilizați 48 de indicatori biologici introduși în sacii cu containerele pentru recoltarea lichidelor biologice, inclusiv Bacillus atrophaeus, cunoscută ca cea mai rezistentă bacterie la gazul EtO. În perioada testelor nu a fost observată reproducerea microbiană nici pentru unul dintre programele aplicate. Totodată, s-au comparat cei trei parametri critici pentru procesul de sterilizare *temperatura, umiditatea* și *concentrația oxidului de etilenă* pentru procesele de sterilizare fără (figurile1-3) și cu încărcătura de 8 saci, cu a câte 250 bucăți de containere fiecare (figurile 4-6), pentru *programul complet* și pentru *programul redus (jumătate de program)*.

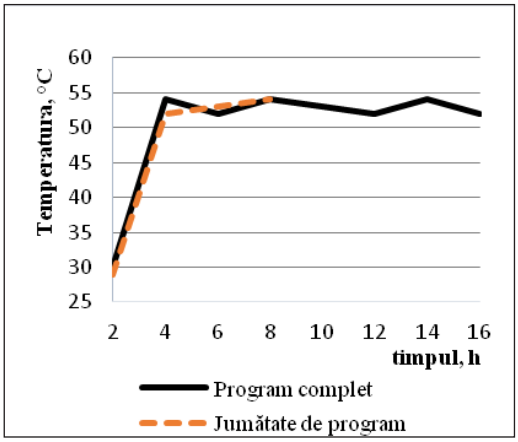


Figura 1. Variația temperaturii în interiorul sterilizatorului gol în funcție de timp.
Condiții: [EtO] = 882 mg·h/L; Rh = 56%

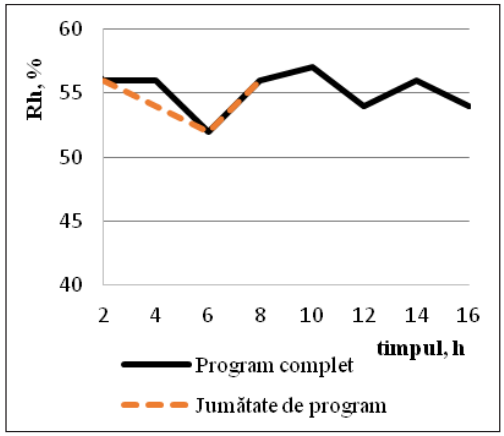


Figura 2. Variația umidității în interiorul sterilizatorului gol în funcție de timp.
Condiții: [EtO] = 882 mg·h/L; t = 53°C

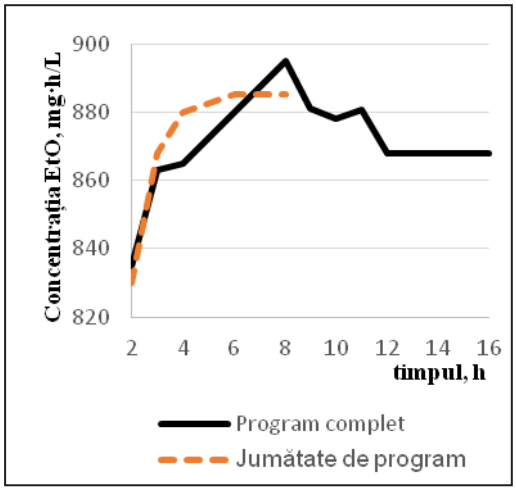


Figura 3. Variația concentrației EtO în interiorul sterilizatorului gol în funcție de timp.
Condiții: t = 54°C; Rh = 56%

Umiditatea este un parametru critic pentru sporicidie, mai ales în prezența sporilor uscați. Dinamica umidității relative redată în figura 2, arată la atingerea rapidă a valorilor necesare (Rh > 35%), sugerând o bună capacitate de umidificare în sterilizatorul gol, esențială pentru activarea eficientă a EtO. Din figura 3 se observă atingerea rapidă a concentrației necesare de oxid de etilenă (EtO), urmată de o fază de platou. Acest grafic confirmă difuzia rapidă și uniformă a gazului în condiții ideale și arată la funcționarea corectă a sistemului de admisie a gazului.

Urmărind dacă produsele încărcate afectează distribuția termică (Fig. 4) s-a con-

statat că aceasta arată o stabilizare ușor întârziată, dar în limite acceptabile. Menținerea temperaturii optime, în acest caz, demonstrează capacitatea echipamentului de a gestiona cicluri reale de sterilizare. Evoluția umidității relative în prezența produselor (Fig. 5) denotă despre scăderi bruște sau întârziate ale umidificării, care pot fi atribuite absorbției umidității de către ambalaje.

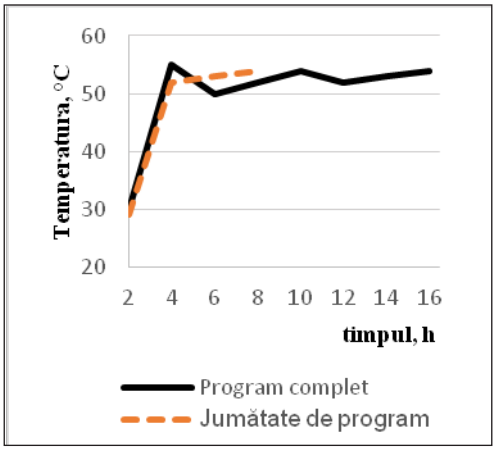


Figura 4. Variația temperaturii în interiorul sterilizatorului încărcat în funcție de timp. Condiții: [EtO] = 882 mg·h/L; Rh = 56%

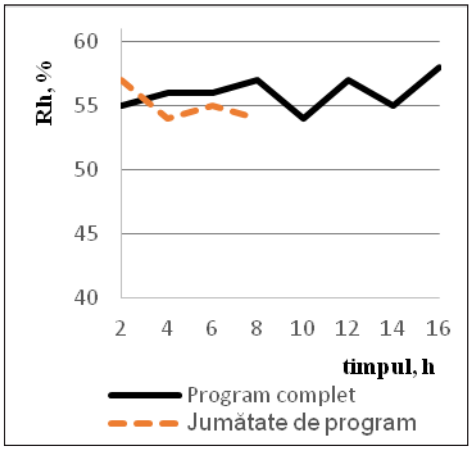


Figura 5. Variația umidității în interiorul sterilizatorului încărcat în funcție de timp. Condiții: [EtO] = 882 mg·h/L; t = 53°C

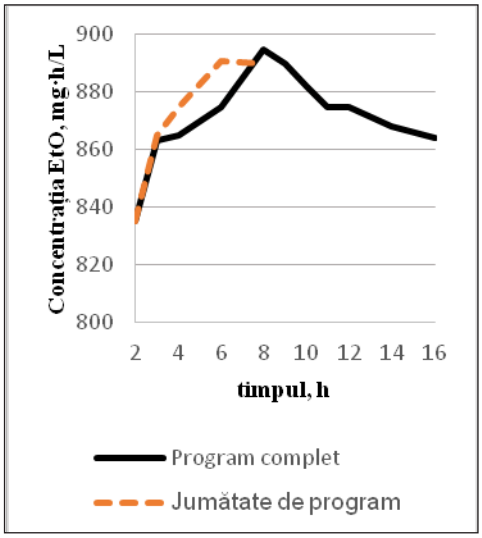


Figura 6. Variația concentrației EtO în interiorul sterilizatorului încărcat în funcție de timp. Condiții: t = 54°C; Rh = 56%

Graficul este esențial pentru validarea etapei de condiționare și demonstrarea eficienței cipului de umiditate. Dependențele grafice din figura 6 expun rezultatele evaluării influenței încărcăturii asupra dispersiei gazului și confirmă capacitatea EtO de a difuza printre produsele ambalate și de a atinge o concentrație letală uniformă. O creștere ușor mai lentă comparativ cu cea reflectată de figura 3 este normală, dar atingerea unui platou stabil este crucială.

Calculele teoretice și rezultatele experimentale au condus la stabilirea parametrilor critici pentru procesul de sterilizare (Tab. 4).

Tabelul 4. Parametri critici de proces

Parametrul	Valoare standard	Toleranță
Temperatura	50 ± 3 °C	[47 – 53 °C]
Umiditate relativă	45 ± 10%	[35 – 55%]
Doză EtO	480–750 mg·h/L	min. 480 mg·h/L
Timp expunere	180 – 240 min	min. 180 min
Timp aerare	≥ 8 ore la 50 °C	până la EtO < 10 ppm

[date proprii]

Produsele sterilizate au fost supuse controlului eficienței sterilizării în cadrul Laboratorului Microbiologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP). Producătorul, planificând certificarea CE a dispozitivelor medicale, a expediat în Laboratorul internațional TUV Sud, Italia spre testare recipiente pentru colectarea lichidelor fiziologice sterilizate în sterilizatorul AXIX 4000. Laboratorul european a confirmat, la fel ca și laboratorul național, că produsele sunt sterile și că metoda aplicată și utilajul folosit sunt conforme cerințelor înaintate de ISO 13485:2016 [9].

CONCLUZII

1. Au fost elaborate și validate programe de sterilizare care au permis definirea unui regim optim de sterilizare pentru dispozitivele medicale din mase plastice (polietilenă și polipropilenă) utilizând oxid de etilenă. Parametrii regimului sunt: temperatură de 54 ± 3 °C, umiditate relativă de 45 ± 10%, doză EtO de 480-750 mg·h/L, timp de expunere de 180-240 min și timp de aerare de minimum 8 ore la 54 ± 3 °C.

2. Eficiența regimului de sterilizare stabilit a fost confirmată prin analize microbiologice efectuate în laboratoare acreditate național și internațional. Rezultatele obținute au demonstrat conformitatea produselor cu cerințele specificate în standardele internaționale ISO aplicabile.

3. Pe baza rezultatelor experimentale a fost elaborată o procedură operațională standard (SOP) pentru procesul de sterilizare cu oxid de etilenă, destinată aplicării industriale în cadrul întreprinderii UISPAC SRL, utilizând echipamentul AXIS 4000.

REFERINȚE:

1. McDONNELL, G. *Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance,* 2012, 432 p. (2nd ed.) Washington, DC: ASM Press. ISBN 978-1-555-81967-5
2. ISO 11135:2014 Sterilization of health-care products – Ethylene oxide – Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. Disponibil: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11135:ed-2:v1:en [Accesat septembrie 2024]
3. FDA - Guidance for Industry and FDA Staff: Enforcement Priorities for EtO Sterilization. Disponibil: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/transitional-enforcement-policy-ethylene-oxide-sterilization-facility-changes-class-iii-devices [Accesat septembrie 2024]
4. Ethylene Oxide - Guidelines and Limits. In: *Occupational Safety and Health Administration (OSHA)*. Disponibil: https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1047 [Accesat septembrie 2024]
5. Kordon Tıp – Ethylene Oxide Sterilizers. Disponibil: https://www.kordontip.com/en/products-2/ethylene-oxide-sterilizers/ [Accesat septembrie 2024]
6. Moruzzi, G., Lou, Y., Fritz, R. Decimal reduction value (D) from fraction negative experiments via maximum likelihood estimation: An enabling spreadsheet and its implications on methodology and current standards. In: *Journal of Food Process Engineering*, 2022, nr. 45(2). doi.org/10.1111/jfpe.14164
7. ISO 11737-1:2018 Sterilization of health care products – Microbiological methodos. Part 1: Determination of a population of microorganisms on products. Disponibil: https://www.iso.org/standard/66451.html [Accesat ianuarie 2025]
8. ISO 11737-2:2019 Sterilization of health care products – Microbiological methodos. Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process. Disponibil: https://www.iso.org/standard/70801.html [Accesat ianuarie 2025]
9. ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. Disponibil: https://www.iso.org/standard/59752.html [Accesat ianuarie 2025].