

MỘT SỐ KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ KHỬ TRÙNG BẰNG BỨC XẠ

Đặc trưng của kỹ thuật khử trùng bằng bức xạ

Khử trùng

Các sản phẩm, dù được sản xuất trong các điều kiện vệ sinh nghiêm ngặt vẫn còn bị nhiễm các vi sinh vật (VSV), tuy với một số lượng ban đầu rất ít. Các sản phẩm như vậy được coi là sản phẩm chưa vô trùng và mục đích của quá trình khử trùng là loại bỏ hoặc bất hoạt các VSV này, làm cho các sản phẩm chưa vô trùng trở thành sản phẩm vô trùng, đảm bảo an toàn cho người sử dụng.

Các phương pháp khử trùng

Có 3 phương pháp được sử dụng để khử trùng ở qui mô công nghiệp:

- Nhiệt nóng ẩm áp lực (steam)
- Khí Ethylene Oxide (EtO)
- Bức xạ ion hoá: bức xạ gamma, electron beam và tia X

Mỗi phương pháp khử trùng kể trên có những ưu và nhược điểm, thích hợp với từng loại sản phẩm cụ thể: nhiệt nóng ẩm có hiệu lực khử trùng tốt, nhưng chỉ thích hợp khử trùng dung dịch, dễ làm hư hỏng dụng cụ bằng plastic, làm chín gây bất hoạt các dược phẩm, chế phẩm sinh học và khi khử trùng phải tháo bỏ bao gói. EtO có hiệu lực khử trùng cao, thậm chí qua được bao gói nhưng không thâm nhập vào bên trong các sản phẩm cấu trúc đặc hoặc nhiều lớp. Ngoài ra EtO là khí độc luôn lưu đọng trong sản phẩm.

Khử trùng bằng bức xạ

Khử trùng bức xạ là một quá trình vật lý nhằm bất hoạt các vi sinh vật (VSV) trong sản phẩm nhờ các hiệu ứng ion hóa của các tia bức xạ. Quá trình này được thực hiện bởi các thiết bị được thiết kế chuyên dụng phát ra các loại bức xạ ion hoá: tia gamma của Co-60 hoặc Cs-137, chùm điện tử của máy gia tốc điện tử và tia X của máy chiếu tia X.

So với các công nghệ khử trùng bằng nhiệt và hoá học, khử trùng bức xạ được coi là một công nghệ sạch, hiệu quả và an toàn hơn vì khử trùng bức xạ khắc phục được nhiều nhược điểm của các phương pháp khác như độ thâm xuyên của tia bức xạ sâu cho phép xử lý được khối sản phẩm lớn, không phải tháo bao gói và có thể dùng nhiều loại vật liệu khác nhau; tương tác của bức xạ lên vật phẩm sinh nhiệt rất yếu nên không làm chín, làm hỏng sản phẩm. Ngoài

ra bức xạ không để lại các chất độc tồn dư và công nghệ xử lý bằng bức xạ khá đơn giản, dễ vận hành và an toàn.

Bảng 1: So sánh một số phương pháp tiệt trùng dụng cụ y tế

Chỉ tiêu so sánh	Tia Gamma	EtO	Chùm tia điện tử
<i>Thiết kế sản phẩm</i>	Không hạn chế	Không có các hốc kín	Không hạn chế
<i>Vật liệu</i>	Hầu hết các loại vật liệu	Hầu hết các loại vật liệu	Một số ít không thích hợp
<i>Bao gói sản phẩm</i>	Không hạn chế	Bao gói khí qua được hoặc đóng gói lần 2	Không hạn chế
<i>Các thông số quy trình xử lý</i>	Thời gian	<ul style="list-style-type: none"> - Nồng độ EtO - Chân không - Áp suất - Nhiệt độ - Độ ẩm - Thời gian 	Thời gian
<i>Độ tin cậy của quy trình xử lý</i>	Rất tốt	Tốt	Rất tốt
<i>Phép thử vi sinh vật sau khử trùng</i>	Không cần	Cần	Không cần
<i>Thời gian lưu giữ trước khi dùng sản phẩm</i>	Không cần	Ít nhất 14 ngày	Không cần
<i>Xử lý sau khử trùng</i>	Không cần	Thông khí độc tồn dư	Không cần
<i>Hiệu quả kinh tế</i>	Có hiệu quả kinh tế khi lượng hàng xử lý nhiều hay ít	Có hiệu quả kinh tế khi lượng hàng xử lý nhiều hay ít	Chỉ có hiệu quả kinh tế khi lượng hàng xử lý nhiều

Yêu cầu đối với sản phẩm khử trùng bằng bức xạ

Khử trùng có ý nghĩa quan trọng trong việc nâng cao chất lượng vệ sinh và độ an toàn sản phẩm. Tuy nhiên, khử trùng chỉ là một khâu (thường là khâu cuối cùng) trong toàn bộ dây chuyền sản xuất. Quá trình khử trùng bằng bức xạ không thể thay thế các yêu cầu về chất lượng vật liệu, chất lượng bao gói cách ly vi khuẩn cũng như các yêu cầu vệ sinh môi trường trong đó sản phẩm được

sản xuất, đóng gói và lưu trữ. Nghĩa là sản phẩm trước khi khử trùng bức xạ phải là sản phẩm được sản xuất đạt tiêu chuẩn *GMP - Thực hành sản xuất tốt*.

Phương pháp xác định liều khử trùng

Liều xạ D_{10}

Mỗi loài VSV có một mức đề kháng bẩm sinh đối với bức xạ và được đặc trưng bằng *độ kháng xạ chuẩn* có đơn vị đo là liều D_{10} . Liều D_{10} được định nghĩa là liều có khả năng làm giảm 90% số lượng quần thể VSV ban đầu nhiễm trong sản phẩm.

Liều xạ khử trùng (D_{kt})

Sự bất hoạt các VSV trong quá trình khử trùng bức xạ diễn ra theo qui luật hàm số mũ và độ dốc của đường cong sống sót là giá trị của đại lượng D_{10} :

$$D_{kt} = D_{10} \text{Log} \left(\frac{N_0}{N} \right) \quad N = N_0 10^{-\frac{D_{kt}}{D_{10}}} \quad D_{10} = \frac{D}{\text{Log}N_0 - \text{Log}N}$$

N : Số VSV sống sót sau khi xử lý

N_0 : số VSV ban đầu nhiễm trong sản phẩm

D là liều khử trùng

D_{10} là liều xạ đánh giá độ miễn cảm bẩm sinh của loài VSV

Độ đảm bảo vô trùng (Sterile Assurance Level - SAL)

Theo mô hình toán học trên, xác suất sống sót của các VSV sau quá trình khử trùng có thể là rất nhỏ nhưng không bao giờ là số không và sự bất hoạt các VSV trong chiếu xạ khử trùng phụ thuộc vào số lượng VSV nhiễm ban đầu (N_0), vào mức độ kháng xạ của các loài VSV (Liều D_{10}), vào những yếu tố môi trường diễn ra trong quá trình chiếu xạ.

Vi thế, sự vô trùng của sản phẩm không phải là một giá trị tuyệt đối mà chỉ là xác suất của một độ đảm bảo vô trùng được qui định trước nhằm đáp ứng nhu cầu và mục tiêu sử dụng của sản phẩm. Khái niệm vô trùng tuyệt đối được thay thế bằng khái niệm độ đảm bảo vô trùng.

Độ bảo đảm vô trùng được hiểu như là xác suất VSV còn sống sót trong một đơn vị sản phẩm đã khử trùng (đối với dụng cụ y tế) hoặc là xác suất số đơn vị sản phẩm còn VSV sống sót trong tổng số các đơn vị sản phẩm khử trùng (đối với dược phẩm, mỹ phẩm).

Độ bảo đảm vô trùng xác định theo biểu thức:

$$\text{Log}(\text{SAL}) = \text{Log}N_0 - \frac{D_{kt}}{D_{10}}$$

$$\text{SAL} = 10^{\left(\text{Log}N_0 - \frac{D_{kt}}{D_{10}}\right)} = 10^{-n}$$

$$n = \frac{D_{kt}}{D_{10}} - \text{Log}N_0$$

Độ bảo đảm vô trùng phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm và phản ứng tương hợp sinh học giữa sản phẩm với cơ thể con người khi sử dụng. Độ đảm bảo vô trùng được qui định bởi Nhà sản xuất sản phẩm hoặc các Cơ quan Y tế có thẩm quyền.

Ví dụ:

- Đối với sản phẩm khi sử dụng thường phải trực tiếp tiếp xúc với vết thương hay hệ thống tuần hoàn, hệ thống miễn dịch của cơ thể thì độ đảm bảo vô trùng của các sản phẩm này phải đạt $\text{SAL} = 10^{-6}$, nghĩa là trong 1 triệu sản phẩm (SP) đã khử trùng chỉ cho phép 1 SP có thể chưa vô trùng.
- Đối với các sản phẩm chỉ tiếp xúc ngoài da, hoặc ở ống tiêu hoá thì độ đảm bảo vô trùng SAL được yêu cầu phải đạt là 10^{-3} , nghĩa là chỉ cho phép 1/1000 SP có thể còn chưa vô trùng.
- Một số sản phẩm chỉ yêu cầu bất hoạt các VSV gây bệnh và giảm tổng lượng VSV hiếu khí tới mức nhất định là đạt tiêu chuẩn vệ sinh, thì độ đảm bảo vô trùng SAL chỉ yêu cầu đạt 10^{-2} đến 10^{-3} . SAL trong trường hợp này thường áp dụng trong thanh trùng bảo quản thực phẩm, nguyên liệu dược phẩm và các dược liệu.

Như vậy, về lý thuyết, để xác định liều xạ khử trùng cần phải có 3 dữ liệu:

- 1) Số lượng trung bình các VSV nhiễm trong lô sản phẩm (N_0)
- 2) Độ kháng xạ bẩm sinh các loài VSV nhiễm trong sản phẩm (D_{10})
- 3) Yêu cầu về độ đảm bảo vô trùng đối với loại sản phẩm đó SAL

Cơ sở thực hành định liều xạ khử trùng bức xạ

Thực hành định liều xạ khử trùng được thực hiện theo chuẩn ISO 11137-Phần 2: Khử trùng sản phẩm y tế – Khử trùng bức xạ – Xác định liều xạ khử trùng (*ISO 11137-2, Sterilization of health care products-Radiation Sterilization – Part 2: Establishing the sterilization dose*). Gần đây theo đề nghị của Hoa Kỳ, ISO bổ sung thêm chuẩn thứ 3 để xác định liều khử trùng: ISO 11137-03, Phương pháp khử trùng liều 25 kGy (*ISO 11137-03, Dose substantiation of 25 kGy method*)

Nội dung của 2 phần ISO 11137 này thực chất là hướng dẫn 3 phương pháp định liều khử trùng cho sản phẩm y tế (dụng cụ y tế và dược phẩm):

Phương pháp 1: liều khử trùng được xác định trên cơ sở số lượng VSV nhiễm trong sản phẩm cần chiếu xạ khử trùng.

Phương pháp 2: liều khử trùng được xác định trên cơ sở độ kháng xạ bẩm sinh của những loài VSV hiện diện trong sản phẩm cần chiếu xạ khử trùng.

Cả hai phương pháp trên đều dựa trên các hiệu ứng bất hoạt VSV trong quần thể tự nhiên theo trên mô hình toán xác suất để xác định liều khử trùng.

Phương pháp 3: Chỉ định liều khử trùng là 25 kGy nếu sản phẩm đáp ứng 2 yêu cầu:

- Những lô hàng sản xuất từng mẻ riêng lẻ hoặc sản xuất thường xuyên nhưng số lượng sản phẩm không lớn.
- Độ nhiễm khuẩn ban đầu không vượt quá 1000 VSV/đơn vị sản phẩm và phải qua một lần chiếu xạ kiểm tra mới chính thức được xử lý hàng loạt ở liều 25 kGy.

Trách nhiệm định liều khử trùng

- Nhà sản xuất, nhà cung cấp hàng hoá ra thị trường là người chịu trách nhiệm xác định liều xạ khử trùng cho chính sản phẩm của mình.
- Cơ sở chiếu xạ chịu trách nhiệm vận hành máy chiếu để đảm bảo hàng hoá nhận được đủ liều xạ mà khách hàng yêu cầu. Liều lượng bức xạ này được cơ sở chiếu xạ lưu lại trong liều kế thường qui, có thể kiểm tra được bằng các máy đo chuyên dụng.
- Do công nghệ khử trùng bức xạ mới triển khai được vài năm ở Việt Nam, cho nên Trung tâm Nghiên cứu và Triển khai Công nghệ Bức xạ thường hỗ trợ các cơ sở sản xuất tính toán liều khử trùng trong thời gian đầu, đồng thời hướng dẫn kỹ thuật để các cơ sở sản xuất dần dần tự xác định liều khử trùng cho sản phẩm của mình.

Tiêu chuẩn kiểm soát và đánh giá quá trình khử trùng bằng bức xạ

Hiệu quả của quá trình khử trùng không thể đánh giá bằng một vài xét nghiệm vô trùng hay một vài phép thử tính chất vật liệu ở một số mẫu sản phẩm riêng lẻ trong hàng triệu đơn vị sản phẩm đã khử trùng. Hiệu lực và Chất lượng của quá trình khử trùng bức xạ được coi là có hiệu lực khi toàn bộ các yếu tố đảm bảo chất lượng của công nghệ từ thiết kế, lắp đặt thiết bị, qui trình xử lý kiểm soát sản phẩm chiếu xạ đến phương pháp lập và lưu giữ hồ sơ kỹ thuật được đánh giá là đạt tiêu chuẩn ISO 11137. Một trong những hệ quả có hiệu lực

của quá trình khử trùng bức xạ là sản phẩm không phải kiểm định sau khi đã chiếu xạ khử trùng.

Tiêu chuẩn Quốc tế ISO 11137 " **Sterilization of Healthcare Products- Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization**", 1994-1995.

Hầu hết các nước trên thế giới lấy bộ chuẩn ISO này làm chuẩn Quốc gia.

Bộ chuẩn ISO 11137, hiện đã được ban hành thành 4 phần:

- ISO11137-1, Sterilization of health care products - Radiation sterilization - Part 1, Requirements for the development, validation, and routine control
- ISO 11137-2, Sterilization of health care products – Radiation – Establishing the sterilization Dose
- ISO 11137-3, Sterilization of health care products – Radiation – Dose substantiation of 25 kGy
- ISO 11137- 4, Sterilization of health care products – Radiation – Dosimetry, dose mapping, and routine monitoring

Ngoài ra ISO cũng ban hành một số tiêu chuẩn bổ xung nhằm đáp ứng các yêu cầu kiểm định và yêu cầu khử trùng bức xạ đối với một số loại sản phẩm, phương thức sản xuất sản phẩm y dược:

- ISO/TS 15843: Sterilization of health care products – Radiation sterilization- Product families and sampling plans for verification dose experiments and sterilization dose audits, and frequency of sterilization audits
- ISO/TR 13409: Sterilization of health care products – Radiation sterilization – Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent batches

Phương pháp Vi sinh trong định liều khử trùng bức xạ, thử độ vô trùng sản phẩm cũng được ISO ban hành trong bộ chuẩn ISO 11737:

ISO 11737-1:1995 Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 1: Estimation of population of microorganisms on products

ISO 11737-2:1998 Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process

ISO 11737-3:2004 Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 3: Guidance on evaluation and interpretation of bioburden data

Hiện nay, Việt Nam đã ban hành tiêu chuẩn chiếu xạ khử trùng các vật phẩm y tế: TCVN 7393:2004 – ISO 11137:1995 Tiệt trùng các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu xác nhận và kiểm soát thường quy – Tiệt trùng bằng bức xạ (Sterilization of health care products – Requirements for validation and routine control – Radiation sterilization).