PL 9600070-88
INIS-mf--14733

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ

III JESIENNA SZKOŁA

STERYLIZACJI RADIACYJNEJ SPRZĘTU MEDYCZNEGO I PRZESZCZEPÓW

5 - 6 październik 1995 rok

WARSZAWA

VOL 2 / № 09

IChiTJ

Komitet organizacyjny:

przewodniczący: prof. dr hab. Andrzej Chmielewski

dr Zbigniew Zimek

sekretarz: mgr inż. Wojciech Głuszewski

Warszawa 1995 r.

WPROWADZENIE

Sterylizacja radiacyjna sprzętu medycznego i przeszczepów jest jedną z powszechnie stosowanych, przemysłowych metod wyjaławiania. Już w połowie lat pięćdziesiątych po raz pierwszy zastosowano w skali masowej ten rodzaj obróbki radiacyjnej. Głównymi zaletami technologii radiacyjnej jest wysoki stopień bezpieczeństwa, niezagrażanie środowisku naturalnemu, duża wydajność i łatwość kontroli przebiegu procesu sterylizacji. Obecnie działa na świecie blisko 200 zakładów sterylizacji radiacyjnej wyposażonych w źródła gamma oraz kilkadziesiąt stacji akceleratorowych.

Pierwszy w Polsce akcelerator elektronów dla potrzeb chemii i techniki radiacyjnej uruchomiono w 1971r. Urządzenie to pracuje do dziś w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej, i jest intensywnie wykorzystywane dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej. Warto zaznaczyć, iż wlatach 1973 - 1977 akcelerator LAE 13/9 był wykorzystywany do badań odporności radiacyjnej materiałów polimerowych oraz do badań mikrobiologicznych. Jednocześnie prowadzono intensywne prace mające na celu rozwój metod dozymetrycznych a także zaangażowano się w promocję sterylizacji radiacyjnej w kraju. Pierwsze przemysłowe zastosowanie tej technologii w Polsce miało miejsce w 1974r rozpoczynając systematyczny wzrost ilościowy i asortymentowy wyrobów medycznych jednorazowego użytku sterylizowanych radiacyjnie. I tak w roku 1989 wysterylizowano ok. 10 mln sztuk wyrobów medycznych w ponad 40 rodzajach, osiągając pułap możliwości technicznych istniejącej instalacji radiacyjnej.

W tym okresie Instytut Chemii i Techniki Jądrowej zaangażował się w działania prowadzace do budowy i uruchomienia nowej stacji sterylizacji radiacyjnej. Jednocześnie rozpoczęto pracę nad otrzymaniem polipropylenu przydatnego do celów sterylizacji radiacyjnej. Informacyjna partię strzykawek w ilości 60 000 szt., wykonanych ze zmodyfikowanego polipropylenu, otrzymano w 1991r. Po uzyskaniu w 1992r zezwolenia na wprowadzenie strzykawek tego typu do sprzedaży, wykonano partię promocyjną w ilości 500 000 szt. Prace te zbiegły się z uruchomieniem w maju 1993r w Instutucie Chemii i Techniki Jądrowej Stacji Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego i Przeszczepów. Wydajność tej stacji sięga 50 mln szt. wyrobów medycznych sterylizowanych radiacyjnie w skali jednego roku. Wydajność ta może być podwojona z chwilą zainstalowania w istniejących już pomieszczeniach jeszcze jednego akceleratora elektronów.

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej jest organizatorem stałych ogólnokrajowych spotkań poświęconych zagadnieniom sterylizacji radiacyjnej. Intencją podejmowanych działań jest przekazywanie szerokiemu gremium producentów i użytkowników sprzętu oraz materiałów wymagających wjaławiania, obiektywnych informacji na temat sterylizacji radiacyjnej i jej zastosowań. Umożliwi to prawidłowy wybór sposobu wyjaławiania spośród współcześnie stosowanych metod sterylizacji termicznej, gazowej (tlenek etylenu) i radiacyjnej w odniesieniu do konkretnego wyrobu.

Doc. dr inż. Lech Waliś
Dyrektor IChTJ

SPIS TREŚCI

"Sterylizacja radiacyjna a inne metody sterylizacji medycznej ",
prof. dr hab. Zbigniew P. Zagórski
"Medyczne materiały hydrożelowe otrzymywane radiacyjnie",
prof. dr hab. Janusz Rosiak
"Sztuczne materiały implantacyjne",
dr Małgorzata Lewandowska-Szumieł
"Zagadnienia mikrobiologiczne w sterylizacji radiacyjnej",
dr Eugeniusz Czerniawski
"Obróbka radiacyjna leków, surowców farmaceutycznych oraz kosmetyków "
dr Teresa Bryl-Sandelewska, dr Zbigniew Zimek
"Międzynarodowe zalecenia dotyczące sterylizacji radiacyjnej ",
mgr Iwona Kałuska
"Kontrola procesu napromieniania i sterylizacji",
dr Przemysław P. Panta
"Laboratorium dozymetryczne dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej",
dr Zofia Stuglik
"Metody sterylizacji medycznej",
dr Wacław Stachowicz
"Akceleratory elektronów dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej",
dr Zbigniew Zimek
"Zastosowanie izotopowych urządzeń radiacyjnych do sterylizacji",
dr W. Bogus
"Zasady dopuszczania wyrobów sterylizowanych radiacyjnie do stosowania w medycynie",
dr Teresa Achmatowicz
"Materiały opakowaniowe w sterylizacji radiacyjnej ",
doc. dr Hieronim Kubera
"Strylizacja radiacyjna w praktyce banków tkanek",
prof. dr Janusz Komender
"Polipropylen odporny radiacyjnie",
mgr inż. Jerzy Bojarski
"Biomedyczne zastosowania trekowych membran filtracyjnych",
dr Marek Buczkowski
"Technologie radiacyjne oraz techniki jądrowe przyjazne dla człowieka i środowiska naturalnego",
prof. dr hab. Andrzej Chmielewski
"Badania wpływu promieniowania jonizującego na właściwości klejów poliakrylowych",
mgr inż. Elżbieta Wojtyńska, mgr inż. Wojciech Głuszewski

STERYLIZACJA RADIACYJNA A INNE METODY STERYLIZACJI SPRZĘTU MEDYCZNEGO,

Z.P.Zagórski

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej,
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
03-195 Warszawa.

Wstęp.

Omówienie sterylizacji radiacyjnej na tle innych metod sterylizacji sprzętu medycznego obejmuje głównie porównanie z sterylizacja gazową, jako metodą o równym stopniu ważności dla tej gałęzi przemysłu. Inne metody będą porównane w stopniu jaki nakazuje praktyka.

Od czasu poprzednich szkół zajmujących się sterylizacją radiacyjną nastąpił istotny rozwój innych metod, zawdzięczający postępowi naukowemu i technicznemu, ale także i wymuszony regulacjami prawnymi,do jakich należy protokół montrealski, jeżeli chodzi o sterylizację gazową.

Ciekawym elementem udoskonaleń metod innych niż radiacyjna jest prowadzenie technik analogicznych do dozymetrii w metodzie radiacyjnej. Do tej pory w metodach termicznych i gazowych jedynym miernikiem, niezwykle kłopotliwym, kosztownym i dającym spóźnione wyniki był sporotest. Pozazdroszczono, słusznie, technik dozymetrycznych w sterylizacji radiacyjnej, gdzie półilościowy wynik dozymetryczny otrzymujemy natychmiast, a pełny ilościowy niewiele później. Dopracowano się przynajmniej wskaźnika półilościowego, nalepianego na opakowanie tak jak wskaźniki napromieniowania. (W trakcie wykładu na Szkole Jesiennej będą nalepki takie demonstrowane).

Podjęte zostały kroki w kierunku unieszkodliwiania pozostałości tlenku etylenu w materiale sterylizowanym i w środowisku skażanym przez usuwany z komór gaz.

Z drugiej strony, fachowcy sterylizacji radiacyjnej też pilnie obserwują rozwój metod konkurencyjnych, ulepszając swą technikę pod kątem zmniejszania ilości energii zużywanej na przeprowadzenie procesu i jego jakość.

Rozwój jest więc prawidłowy, bo polega na konkurencji, a osiągnięcia są łatwo przeliczalne na zaangażowane środki.

Sterylizacja gazowa

Jakkolwiek proponuje się od czasu do czasu nowe związki chemiczne, które mogłyby działać sterylizująco, to jednak tlenek etylenu ciągle jest preparatem

najważniejszym. Opublikowałem swego czasu obszerne porównanie sterylizacji radiacyjnej z sterylizacją tlenkiem etylenu ("Konfrontacja sterylizacji radiacyjnej z tlenkiem etylenu w odniesieniu do sprzętu medycznego" Postępy Techniki Jądrowej 21, 819-839 [1977]). Charakterystyki chemiczne i fizyczne, warunki produkcji własności toksyczne i wybuchowe, reakcje wtórne z materiałem sterylizowanym i.t.d. tlenku etylenu pozostały oczywiście aktualne i nie będę obecnie do nich powracać zakładając łatwą dostępność czasopisma.

Zmieniły się natomiast regulacje prawne, których wtedy w ogóle nie było. Nie sprawdziły się też niektóre prognozy, zawsze, jak wiadomo ryzykowne. Sprawdziło się natomiast oczywiste przewidywanie, że metoda gazowa pozostanie metodą jak nazywają Anglosasi "domową", t.zn. stosowaną nawet na najmniejszą skalę wprost na miejscu, w zakładach produkcji sprzętu. Metoda radiacyjna utrzymała swoją pozycję jako metoda "kontraktowa" w wyspecjalizowanych zakładach, do których przewozi się do sterylizacji gotowe paczki - jak to się dzieje w Warszawie.

W drugiej połowie lat osiemdziesiątych i w początku lat dziewiędziesiątych przyszłość sterylizacji EtO, jak się nazywa w skrócie tlenek etylenu, była kwestionowana. Główne kontrowersje związane były z narażeniem personelu na ten gaz z zagrożeniem zdrowia wielokrotnie większym niż zagrożenie pracowników zakładów sterylizacji promieniowaniem jonizującym. Dalsze zarzuty to emisja EtO do atmosfery, gdzie co prawda EtO ulega dzięki swej reaktywności szybko przemianie na związki nieszkodliwe, jednak przez pewien czas działanie toksyczne manifestuje się wyraźnie. Żeby wymienić wszystkie zastrzeżenia, to podkreślano łatwopalność EtO, która wymagała rozcieńczania gazem obojętnym. Dopóki był to dwutlenek węgla i inne gazy wymienione w publikacji w PTJ, to sprawa nie była poważna. Jednakże gdy zaczęto stosować rozcieńczanie freonami, które jak wiadomo nie ulegają przemianom chemicznym, aż dojdą do działań fotochemicznych w górnej atmosferze i niszczą ozon, sprawa stała się niebezpieczna dla przemysłu. Nastąpiła ofenzywa metody radiacyjnej, zwłaszcza posługującej się kobaltem 60, no i u wielu działaczy powstało przekonanie o "naturalnej śmierci" metody gazowej. Przemysł chemiczny i materiałów medycznych reagowały słabo na zarzuty, gdy jednak zaczęło się zamykanie oddziałów produkujących EtO nastąpiło otrzeźwienie. W roku 1989 Europejskie Stowarzyszenie Zaopatrzenia Medycznego (EUCOMED) zorganizowało konferencję poświęconą sytuacji sterylizacji metodą EtO usiłując przekonać, że metoda pozostała metodą bezpieczną i efektywną. Tym niemniej kilkuletnie zacofanie pozwoliło uzyskać dodatkowy grunt metodzie radiacyjnej, która utrzymuje swoją przewagę.

Ci którzy pogrzebali, jak się wydawało metodę gazową zapomnieli o naciskach przemysłu medycznego. Przemysł ten rozwinął się w ostatnich latach niebywale i uległ różnym przemianom. Szczególnie sprawy opakowaniowe zostały tak usprawnione, że prostszą stała się sterylizacja gazowa. Takie firmy opakowaniowe jak Tyvek opracowały rzecz rewelacyjną, mianowicie

opakowania. które nadają się tak do sterylizacji gazowej jak i radiacyjnej. Było to zadaniem bardzo trudnym, ponieważ dla sterylizacji gazowej duża część opakowania powinna być łatwo przenikliwa dla gazu, a nieprzepuszczalna dla drobnoustrojów. Doszedł warunek odporności radiacyjnej, jednak w końcu rozwiązany. Przeciwnicy EtO przecenili możliwości chemii radiacyjnej w zakresie uzyskania odporności tworzyw takich jak poli(chlorek winylu), poli(tetrafluoroetylen) i polipropylen na promieniowanie. Jakkolwiek po dużych trudach udało się problem opanować, to jednak wymienione tworzywa łatwiej i taniej sterylizować gazowo i przemysł sprzętu medycznego poprostu domaga się tlenku etylenu, chociażby dlatego, że małe partie towaru wysterylizuje sobie w własnym zakładzie. Dalszym argumentem przemysłu sprzętu jest czasem kosztowne przestawianie się na nowe maszyny i urządzenia do pracy z tworzywami kompatybylnymi z promieniowaniem jonizującym, zwłaszcza gamma, o małej mocy dawki w porównaniu z promieniowaniem elektronowym akceleratorowym.

Z drugiej strony koszt budowy i eksploatacji urządzeń z EtO znacznie wzrósł. Przepisy ograniczające emisję zużytego EtO do atmosfery zaostrzyły się, tak że małe instalacje z EtO przestały się opłacać. Zaczęło to sprzyjać budowie dużych zakładów sterylizacji EtO, pracujących na zlecenia. W instalacjach tych następuje spalanie zużytego EtO. W przeciwieństwie do spalania śmieci, a szczególnie odpadów polietylenowych i polipropylenowych gdzie odzyskuje się część energii, spalanie EtO wymaga dostarczania energii, np w postaci gazu ziemnego. Istnieją próby spalania katalitycznego EtO, podobnie do spalania wodoru wydzielającego się z dużych instalacji akumulatorów kwasowych, jednak nie ma na razie dobrego rozwiązania. Może też być stosowany resajkling mieszaniny sterylizującej gazów, znów nieopłacalny w instalacjach małych. Nie mamy tu miejsca na omawianie szczegółów tych technologii, podobnie jak szczegółów wyeliminowania freonów jako gazów rozcieńczających. A wymaga tego protokół montrealski. Nie jest on tak naprawdę egzekwowany; przeciwnie, jak wskazują na to publikacje, np notatka w Scientific American z sierpnia 1995 (polskie wydanie Świat Nauki październik 1995), że państwa byłego bloku sowieckiego nie tylko produkują EtO na własne potrzeby, ale szmuglują go do USA i Kanady, skrupulatnie przestrzegających zobowiązania nie zwalniania do atmosfery freonów. Nie można jednak liczyć na pobłażanie światowe i lepiej zawczasu albo zwiększyć udział sterylizacji radiacyjnej, albo budować instalacje z EtO bez freonów.

Sterylizacja gazowa musiała się też zająć skróceniem czasu wietrzenia po gazowaniu, by produkt mógł być prawie równie szybko zastosowany jak po sterylizacji radiacyjnej. Dawniej omijano problem zakładając, że po upływie np trzech tygodni tlenek etylenu wywietrzeje z przedmiotu i opakowania sam z siebie, dając najwyżej napis na opakowaniu, że produkt "nie może być użyty wcześniej niż ...". Dodajmy, że z cienkim przewodów, np z kateterów EtO nie

wyparował niestety nigdy (a czasem nawet spolimeryzował na glikol polietylenowy), co budziło zastrzeżenia świata lekarskiego. Odpowiedzią przemysłu EtO były dodatkowe komory odgazowywania pod zmniejszonym ciśnieniem, które działają pięknie, ale kosztują! Termin użycia po sterylizacji został skrócony o kilka dni. Do dalszych usprawnień doszło przez skomputeryzowania wszystkich operacji. Największy postęp dokonał się na odcinku kontroli procesowej. W metodzie EtO zawsze były wątpliwości, czy opakowanie leżące gdzieś na peryferiach komory gazowej pochłonęło należną porcję gazu czy nie. Prawidłowa praktyka umieszczania wszędzie sporotestu byłaby nonsesem. Rozwiązanie przyszło z chemii, dzięki której opracowano nalepki-indykatory barwne, analogiczne do wskaźników napromieniowania w sterylizacji radiacyjnej. Wskaźniki te będą przedstawione na wykładzie, z powodu niemożliwości reprodukcji barwnej w niniejszym druku.

Dalsze uwagi o sterylizacji gazowej znajdują się w punktach poświęconych normalizacji, oraz końcowemu porównaniu sterylizacji gazowej z radiacyjną.

Nowe regulacje prawne związane z wszelkimi metodami sterylizacji.

Żywa działalność normatywna, przyśpieszona wspólnymi pracami w Unii Europejskiej wprowadziła nowe elementy merytoryczne i związane z produkcją i obrotem materiałami medycznymi. Według stanu na połowę roku 1995 opracowane zostały, w kolejności ukazywania się, następujące normy europejskie:

EN 550 - Sterylizacja urządzeń medycznych, dopuszczenie i kontrola rutynowa sterylizacji tlenkiem etylenu,

EN 552 - Dopuszczenie i kontrola rutynowa sterylizacji radiacyjnej,

EN 554 - Dopuszczenie i kontrola rutynowa sterylizacji parowej,

EN 556 - Wymagania jakie spełnić musi urządzenie medyczne, by miało nalepkę "sterylne".

Każda z tych norm obejmuje szereg załączników. Tak jak to jest z każdą normą, również i wymienione wywołały dyskusje, które doprowadziły do korekt, w celu uniknięcia wątpliwości.

Pierwsza w z wymienionych norm i jej międzynarodowy odpowiednik czyli ISO 11135 oraz ISO 11137 zostały przychylnie przyjęta przez przemysł. Co najważniejsze, metody dopuszczenia zostały ściśle zdefiniowane, umożliwiając jednolite ujęcie w całym świecie. Do normy nie weszły jeszcze, niestety indykatory o których wspomniano w poprzednim rozdziale. Ciągle wiążące są wskaźniki biologiczne ze sporotestami które wymagają siedmiodniowej inkubacji. Dążyć się będzie do zredukowania okresów inkubacyjnych oraz do oceny jakości sterylizacji poprzez prawidłowość parametrów procesowych. Możliwość taką norma dopuszcza, jednak warunkiem jest instalowanie w komorach gazowych mierników stężenia tlenku etylenu, temperatury i wilgotności. W niedalekiej przyszłości ocena będzie też prawdopodobnie opierać

się na czasie potrzebnym do usunięcia pozostałości gazu z produktu sterylizowanego.

Ważnym jest problem dopuszczalnego poziomu nieuniknionych resztek śladowych ilości EtO w artykule medycznym. Określają to badania biologiczne opisane w normie ISO DIS 10993-7-2 (Ocena biologiczna urządzeń medycznych, Część 7, Pozostałości po sterylizacji tlenkiem etylenu). Dokument ten ma ukazać się jeszcze w roku 1995. Obejmuje on metody badań i dopuszczalne ilości z punktu widzenia toksykologicznego dla poszczególnych kategorii zastosowań. Wprowadzono pojęcie kontaktu ograniczonego z pacjentem - 24 godzin,
przedłużonego kontaktu - 24 godzin do 30 dni,
trwałego kontaktu (np wszczepienie) - od 30 dni.
Dopuszcza się pojęcie "specjalnych sytuacji".

Granice narażenia wyraża się jako maksymalne dawki substancji obcej otrzymanej w mg na dzień.

Norma zaleca metody dla ekstrakcji pozostałości z produktu i końcowego oznaczania metodą chromatografii gazowo-cieczowej.

Po przyjęciu normy wszelkie lokalne ustalenia powinny zniknąć, co usunie źródło dotychczasowych nieporozumień w obrocie międzynarodowym.

Niejasną jest jeszcze sytuacja tych zakładów sterylizacji kontraktowej, które starają się o akredytację do serii ISO 9000. Być może, że do artykułu tego pisanego w sierpniu będzie można w tym względzie podać dodatkowe wyjaśnienia na wykładzie.

Druga z wymienionych norm poświęcona sterylizacji radiacyjnej zawiera niejasności związane z trwającymi dziesięciolecia sporami o dawkę, która zwyczajowo wynosi 25 kGy. Nie można w tym miejscu wdawać się w przedłużenie tych dyskusji; omawiana norma w zasadzie przewiduje możliwości zmniejszenia dawki, co ma niebagatelne znaczenie. Zmniejszenie dawki oznaczałoby nie tylko zmniejszenie kosztów napromieniowania ale także i możliwość użycia tańszych matetriałów w zamian za kosztowne specjalne gatunki bardziej odporne na działanie promieniowania. Obniżenie dawki ma szanse w całkowicie zautomatyzowanych ciągach produkcyjnych, działających bez ingerencji najważniejszego czynnika zakażającego, to znaczy człowieka. W takich urządzeniach, pracujących w halach o sterylnym powietrzu, zakażenie przedmiotu sterylizowanego można obniżyć do poziomu niewykrywalnego mikrobiologicznie. W starego typu wytwórniach zakażenie przedmiotu może sięgać1000 mikroorganizmów na przedmiot, a więc do poziomu, dla którego dawka 25 kGy uwzględniając wyskoki zakażenia i rozrzut lokalizacyjny, może być za mała.

Trzecia z wymienionych norm dotyczy sterylizacji parą wodną. W pewnym sensie można to nazwać specjalnym przypadkiem sterylizacji termicznej. Należy podkreślić, że jakkolwiek by patrzeć na koszty, są one w przypadku metod termicznych zawsze niższe od wszystkich innych metod. Dodatkową tych metod

zaletą jest, że nie tylko są alternatywą dla innych metod, ale są jedynym rozwiązaniem dla takich materiałów jak płyny infuzyjne. Metoda nie może być zastosowana jeżeli materiał lub przedmiot obejmuje tworzywo organiczne o temp. mięknięcia, odkształcenia lub zniszczenia niższą niż 135°C. Wiele tworzyw ma wystarczającą odporność, jak np korki z różnego rodzaju gum do płynów infuzyjnych.W tym miejscu trzeba zaznaczyć, że metody termiczne dysponują wskaźnikami barwnymi wskazującymi fakt pomyślnej sterylizacji termicznej w każdym żądanym miejscu materiału. I taki wskaźnik będzie demonstrowany na wykładzie.

Porównanie sterylizacji tlenkiem etylenu i promieniowaniem γ i szybkimi elektronami.

Założywszy, że produkt spełnia wymagania świata lekarskiego i formalnie wszelkich przepisów egzekwowanych przez organy kontrolne, porównanie poszczególnych metod musi ograniczyć się do kosztów inwestycyjnych oraz eksploatacyjnych. Tablica 1 a-c przedstawia porównanie kosztów inwestycyjnych dla zakładów o podobnie dużym przerobie, a tablica 2 a-c do odpowiednio kosztów inwestycyjnych. Już pierwszy rzut oka wykazuje, że koszty są podobne i dlatego dodatkowe czynniki lub ograniczenia (jak np niemożliwość zakupu źródła gamma w czasach PRL) mogą przechylić wagę decyzji. Według stanu na połowę roku 1995, 50% sprzętu nie nadającego się do sterylizacji termicznych jest sterylizowane tlenkiem etylenu, 45% promienicwaniem gamma kobaltu 60, a 5% elektronowym promieniowaniem akceleratorowym. Teza o porównywalności może być poparta analizami stanu faktycznego przeprowadzanego przez organizacje przemysłowe.

Ważnym jest czynnik wielkości produkcji. Niżej podane tablice przewidują zakłady produkujące na dużą porównywalną skalę. Gdy uwzględnimy instalacje mniejsze lub o mniejszym przerobie, to otrzymujemy wykres, na którym metoda EtO i metody radiacyjne opadają ze wzrostem przerobu rocznego. Przy dużym przerobie wszystkie trzy metody zbliżają się do podobnego poziomu kosztów na metr sześcienny wysterylizowanego produktu, ok 50$ za metr sześcienny. Natomiast przy małych przerobach tylko tlenek etylenu pozostaje najtańszy - niewiele ponad 50 $/m. Spowodowane jest to małymi kosztami inwestycyjnymi i utrzymania aparatury nieczynnej i włączaniem instalacji tylko kiedy potrzeba. Nie ma tu biegu jałowego i związanych z tym efektów.

Tablica 1.

Koszty inwestycyjne instalacji przemysłowej sterylizacji gazowej ETO.

3 komory po 38 m^3, dla EtO w systemie 100%	$ 1 200 000
Pomieszczenia, zabezpieczone przed eksplozją	$ 1 800 000,
Układ kondycjonowania wstępnego	$ 300 000,
Skrubery gazu zużytego dla ochrony środowiska	$ 700 000,
System odgazowania i napowietrzania produktu	$ 350 000,
Systemy przemieszczania materiału	$ 800 000,
Instalacje	$ 200 000,
Wydatki roczne (5%)	$ 268 000,
łącznie	$ 5 618 000,

Zdolność produkcyjna podstawowa 45000 m^3 na rok może być zwiększona przez zainstalowanie dodatkowych komór

Tablica 2.

Koszty inwestycyjne instalacji γ z Co-60 do sterylizacji radiacyjnej

Kobalt 60 (wsad początkowy	$ 1 450 000,
System przemieszczania źródła woda-napromiennik	$ 2 600 000,
Budynek i osłony biologiczne	$ 900 000,
System ładowania i rozładowania produktu	$ 500 000,
Instalacje	$ 100 000,
Wydatki różne (5%)	$ 278 000,
łącznie	$ 5 828 000.

Zdolność produkcyjna dla wsadu początkowego 1 MCi 100 000 m^3 na rok. Instalacja może być doładowana do 5MCi. Transporter w systemie przemieszczania jest obliczony na taką aktywność.

Tablica 3.

Koszty inwestycyjne zakładu napromieniowań EB dla sterylizacji rad.

Akcelerator	$ 4 000 000,
System transportera	$ 2 000 000,
Budynek i osłony biologiczne	$ 1 100 000,
Instalacje	$ 200 000,
Roczne koszta (5%)	$ 365 000,
łącznie	$ 7 665 000,

Zdolność produkcyjna dla akceleratora 10 MeV mocy 50 kW, 120 000 m^3 na rok.

Przedstawione tablice opierają się na danych z roku 1995 przygotowanych w rozwiniętych krajach Europy Zachodniej, USA i Kanady. W szczegółach mogą być dyskusyjne, natomiast jedno jest pewne, że niezależnie od techniki koszty inwestycyjne są bardzo podobne i nie mogą drastycznie wpływać na różnice w cenie sprzętu medycznego. Z tego powodu nieraz zupełnie inne argumenty mogą wpływać na decyzję jaka technika ma być przyjęta. Do takich czynników należał w minionym okresie kobalt 60, który w prawidłowym stanie był dostarczany tylko ze strefy dolarowej co zamykało dyskusję i kazało kupować wyłącznie akceleratory elektronów.,

Nawet i dziś poważniejsze różnice ukazują się przy porównywaniu kosztów eksploatacyjnych. Ciągle najtańsze są metody termiczne jak by przeliczać koszty i dlatego jeżeli tylko własności chemiczne materiału to dopuszczają, stosuje się je jak najszerzej. Natomiast różnice pomiędzy obróbką gamma i elektronową są nieraz trudne do obliczenia. Szczególnie w dziedzinie akceleratorowej pojawienie się maszyn nowej generacji jak Rhodotron zwiększa nieco koszty inwestycyjne, ale zmniejsza koszty eksploatacyjne dzięki zmniejszeniu zużycia energii elektrycznej w porównaniu z liniakami, a nawet z tańszymi typami akceleratorów, zresztą niezbyt przydatnymi w sterylizacji sprzętu medycznego. W wspomnianym przypadku Rhodotronu zmniejsza się też koszt głównej części zapasowej - lampy tetrody, która zastąpiła bardzo kosztowne klistrony i magnetrony.

Ważnym czynnikiem jest konieczność użytkowania źródła gamma przez całą dobę dla wykorzystania promieniowania izotopu, którego nie można wyłączyć - stąd droższa robocizna w godzinach nocnych. Nie podaje się szczegółowych zestawień, ale wystarczy powiedzieć, że podobnie jak w

przypadku inwestycji, koszty eksploatacyjne trzech omawianych metod są bardzo podobne i wynoszą 1 - 1,5 mln USD na rok, przy produkcji 30 000 m^3 materiału rocznie. Składniki tefgo wydatku są bardzo zróżnicowane. Minimalne koszty energii elektrycznej w przypadku sterylizacji EtO i g, sięgają 20% dla akceleratorów starego typu. Nie istniejący koszt kobaltu w metodzie EtO i elektronowej, w przypadku sterylizacji gamma sięga 30% w celu uzupełnienia kobaltu 60, który w ciągu roku się rozłożył. Koszt tlenku etylenu jest 2-3 razy mniejszy.

W wykładzie nie poruszam innych metod sterylizacji gazowej, które starają się zastąpić metodę EtO, szermując głównie mniejszymi szkodami środowiskowymi, ceną, lub jakością sterylizacji. Metody te są starannie odnotowywane i dyskutowane na kolejnych konferencjach Kilmerowskich sterylizacji sprzętu medycznego. Należy tu metoda t.zw. plazmy. czyli traktowania sprzętu zjonizowanym gazem, najlepiej powietrzem. Co do działania zjonizowanego argonu możnaby nie mieć zastrzeżeń z powodu małej reaktywności gazu szlachetnego, nawet gdy jest on zjonizowany. W zapakowanym sprzęcie medycznym znajduje się jednak zawsze powietrze no i pojawia się działanie zjonizowanego tlenu, tak jakby plazmę wytwarzano w powietrzu. Zjonizowany tlen, zwłaszcza w obecności zjonizowangeo azotu jest bardzo reaktywny i modyfikuje powierzchnię tworzyw do stanu nieakceptowanego w medycynie. Jeżeli ktoś w to nie wierzy to niech zapozna się z aparatami do jonizacji powietrza opływającego folie polietylenowe dla polepszenia ich własności przyjmowania farby drukarskiej. Utleniona powierzchnia polietylenu staje się lepka i przyjmuje farbę.

Inną metodą proponowaną bez przekonania o realności jej stosowania jest traktowanie wyrobu nadtlenkiem wodoru w stanie gazowym. Zaznaczyć trzeba, że opanowano technologicznie znakomicie bezpieczne operowanie nadtlenkiem wodoru, rozpoczęte w czasie II wojny światowej przez Niemców, którzy chcieli zastosować nadtlenek wodoru do napędu małych okrętów podwodnych oraz rakiet. Operacje te były wielce niebezpieczne i tylko wojna totalna pozwalała tolerować wybuchy w miejscach i czasie nieprzewidywanym. Dziś producenci w USA gwarantują bezpieczne dowożenie zbiorników z nadtlenkiem wodoru do zakładów sterylizacyjnych. Wątpić jednak należy, czy pomysł ten się przyjmie, ponieważ nadtlenek wodoru łatwo rozkłada się na reaktywne rodniki OH, co jest podstawą działania bakteriobójczego ale jednocześnie i naruszania chemizmu materiału obrabianego.

W obydwu ostatnio wymienionych propozycjach, oprócz naruszenia chemicznego materiału opakowaniowego i sprzętu dochodzi wątpliwość czy gaz dojdzie do skomplikowanych kształtem zakątków obiektu sterylizowanego. Podobne wątpliwości istnieją też w sterylizacji EtO,ale opracowane wskaźniki pozwolą na roztrzygnięcie, posługując się obiektem do badań przeznaczonym do rozbiórki. Wątpliwości te istniały zresztą już w przypadku sterylizacji termicznej żywności. Zwiększenie rozmiarów puszek z mięsem przy zachowaniu tego

samego czasu ogrzewania spowodowało niedosterylizowanie dużej partii konserw mięsnych dla wojska jeszcze w ubiegłym wieku. Dziś ofiarami zakażeń padają konsumenci mięsa głęboko zamrożonego, wrzuconego na wrzącą wodę, lecz bez możliwości dotarcia ciepła do wnętrza dużej porcji. W odniesieniu do materiałów medycznych byłoby to analogiem do zwiększenia objętości butli z płynem infuzyjnym, przy zachowaniu tej samej temperatury i czasu przebywania w tunelu grzejnym.

Na zakończenie nie można nie wrócić do porównań z metodą radiacyjną. Jest rzeczą normalną, że po każdym skoku jakościowym i ekonomicznym jednej metody - druga też się stara ulepszyć. Informacje nadchodzące w ostatniej chwili nie wydają się potwierdzać przypuszczenia na początku tego wykładu, co do możliwości radykalnego zmniejszenia dawki 25 kGy stosowanej w sterylizacji sprzętu medycznego. Grupa 198, ciało odpowiedzialne za opracowanie ISO 11137 ma wątpliwości co do możliwości zredukowania dawki sterylizacyjnej. Oby staranność, jaką poświęca się ustalaniom dawki w obróbce radiacyjnej mogły być przeniesiona na inne metody sterylizacji!

BIOMATERIAŁY WYTWARZANE ZA POMOCĄ TECHNIKI RADIACYJNEJ

Janusz M.Rosiak

Międzyresortwy Instytut Techniki Radiacyjnej
Politechnika Łódzka, Wróblewskiego 15, 93-590 Łódź

1. WPROWADZENIE

Jako składniki implantów i urządzeń medycznych, jak również aparatury diagnostycznej i terapeutycznej stosowane są różne materiały. Materiały te to: metale, ceramika, węgiel, naturalne tkanki i polimery syntetyczne - te ostatnie stanowią najszerszą i najbardziej zróżnicowaną grupę biomateriałów.

Kluczowymi czynnikami wyznaczającymi przydatność danego materiału do celów biomedycznych są ich właściwości mechaniczne i powierzchniowe. Właściwości powierzchniowe są szczególnie ważne, ponieważ powierzchnia biomateriału wchodzi w bezpośredni kontakt z płynami ustrojowymi. Materiały polimerowe stosowane są w różnych formach jako: włókna, rurki, proszki, pręty, porowate ciała stałe, zawiesiny w cieczach, żele, etc. W wielu przypadkach właściwości powierzchniowe takich systemów polimerowych mogą być modyfikowane w celu spełnienia zaplanowanych funkcji.

W odniesieniu do polimerów, obróbka radiacyjna jest bardzo efektywnym narzędziem, pozwalającym na modyfikację zarówno właściwości powierzchniowych, jak i w całej objętości materiału. Zmianom mogą ulegać zarówno właściwości fizyczne jak i chemiczne.

Modyfikacja powierzchni jest dokonywana za pomocą promieniowania gamma, strumienia wysokoenergetycznych elektronów z akceleratorów, elektronów niskoenergetycznych uzyskiwanych za pomocą wyładowań plazmowych, promieniowania UV lub strumieni ciężkich jonów. Aktywowana powierzchnia może być modyfikowana przez czynniki chemiczne lub biologiczne, podczas lub po zakończeniu napromieniowania.

Modyfikacja właściwości w całej objętości materiału jest dokonywana za pomocą promieniowania gamma lub strumienia wysokoenergetycznych elektronów. Techniki te są również stosowane do immobilizacji czynników bioaktywnych poprzez fizyczne pułapkowanie lub reakcje chemiczne.

Zastosowanie promieniowania jonizującego do tworzenia biomateriałów ma szereg zalet wynikających z istoty metod radiacyjnych. Należą do nich:

- możliwość inicjowania reakcji bez konieczności wprowadzania do układu inicjatorów chemicznych (zazwyczaj wysoce toksycznych związków nadtlenkowych, które muszą być usunięte z biomateriału po zakończeniu procesu);

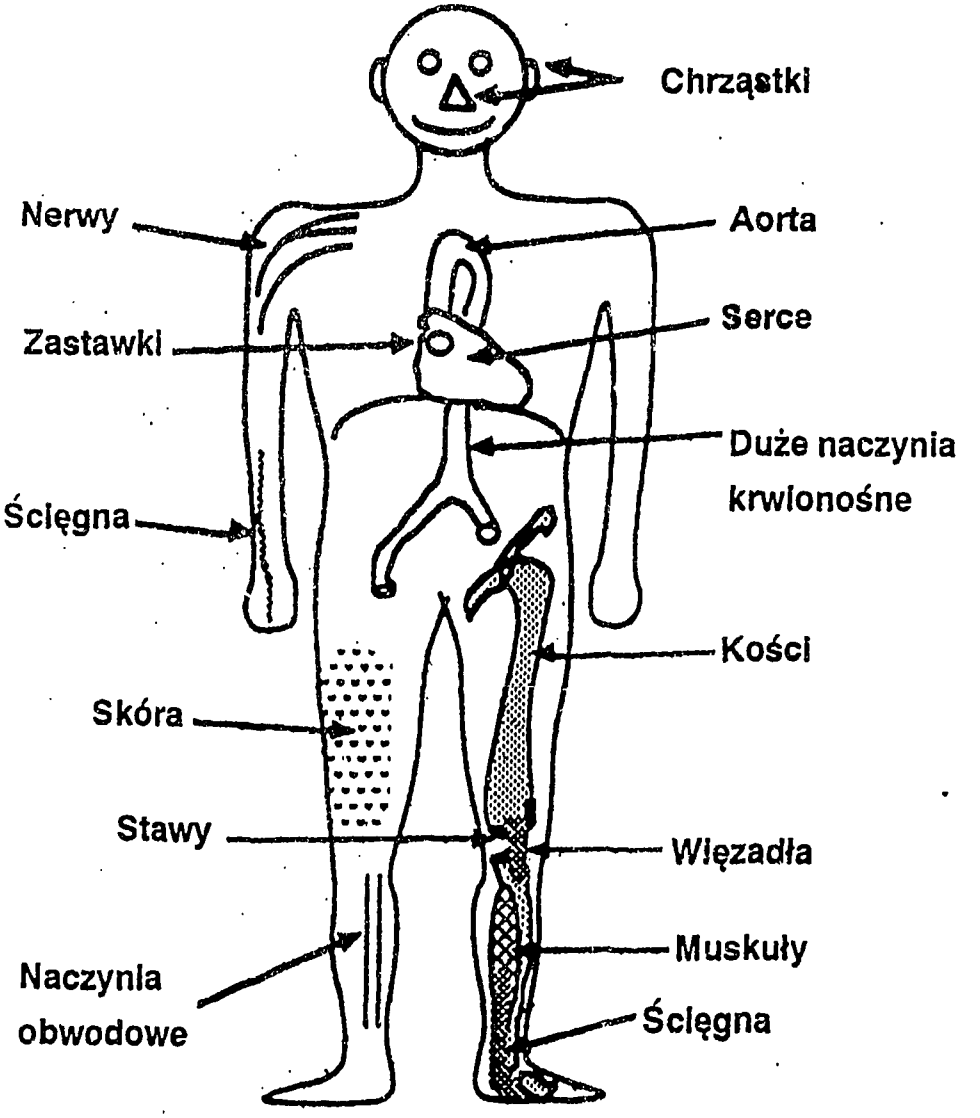
- możliwość prowadzenia reakcji w gotowych, handlowych opakowaniach, co można wykorzystać w procesie produkcji, łącząc np. proces tworzenia produktu z jego jednoczesną sterylizacją;
- możliwość inicjowania reakcji w szerokim zakresie temperatur, bez konieczności doprowadzenia ciepła do układu reakcyjnego;
- możliwość modyfikacji właściwości polimerów w różnych stanach skupienia;
- możliwość inicjowania i zakończenia reakcji chemicznych zachodzących w układzie, przez wprowadzenie lub usunięcie materiału z pola promieniowania;
- możliwość kształtowania właściwości produktu przez dobór rodzaju stosowanego promieniowania, kontrolę czasu napromieniania, zmiany składu komponentów wyjściowych układu itp.

Należy tu podkreślić, że promieniowanie jonizujące stosowane do inicjowania procesów radiacyjnych nie powoduje powstania zjawiska wtórnej promieniotwórczości, tak, że napromieniowany materiał po wyjęciu z pola promieniowania (gamma z ^{60}Co lub ^{137}Cs, strumień elektronów z akceleratora) jest bezpieczny w użytkowaniu. Wymienione zalety stosowania metod radiacyjnych w połączeniu z nieustannie rosnącymi rozmiarami sterylizacji radiacyjnej (ocenia się, że obecnie ponad 60% materiałów do celów medycznych jest sterylizowanych za pomocą promieniowania jonizującego) sprawiają, że metody te zastępują, nie tylko w laboratoriach, lecz i praktyce przemysłowej, konwencjonalne metody chemiczne.

Ekonomiczne aspekty obróbki radiacyjnej nie są zazwyczaj istotne przy wyborze metody modyfikacji i wytwarzania biomateriałów, a to z uwagi na względnie małą ich objętość, średnie wielkości dawek niezbędnych dla uzyskania pożądanych efektów oraz wysoki stosunek ceny produktu do ceny surowców. Nowoczesne biomateriały uzyskują bardzo wysokie ceny a zapotrzebowanie na nie jest coraz większe. Wartość sprzedaży materiałów przeznaczonych do leczenia ran w USA przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wartość sprzedaży biomateriałów do leczenia ran (w milionach dolarów US)

Typ produktu	1985	1987	1990	1995(prognoza)
Syntetyczne				
Filmy	60	120	326	578
Hydrożele	35	95	258	443
Gąbki	13	65	198	404
Biologiczne	8	50	158	404
Inne	59	20	50	97



Rys. 1. Tkanki zastępowane biomateriałami (źródło F.Silver, Ch.Doillon, "Biocompatibility. Interaction of biological and implantable materials", 1989, VCH Publisher Inc., N.Y., USA)

2. BIOMATERIAŁY POLIMEROWE

Przemysłowe zastosowania techniki radiacyjnej obejmują coraz większy zakres dziedzin. Obok "tradycyjnych" kierunków, takich jak sterylizacja radiacyjna czy sieciowanie polietylenu, szczególne zainteresowanie w ostatnich latach wzbudza bioinżynieria radiacyjna. Pod tym określeniem rozumie się całość prac badawczych i technologicznych mających na celu otrzymanie za pomocą promieniowania jonizującego nowych - i modyfikację właściwości istniejących - materiałów, przeznaczonych do stosowania w kontakcie z płynami ustrojowymi i/lub żywym ustrojem. W miarę rozwoju technologii zakres zastosowania biomateriałów rozszerza się i obecnie obejmuje: instrumenty inwazyjne (np. cewniki), implantowane aparaty (np. rozruszniki serca), zewnętrzne urządzenia z przepływem krwi pacjenta (np. sztuczna nerka, płuco-serce), implantowane "twarde" elementy struktury organizmu (np. staw biodrowy, zęby), implantowane części organów (np. zastawki serca, skóra) oraz substytuty tkanek miękich (np. naczynia krwionośne, ścięgna) (Rys. 1).

Niezależnie od przeznaczenie danego biomateriału można wyróżnić generalne cechy, które powinien on wykazywać. Należy brać pod uwagę:

1. właściwości fizyczne (elastyczność, wytrzymałość, przepuszczalność etc);
2. łatwosc wytwarzania, oczyszczania sterylizacji;
3. wypełnianie zaplanowanej funkcji *in vivo* przez zakładany czas (godziny, tygodnie, lata);
4. niewywoływanie niepożądanych reakcji w organiźmie, takich jak np. skrzepy, obumieranie tkanek, powstawanie nowotworów, etc.

Syntetyczne polimery stanowią największą i najczęściej stosowaną grupę biomateriałów. Wynika to z faktu, że są one dostępne w bardzo szerokiej gamie kompozycji i właściwości oraz mogą być wytwarzane w praktycznie dowolnym kształcie i formie. Ponadto, ich powierzchnia może być stosunkowo łatwo modyfikowana metodami chemicznymi, fizycznymi lub radiacyjnymi. Przy projektowaniu nowych materiałów polimerowych należy brać pod uwagę nie tylko ich skład chemiczny lecz również takie ich właściwości jak charakterystyka powierzchni, początkowa adsorpcja międzyfazowa i długotrwała równowaga procesów adsorpcji-desorpcji (tabela 2).

Tabela 2. Odziaływania fizyko-chemiczne pomiędzy biomateriałem i żywym ustrojem

Powierzchnia biomateriału

1. Kompozycja chemiczna (polarność; kwasowość/zasadowość; wiązania wodorowe; ładunek elektrostatyczny)
2. Mobilność (swobodne końce łańcuchów, pętle)
3. Topografia (porowatość, mikropęcherzyki gazu etc.)

Początkowa adsorpcja międzyfazowa

1. Woda związana, wolna, strukturowana
2. Jony (np. wapniowy, reszty kwasowe lub zasadowe, lokalne pH, reakcje elektrochemiczne)
3. Skład płynu fizjologicznego (lipidy, cukry, proteiny)

Długotrwałe zjawiska absorpcji-desorpcji

1. Absorpcja z otaczającego środowiska (woda, jony, składniki naturalne)
2. Desorpcja zanieczyszczeń i wypełniaczy
3. Desorpcja produktów biodegradacji

Do najczęściej stosowanych obecnie w praktyce klinicznej biomateriałów polimerowych należą silikony (zwłaszcza Medical Grade Silastic produkowany przez Dow-Corning) oraz politerftalan etylenu, stosowany w postaci włókien, znany pod nazwą Dacron (Du Pont). Największą wadą biomateriałów polimerowych jest to, że mogą one zawierać pewne ilości ekstrahowalnych substancji toksycznych lub, że substancje takie mogą się tworzyć podczas długotrwałego oddziaływania z żywym organizmem (tabela 3).

Tabela 3. Substancje, potencjalnie ekstrahowalne z biomateriałów polimerowych

- Pozostałości katalizatorów
- Antyutleniacze, UV stabilizatory
- Plastyfikatory
- Małocząsteczkowe oligomery
- Środki powierzchniowo-czynne
- Barwniki
- Wypełniacze
- Produkty biodegradacji

Wiele nowych i zaskakujących zastosowań biomateriałów zaproponowano w ostatnich latach bazując na połączeniu biologicznie aktywnych cząsteczek z matrycami polimerowymi (tabele 4, 5, 6).

Tabela 4. Substancje unieruchamiane w biomateriałach

- Enzymy
- Antyciała
- Antygeny

- Czynniki antytrombogenne
- Antybiotyki
- Czynniki antybakteryjne
- Leki antynowotworowe
- Hormony
- Żywe komórki

Tabela 5. Funkcje polimerowych systemów bioaktywnych

- Poprawa biotolerancji
- Kontrolowane uwalnianie leków
- Znaczniki komórek (kompleks antyciało - antygen)
- Zestawy diagnostyczne
- Reakcje enzymatyczne
- Sensory biomedyczne

Tabela 6. Biomedyczne zastosowania unieruchomionych enzymów

Brinolaza	
Urikinaza	Powierzchnie antytrombogenne
Streptokina	
Asparaginaza	Leczenie leukemii
Glutaminaza	
Katalaza	Nadtlenianie membranowe
Ureaza	Sztuczna nerka
Oksydaza glukozowa	Sensor glukozy
Oksydaza alkoholowa	Sensor alkoholu
Rybonukleaza	Leczenie infekcji

Połączenie takie może mieć charakter wiązania chemicznego lub może polegać na fizycznym unieruchomieniu aktywnej cząsteczki wewnątrz sieci polimeru. W przypadku układów, które mają być wielokrotnie stosowane, pułapkowane cząsteczki (np. unieruchomione enzymy) nie powinny wydostawać się z matrycy, natomiast powinna ona umożliwiać dyfuzję do nich czynników reagujących. W przypadku systemów zawierających leki (Drugs Delivery System -DDS) matryca polimerowa winna umożliwiać wydyfundowanie (lub uwolnienie - w przypadku biodegradacji) leku do otaczającego środowiska. Na trwałość unieruchomienia (lub szybkość uwalniania) można wpływać poprzez manipulacje cechami biokomponetów i polimerów tworzących matryce oraz za pomocą zmian warunków prowadzenia procesu (tabela 7).

Tabela 7. Czynniki wpływające na trwałość unieruchomienia

Składnik/cecha	Kierunek zmian	Trwałość
Biokomponent		
masa cząsteczkowa	wzrost	zwiększenie
stężenie	wzrost	zmniejszenie
rozpuszczalnośc	wzrost	zmniejszenie
Warunki procesu		
zawartość wody	wzrost	zmniejszenie
temperatura	wzrost	zmniejszenie
PH	wzrost	zmniejszenie
Polimer		
hydrofilowość	wzrost	zmniejszenie
biodegradowalność	wzrost	zmniejszenie
porowatość	wzrost	zmniejszenie
powierzchnia	wzrost	zmniejszenie

Obserwowane zależności stały się podstawą do projektowania i wytwarzania polimerowych systemów terapeutycznych przeznaczonych do lokalnego dozowania leków, co ma kapitalne znaczenie w terapii, zwłaszcza przy stosowaniu toksycznych farmaceutyków (np. cytostatyki).

Procesy radiacyjne stosowane do otrzymywania biomateriałów to przede wszystkim polimeryzacja, sieciowanie oraz szczepienie. W zależności od oczekiwanych właściwości finalnych wytwarzanego układu stosuje się różnorodne kompozycje wyjściowe.

Tabela 8. Sekwencja badań poprzedzających uznanie materiału za przydatny do celów biomedycznych.

A. Wybór rodzaju i składu kompozycji polimerów/monomerów (hydrofilowe, hydrofobowe, anionowe, kationowe, obojętne)
B. Dobór warunków prowadzenia procesu i/lub metody unieruchamiania substancji bioaktywnej
C. Charakterystyka fizyko-chemiczna materiału
D. Oddziaływanie z płynami ustrojowymi, mikroorganizmami, krwią (*in vitro*)
E. Oddziaływanie z tkankami (*in vivo*)
F. Oddziaływanie z krwią (*in vivo*)
G. Uwalnianie - lub trwałośc unieruchomienia - substancji bioaktywnej (*in vitro, in vivo*)

H. Badania kliniczne

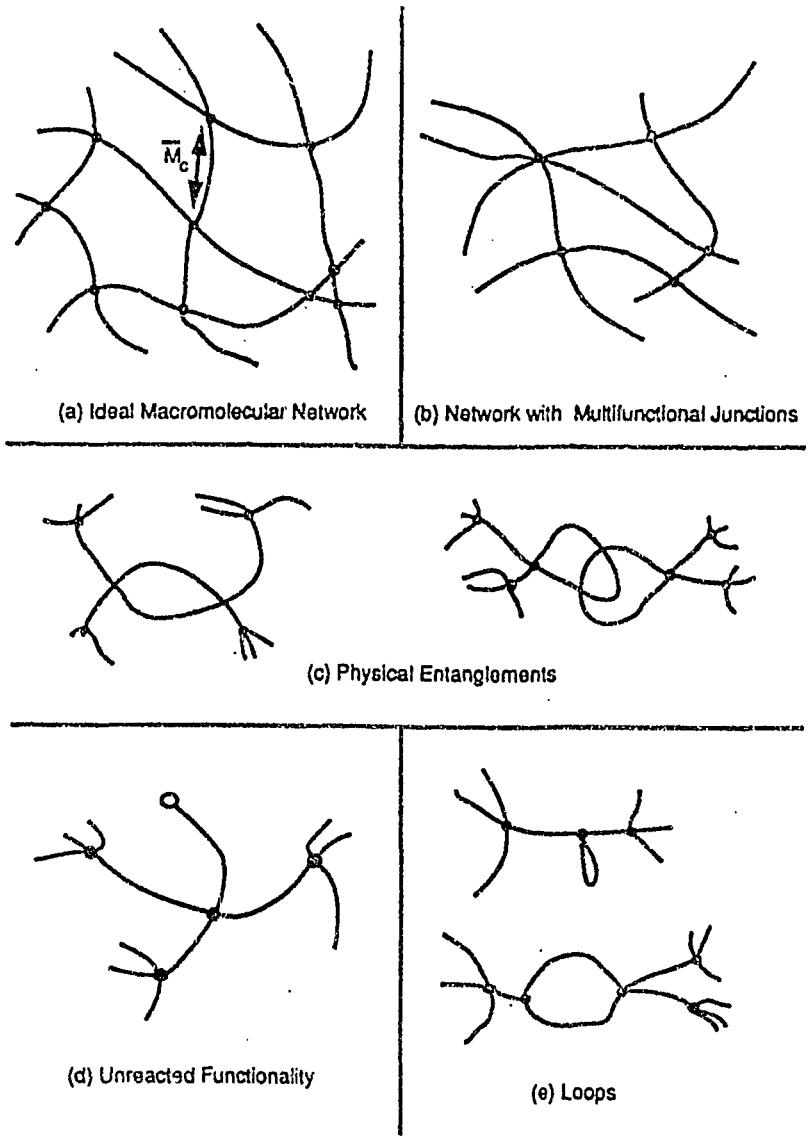
Biomateriał otrzymywany za pomocą metod radiacyjnych podlega takim samym procedurom testującym jak biomateriał "konwencjonalny", a o ewentualnej jego przydatności decydują wyniki badań klinicznych (tabela 7).

3. HYDROŻELE

Spośród wielu materiałów stosowanych w kontakcie z żywym ustrojem coraz szersze zastosowanie znajdują hydrożele. Wykazują one na ogół dobrą biozgodność w kontakcie z krwią i płynami ustrojowymi oraz żywymi tkankami. Stąd ich stosowanie w formie soczewek kontaktowych, opatrunków pooparzeniowych, membran do hemodializy oraz pokrywanie nimi powierzchni materiałów przeznaczonych do kontaktu z żywym ustrojem, np. pokrywanie powierzchni cewników, elektrod, protez naczyniowych itp. Hydrożele definiuje się najczęściej jako układy dwuskładnikowe, w których jeden ze składników jest polimerem hydrofilowym, nierozpuszczalnym w wodzie z powodu połączenia jego łańcuchów w sieć przestrzenną, natomiast drugim składnikiem jest woda. Mogą one pęcznieć w roztworach do osiągnięcia stanu równowagi i zazwyczaj zachowują swój pierwotny kształt.

Zdolność wchłaniania płynów, bez trwałej utraty kształtu i właściwości mechanicznych, jest bardzo istotną cechą hydrożeli spotykaną również w wielu organach naturalnych takich jak np: mięśnie, ścięgna, chrząstki, jelita. Sorpcja wody przez hydrożele spowodowana jest ich hydratacją, co związane jest z obecnością w polimerach takich grup chemicznych jak np. -OH, -COOH, -$CONH_2$, -CONH, -SO_3H oraz występowaniem w nich obszarów kapilarnych. Brak rozpuszczalności hydrożelu spowodowany jest najczęściej istnieniem wiązań kowalencyjnych pomiędzy poszczególnymi makrocząsteczkami, choć mogą to być również wiązania wodorowe lub oddziaływania elektrostatyczne. Ponieważ woda i polimer wzajemnie się przenikają nie można w spęcznionych hydrożelach wyróżnić fazy zdyspergowanej, w takim sensie, jak to ma miejsce np. w przypadku zawiesin czy emulsji.

Hydrożele chemiczne (lub po prostu hydrożele) stanowią sieć przestrzenną, w której poszczególne łańcuchy polimeru są połączone za pomocą trwałych wiązań kowalencyjnych, nie ulegających rozkładowi bez zniszczenia całej makrocząsteczki. Natomiast hydrożele fizyczne (żele odwracalne, pseudożele) stanowią trójwymiarową sieć przestrzenną, w której łańcuchy polimeru połączone są za pomocą słabych wiązań wodorowych lub oddziaływań elektrostatycznych. W odpowiednich warunkach można z nich ponownie uzyskać roztwory jednorodne. Klasycznym przykładem hydrożeli fizycznych są roztwory żelatyny, alkoholu poliwinylowego, agaru itp. Struktury sieci w hydrożelu przedstawiono na Rys. 2.



Rys. 2. Struktury sieci w hydrożelach; a) idealna sieć polimerowa, b) sieć z wielofunkcyjnymi punktami połączeń, c) sieć utworzona poprzez fizyczne splątania, d) sieć z nieprzereagowanymi grupami funkcyjnymi, e) sieć z "oczkami".

Choć hydrożele znane są od dawna, to rosnące zainteresowanie ich zastosowaniem do celów biomedycznych datuje się od pracy Wichterle i Lima z roku 1960, poświęconej

właściwościom radiacyjnie sieciowanego polimetakrylanu hydroksyetylu (pierwsze, tzw. "miękkie" soczewki kontaktowe).

Tworzenie hydrożelu sprowadza się w zasadzie do utworzenia trwałych wiązań chemicznych pomiędzy oddzielnymi łańcuchami polimeru. W wyniku absorpcji promieniowania jonizującego w materii, powstają nietrwałe produkty przejściowe (rodniki, jony, cząsteczki wzbudzone), które mogą wchodzić w reakcje chemiczne z otaczającym je środowiskiem. Jeżeli ugrupowania rodnikowe, utworzone w różnych łańcuchach polimeru, znajdą się w odpowiednim położeniu przestrzennym względem siebie, to następować może ich połączenie, równoznaczne z utworzeniem nowego trwałego wiązania chemicznego pomiędzy tymi łańcuchami. Gdy ilość tych nowych wiązań odpowiada statystycznie ilości makrocząsteczek zawartych w układzie, to pojawi się w nim nierozpuszczalna frakcja - żel.

Proces ten opisuje zależność:

$$D_g = \frac{4.8 \cdot 10^6}{M_{wo} \cdot G(x)} \qquad (1)$$

w której poszczególne symbole oznaczają:

D_g - dawka żelowania, czyli dawka promieniowania konieczna do utworzenia żelu w układzie [kGy],

M_{WO} - wagowo średnia masa cząsteczkowa wyjściowego polimeru,

G(x) - wydajność radiacyjna sieciowania czyli liczba wiązań poprzecznych pomiędzy łańcuchami polimeru, która powstaje w wyniku zaabsorbowania przez układ 100 eV energii,

$4,8 \times 10^6$ - przelicznik związany z zmianą jednostek.

Konsekwencją praktyczną równania (1) jest stwierdzenie, że aby utworzyć radiacyjnie żel, do układu trzeba dostarczyć tym mniej energii, im większa jest masa cząsteczkowa wyjściowego polimeru (przy stałej wartości wydajności sieciowania, a ta w rzeczywistości zależy od rodzaju polimeru). Pojawienie się w układzie żelu nie oznacza, że cały polimer jest usieciowany - część makrocząsteczek pozostaje w dalszym ciągu nie połączona z sobą i jest rozpuszczalna w wodzie (zol). W miarę dalszego napromieniowania frakcja żelu (g) wzrasta, natomiast frakcja zolu (s) maleje (s + g = 1).

Na przebieg procesu sieciowania i jego efektywność można wpływać poprzez zmianę środowiska reakcji (obecność tlenu, rozpuszczalników, stężenia polimeru, itp.), zmianę parametrów promieniowania (rodzaje, moc, itp.), jak również poprzez wprowadzenie do układu niewielkich ilości monomerów wielofunkcyjnych (np. metyleno-bis-akryloamidu, dwumetakrylanu etylenu, trójmetakrylanu trójmetylopropanu, itp.), a więc takich, które

zawierają w cząsteczce co najmniej dwa wiązania podwójne i mogą tworzyć "dodatkowe" połączenia pomiędzy odrębnymi łańcuchami polimeru.

Jeżeli reakcję radiacyjnego tworzenia hydrożelu prowadzono w roztworze, to należy uwzględnić procesy zachodzące pod wpływem promieniowania w rozpuszczalniku. Powstające w nim małocząsteczkowe rodniki mogą reagować pomiędzy sobą, (co prowadzi do trwałych produktów np. w wodzie tworzy się wodór - H_2 i nadtlenek wodoru - H_2O_2), lecz również z makromolekułami polimeru. Gdy reakcja taka polega na przyłączeniu rodnika z rozpuszczalnika do makrorodnika, to prowadzi to do zmniejszenia efektywności sieciowania (łańcuch polimeru pozostaje nie połączony z innymi). Często jednak, zwłaszcza w roztworach wodnych, reakcje te polegają na odszczepieniu od łańcucha polimeru atomu wodoru. W ten sposób zostaje utworzony w makrocząsteczce nowy, dodatkowy rodnik, który może brać udział w tworzeniu sieci przestrzennej polimeru (reakcje takie określa się jako efekt pośredni promieniowania).

Procesy radiacyjne zachodzące w roztworach wodnych polimerów są bardzo szybkie. Tworzenie wiązań poprzecznych pomiędzy odrębnymi łańcuchami związków wielkocząsteczkowych następuje zazwyczaj w czasach 10^{-6} - 10^{-3} s. Zakończenie napromieniowania (np. wyłącznie akceleratora) oznacza również zakończenie wszystkich reakcji chemicznych, które zachodziły w układzie. Reakcje te mogą mieć różny charakter i przebiegać w różnych środowiskach nieco inaczej, lecz zawsze prowadzą do utworzenia trwałych produktów.

W przypadku napromieniowania monomerów lub ich roztworów proces tworzenia hydrożelu ma nieco bardziej skomplikowany przebieg, ponieważ reakcje sieciowania muszą być poprzedzone reakcjami polimeryzacji, tj. tworzeniem polimeru z wyjściowego monomeru. Jeżeli w roztworze znajdują się co najmniej dwa różne monomery, to utworzony produkt będzie wykazywał cechy mieszane, tzn. związane z obydwoma składnikami, ponieważ pojedyńczy łańcuch polimeru utworzony zostanie przez łączenie różnych merów (kopolimer). Hydrożel o cechach mieszanych może zostać również utworzony przez napromieniowanie układu zawierającego rożne polimery. Pozwala to w stosunkowo prosty sposób sterować właściwościami tworzonych radiacyjnie hydrożeli.

Specyficzną odmianą przedstawionych procesów jest tzw. radiacyjne szczepienie. Polega ono na trwałym łączeniu makromolekuł jednego polimeru (podłoże) z rosnącymi łańcuchami polimeru o innych cechach. Procesy radiacyjnego szczepienia są szeroko stosowane, zwłaszcza, gdy należy zmodyfikować właściwości gotowego i ukształtowanego już produktu (np. zwiększyć hydrofilność powierzchni wyrobów medycznych). Procesy te mogą być prowadzone bezpośrednio, tj. poprzez równoczesne napromieniowanie produktu i monomeru lub pośrednio, tj. przez kontaktowanie monomeru z uprzednio napromieniowanym podłożem. Szczepienie może zachodzić w różnych stanach skupienia monomeru: w fazie ciekłej, gazowej a nawet w fazie stałej.

Sumarycznie, zasadnicze procesy radiacyjne stosowane do modyfikacji i otrzymywania nowych biomateriałów hydrożelowych można podzielić na trzy grupy, obejmujące szereg wariantów szczegółowych.

1. *Radiacyjne sieciowanie*
   a. polimery hydrofilowe w fazie stałej
   b. polimery hydrofilowe w roztworze wodnym
   c. polimery hydrofilowe w roztworach wodnych, zawierających biologicznie aktywne składniki (np. leki, enzymy, antyciała czy hormony unieruchamiane po lub podczas sieciowania układu).
2. *Radiacyjna polimeryzacja i sieciowanie*
   a. czyste monomery i ich mieszaniny (włączając w to również monomery wielofunkcyjne)
   b. monomery i ich roztwory (zawierające lub nie składniki biologicznie aktywne).
3. *Radiacyjne szczepienie*
   a. monomery i ich roztwory (modyfikacja powierzchni lub całego materiału)
   b. monomery, polimery i ich roztwory oraz składniki biologicznie aktywne (unieruchamiane w trakcie lub po obróbce radiacyjnej)
   c. polimery i monomery w różnych stanach skupienia.

4. AKTUALNE KIERUNKI BADAŃ

Poniżej przedstawiono krótki przegląd prac prowadzonych w ramach międzynarodowego programu badawczego koordynowanego przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w kilku wiodących ośrodkach naukowych, m.in. w Japonii, Stanach Zjednoczonych Ameryki i Polsce.

Biomedyczne zastosowania technologii radiacyjnej obejmują szeroki zakres zarówno materiałów, metod stosowanych jak i celów, które mają być osiągnięte. Jednakże, cztery główne opcje mogą być wydzielone, pamiętając, że jest to klasyfikacja "robocza", ponieważ w miarę rozwoju badań ulegają one przekształceniom i rozszerzeniom w zależności od zgłaszanych potrzeb, a ponadto podział ten nie uwzględnia wzajemnych "nałożeń". Dla celów tego artykułu, zasadnicze kierunki badań prowadzone w kilku wybranych ośrodkach naukowych m.in. w University of Washington, Seattle, USA, Takasaki Radiation Chemistry Research Establishment, Takasaki, Japonia oraz Międzyresortowym Instytucie Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej, można przedstawić następująco:

1. usieciowane żele
2. funkcjonalne biomateriały na bazie polimerów naturalnych
3. powierzchnie, membrany i polimery "inteligentne"
4. immobilizacja

4.1. Systemy hydrożelowe

Wytwarzanie hydrożeli przez radiacyjne sieciowanie polimerów rozpuszczonych w wodzie jest procesem bardzo czystym. Może być łatwo wykonywane w skali przemysłowej. Ponadto, metoda to pozwala uzyskać sterylny produkt. Hydrożele mogą być również wytwarzane przez radiacyjną polimeryzację i sieciowanie odpowiednich monomerów i ich mieszanin. Sposób ten wymaga jednakże, starannej kontroli warunków prowadzenia procesu (np. usunięcie tlenu ze środowiska reakcji) a ponadto usunięcia z układu nieprzereagowanych monomerów.

Zawartość wody w hydrożelu może być stosunkowo łatwo kontrolowana poprzez wybór odpowiedniej dawki (wyższa dawka oznacza większą gęstość sieciowania, a zatem niższą zawartość wody). W ten sposób właściwości hydrożeli (mechaniczne, optyczne, dyfuzyjne, etc.) mogą być optymalizowane w odniesieniu do planowanego zastosowania produktu.

Można również, przy stałej dawce, zwiększyć gęstość sieciowania (lub obniżyć dawkę przy założonej gęstości sieciowania) poprzez wprowadzenie do układu nietoksycznych czynników sieciujących (tzw. crosslinkers).

Hydrożele syntetyzowane za pomocą promieniowania jonizującego wykazują dobrą biokompatybilność i są bardzo aktrakcyjnym materiałem do licznych zastosowań biomedycznych, takich jak:

- opatrunki i pokrycia ran
- systemy uwalniania leków (DDS) poczynając od implantów do transdermalnych systemów oftalmologicznych
- biosensory i tzw. systemy "inteligentne", które na podstawie zewnętrznych sygnałów kontrolują dostarczanie leków (ilość i szybkość).

Przykłady kontretnych technologii oraz zastosowań praktycznych hydrożeli, opracowanych przez Zespół kierowany przez autora artykułu, przedstawione są w dalszej jego części (p.5).

4.2. Funkcjonalne biomateriały (na bazie polimerów naturalnych)

Podstawowym założeniem jest wybór materiału wyjściowego o właściwościach zbliżonych do właściwości tkanek lub płynów ustrojowych, których funkcję ma on zastępować lub wspomagać. Z tego punktu widzenia polisacharydy stanowią doskonałą bazę wyjściową dla syntezy biofunkcjonalnych hydrożeli. Jednym z ważniejszych kierunków zastosowań jest zastępowanie mazi stawowej (synovial fluid), która ulega degradacji w wyniku stanów zapalnych stawów, lub innych chorób. Podstawowym polisacharydem stosowanym w tego typu pracach jest zwykle kwas haliuronowy, o masie cząsteczkowej rzędu milionów Daltonów.

Cele tych badań są następujące:

- uzyskanie dynamicznie stabilnej sieci, w której poszczególne cząsteczki oddziałują z sobą i z cząsteczkami wody tworząc agregaty o strukturze żelu
- wyjaśnienie struktury tworzonej przez cząsteczki wody, zwłaszcza "związanej" z matrycą, ponieważ jest ona podstawowym czynnikiem wpływającym na właściwości wiskoelastyczne

hydrożelu

- zastosowanie związków wspomaganych sieciowanie aby utworzyć wewnętrznie usieciowanie kłębki kwasu haliuronowego
- ocena zmian właściwości biomateriału pod wpływem rodników OH, w celu oszacowania trwałości poprawy stanu stawów uzyskiwanej w wyniku implantacji roztworów zmodyfikowanego kwasu haliuronowego.

Trwałe mikrożele kwasu haliuronowego można wytwarzać poprzez dodatek (ok.2%) pewnych monomerów ulegających radiacyjnej polimeryzacji, jak np. dwumetyloakrylanu glikolu polietylenowego. Produkty takie wykazują wysoką zdolność absorpcji wody, rzędu 2000-5000%, są bardziej odporne na degradację wywołaną przez rodniki OH, mają znacznie lepsze właściwości wiskoelastyczne oraz zawierają około 10 razy większą ilość wody związanej niż wyjściowy kwas haliuronowy.

4.3. Powierzchnie, membrany i polimery "inteligentne'

4.3.1. Separatory membranowe

Separatory membranowe są produkowane z przeznaczeniem do rozdzielania różnych składników płynów ustrojowych. Technologia ich wytwarzania polega na obróbe odpowiednich folii za pomocą strumienia jonów ciężkich, w połączeniu lub bez z radiacyjnie indukowanym szczepieniem.

Membrany trekowe (particle track membranes, PTM) są obecnie dość powszechnie wytwarzane w ośrodkach dysponujących odpowiednimi źródłami ciężkich jonów i pewne produkty zawierające te membrany zostały już wprowadzone na rynek. Rozmary porów w tych membranach mogą być stosunkowo łatwo kontrolowane, lecz ich szersze praktyczne zastosowanie zależy od wyników dalszej modyfikacji m.in. za pomocą szczepienia.

4.3.2. Biokompatybilne pokrycia powierzchni

Stwierdzono, że za pomocą wyładowań plazmowych (Plasma Gas Discharge - PGD) powierzchnię protez naczyniowych można pokrywać fluorowęglanami, co poprawia ich odporność na osadzanie się pewnych składników krwi i zapobiega zmniejszaniu się średnicy protez po wszczepieniu, *in vivo.* W pierwszej kolejności na takich powierzchniach absorbowany jest fibrynogen, co znacznie zmniejsza możliwość absorpcji płytek krwi i tworzenie się "skrzepów". Zmodyfikowane protezy, o znacznie poprawionej krwiokompatybilności, zostały zastosowane z dużym powodzeniem do rutynowych zabiegów na ludziach. Mechanizm obróbki poprzez wyładowania plazmowe polega najprawdopodobniej na reakcjach wolnych rodników tworzonych w warstwach powierzchniowych z "aktywowanymi" cząsteczkami odpowiednich gazów .

4.3.3. Funkcjonalne powierzchnie

Powierzchniowo aktywne, amfoteryczne cząsteczki mające hydrofobowy "ogon" i polarną "głowę" mogą być chemicznie związane z powierzchnią polimerów za pomocą bardzo

krótkiego (5-30 sec) wyładowania elektrycznego w atmosferze gazu obojętnego (argonu lub helu). Właściwości takich powierzchni zależą od ich ilości i właściwości polarnego składnika. Może on powodować:

- odpychanie białek i komórek od powierzchni (non-fouling);
- łączenie się z określonymi biomolekułami takimi jak: enzymy, antyciała, białka, DNA, etc;
- tworzenie się agregatów komórek w formie membran, poprzez przyłączenie fosforolipidów.

4.3.4. Systemy reagujące na stymulację zewnętrzną

Żele i polimery reagujące silnie na zmiany pH i temperatury, zawierające w łańcuchach bocznych kilka różnych aminokwasów, są obiektem intensywnych badań. Niektóre z nich zostały z powodzeniem zastosowane do wytwarzania transdermalnych systemów dostarczających leki. Również układy mieszane ("inteligentny" hydrożel i matryca polimerowa) zostały zastosowane do terapii hormonalnej, w trakcie której aktywny składnik jest uwalniany w organiźmie pacjenta przez kilka miesięcy, w ilości zależnej od warunków zewnętrznych.

4.4. Radiacyjna immobilizacja czynników bioaktywnych

Promieniowanie jonizujące (gamma i strumienie elektronów) oraz wyładowania plazmowe są z powodzeniem stosowane do immobilizacji różnych biologicznie aktywnych czynników. Techniki te są efektywne zarówno w odniesieniu do fizycznego pułapkowania, jak również chemicznego wiązania z matrycą. Pierwszy efekt jest uzyskiwany zazwyczaj poprzez polimeryzację i sieciowanie mieszaniny monomerów lub oligomerów z bioaktywnym składnikiem w celu utworzenia żelu. Biomolekuły są w takim żelu pułapkowane - ich rozmiary są większe niż średnie rozmiary porów w sieci żelu, co zapobiega ich wydostawaniu się na zewnątrz. Drugi typ immobilizacji jest uzyskiwany poprzez celową modyfikację powierzchni pozwalającą na utworzenie ugrupowań chemicznych zdolnych do reakcji z biocząsteczką.

4.4.1. Diagnostyka

Antyciała towarzyszące niektórym chorobom tropikalnym (malaria, gruźlica, etc.) zostały unieruchomione w radiacyjnie wytworzonych żelach, pokrywających powierzchnię płytek mikroskopowych.

Stosując inną technikę, wyładowania plazmowe, powierzchnie płytek zostały pokryte związkami fluorowęglowymi, tak dobranymi aby na powierzchnii osadzały się albumina i immunoglobulina IgG. Na takich powierzchniach przeprowadza się następnie immobilizację odpowiednich antyciał, przez co zwiększa się czułość zestaw diagnostycznych, przeznaczonych do wykrywania malarii i innych chorób.

4.4.2. Systemy dostarczające leki

Różne rodzaje leków są immobilizowane za pomocą technologii radiacyjnych. Główne zastosowania obejmują: terapię antynowotworową, terapię hormonalną, immunoterapię, systemy antykoncepcyjne oraz inne systemy dla celów terapeutycznych. Bardzo zaawansowane

są prace prowadzone przez Akademię Medyczną w Łodzi i Instytut Techniki Radiacyjnej nad opracowaniem systemu przeznaczonego do terapii antynowotworowej macicy.

5. HYDROŻELOWE MATERIAŁY BIOMEDYCZNE

Kierowana przez autora Grupa Biomateriałów MITR opracowała szereg oryginalnych technologii radiacyjnych wytwarzania nowych biomateriałów hydrożelowych. Poniżej przedstawiono krótkie omówienie trzech takich produktów.

5.1. Hydrożelowy opatrunek pooparzeniowy

Ostatecznym celem w leczeniu rozległych i poważnych poparzeń jest dokonanie przeszczepu, przy czym może to być tzw. autoprzeszczep (skóra pobrana z innych miejsc ciała) lub implantacja skóry wyhodowanej in vitro z fibroblastów pacjenta. Okres pomiędzy powstaniem urazu a dokonaniem przeszczepu trwa zazwyczaj kilka tygodni i w tym czasie rany powinny być odpowiednio zabezpieczone. Opatrunki stosowane w tym celu można podzielić na trzy grupy:

- konwencjonalne - takie jak np. gaza, płótno, bandaże nasączone maściami lub olejami silikonowymi, itp.
- biologiczne - skóra pobrana od zmarłych ludzi, amnion, różnie preparowana skóra zwierzęca, gąbki i maty z kolagenu, dekstranu, itp.
- syntetyczne - tj. utworzone z polimerów syntetycznych i stosowane w różnych formach jak np:pianki, maście, gąbki, płyny, błony, tkaniny, etc.

Cechą takich opatrunków jest to, że stosowane one są okresowo, tj. do czasu przygotowania leczonych miejsc do autoprzeszczepu lub wyleczenia. Częstotliwość wymiany opatrunków wynika z ich właściwości, a to ze względu na "zużycie" czy też ze względu na reakcje obronne organizmu (wszystkie "obce" układy biologiczne są czynnikami antygennymi).

W literaturze funkcjonuje pojęcie "idealnego" opatrunku pooparzeniowego, który ze względu na specyfikację tego typu ran, powinien spełniać szereg warunków. Choć nie ma w tym względzie pełnej zgodności poglądów, na ogół uważa się, że opatrunek taki powinien wykazywać takie cechy jak: zdolność do absorpcji płynów, stanowić barierę dla bakterii, dobrze przylegać do rany i zdrowej skóry, być wytrzymały, lecz jednocześnie miękki i przyjmować kształ ciała, być przeźroczysty, umożliwiać dostęp tlenu do rany, hamować utratę wody przez organizm, powinien być sterylny, łatwy w przechowywaniu, trwały, dostępny i względnie tani.

Opracowana przez nas technologia produkcji hydrożelowych opatrunków pooparzeniowych została opatentowana m.in. w USA, Wielkiej Brytanii i Niemczech.

Pierwszy jej etap polega na rozpuszczaniu w wodzie składników opatrunku. Mogą nimi być polimery syntetyczne i naturalne takie jak: poliwinylopirolidon (PVP), poliakryloamid (PAA)

lub ich monomery oraz agar bądź żelatyna. Po ich wymieszaniu tworzą one przejrzysty, homogeniczny roztwór, o lekko brązowym zabarwieniu.

Drugi etap technologii polega na napełnieniu odpowiednich form, i po zakrzepnięciu roztworu i ewentualnym podzieleniu na odpowiednie płaty, szczelne ich zamknięcie w opakowaniu, nieprzepuszczalnym dla powietrza i bakterii. W tym stadium produkcji w opakowaniu znajduje się pseudo-żel, który po ogrzaniu staje się ponownie roztworem.

W trzecim etapie technologii ten półprodukt, umieszczony w handlowych opakowaniach, poddaje się działaniu strumienia elektronów z akceleratora. Pod wpływem strumienia elektronów w makrocząsteczkach polimeru powstają miejsce rodnikowe, które mogą się łączyć, tworząc trwałe wiązania chemiczne. Dawka promieniowania 25 kGy jest zupełnie wystarczającą ilością energii aby oprócz procesu sterylizacji materiału, spowodować w pseudo-żelu reakcje sieciowania i utworzenie trwałej sieci przestrzennej złożonej z poszczególnych łańcuchów polimeru, połączonych ze sobą wiązaniami kowalencyjnymi.

Procesy radiacyjne zachodzące w środowisku wodnym są bardzo szybkie, zatem zakończenie sterylizacji oznacza praktycznie zakończenie reakcji zachodzących w układzie. Po zakończeniu sterylizacji pseudo-żel zawarty w handlowym opakowaniu staje się opatrunkiem hydrożelowym.

Radiacyjna technologia produkcji opatrunków hydrożelowych, w porównaniu do znanych technologii otrzymywania podobnych wyrobów, wykazuje szereg zalet, a to:

1. jest prosta i łatwa (tzn. fool-proff);
2. jest czysta (nie ma produktów ubocznych w postaci odpadów, ścieków, wyziewów, itp.);
3. wszystkie używane substancje chemiczne, w każdym etapie technologii są całkowicie bezpieczne (i "przyjazne") dla człowieka;
4. nie wymaga specjalnych, wyjałowionych pomieszczeń, choć umożliwia otrzymanie sterylnego produktu;
5. może być realizowana w formie procesu ciągłego (linia produkcyjna składające się maszyny do wytłaczania opakowań, automatu dozującego roztwór i akceleratora) lub procesu okresowego, tj. rozdzielenia etapu przygotowania roztworów i pakowania pseudo-żelu od etapu sterylizacji i tworzenia właściwego opatrunku.

Opracowano kilka wariantów tej technologii, a elastyczność przyjętych rozwiązań rokuje jej zastosowanie do otrzymywania również innych materiałów do celów biomedycznych.

Gotowy opatrunek hydrożelowy, wytworzony zgodnie z dokumentacją licencyjną, ma formę przeźroczystego płatu żelu o grubości 3,5+0,5 mm, zawierającego ponad 90 wody i wykazuje następujące właściwości:

1. łagodzi ból i zapewnia "komfort" psychiczny pacjentowi;
2. stanowi barierę dla bakterii z zewnątrz oraz barierę dla nadmiernej utraty wody przez organizm;
3. zapewnia dostęp tlenu do rany (jest przepuszczlny dla tlenu);

4. jest elastyczny, miękki lecz wystarczająco mocny, dzięki czemu może być również stosowany do pokrywania takich powierzchni ciała, których unieruchomienie jest kłopotliwe dla pacjenta, np: stawy, dłonie, twarz, itp;
5. wykazuje dobrą adhezję do rany i zdrowej skóry, lecz bez tendencji do przyklejania się do rany, co umożliwia bezbolesną wymianę opatrunków i nie zakłóca przebiegu leczenia;
6. umożliwia łatwe doprowadzenie leków do rany bez usuwania opatrunku (przez nawilżenie zewnętrznej powierzchni opatrunku roztworem leku, wprowadzenie roztworu leku pod powierzchnię opatrunku lub spęcznienie w roztworze leku przed założeniem);
7. absorbuje wysięgi i toksyny bakteryjne;
8. jest nieantygenny i niealergizujący;
9. jest przeźroczysty, co umożliwia kontrolę przebiegu leczenia bez zdejmowania go;
10. jest sterylny, łatwy w stosowaniu i przechowywaniu (temperatura otoczenia).

Ponadto, ze względu na skład chemiczny i konstrukcję, opatrunek może być użyty jako:

a) doustny środek odtruwający organizm (wiąże się to ze specyficznymi właściwościami poliwinylopirolodonu);
b) system terapeutyczny do uwalniania leków z kontrolowaną szybkością;
c) opatrunek na różne rodzaje ran, a także w formie tamponu, czopka, itp;
d) opatrunek pierwszej pomocy (z apteczki domowej).

Powyższe cechy opatrunków hydrożelowych oraz prostota i elastyczność technologii produkcji pozwalają oczekiwać szerokiego zakresu ich zastosowań w praktyce medycznej.

Opatrunki hydrożelowe produkowane są w Polsce z zezwoleniem Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej przez kilku niezależnych producentów i dostępne na rynku pod nazwą "HDR", "AQUA-GEL" i "HYDROPACK". Rozpoczęto również eksport tych opatrunków do sąsiednich krajów, głównie przez firmę KIK-GEL. Sygnalizowane są też próby podejmowania nielicencjonowanej produkcji.

Opatrunki hydrożelowe stosowane są zgodnie z swoim pierwotnym przeznaczeniem tj. do leczenia ran pooparzeniowych, a ponadto do leczenia wszystkich rodzajów trudnogojących się ran, odleżyn i takich uszkodzeń skóry, których terapia wymaga dostępu tlenu i wilgotnego, sterylnego środowiska.

Prowadzone są dalsze prace nad zastosowaniem opatrunku jako systemu transdermalnego dozowania leków.

5.2. System terapeutyczny do indukcji porodu

W przypadkach przedłużania się ciąży ponad naturalny limit czasu lub w przypadkach gdy zagrożone jest życie matki i/lub dziecka istnieje potrzeba indukcji akcji porodowej. W praktyce klinicznej w takich sytuacjach stosuje się podawanie pacjentkom oxytocyny lub/i prostaglandyn. Niestety, doustnemu lub dożylnemu wprowadzaniu tych substancji towarzyszą niepożądane efekty uboczne. Istniała zatem potrzeba opracowania takiego systemu

dostarczania leku, który umożliwiałby lokalne jego podawanie oraz zezwalał na zmniejszenie podawanej ilości. Specjalna hydrożelowa wkładka, w kształcie cienkiego pręcika zakończonego główką i zaopatrzonego w nić chirurgiczną, wytwarzana jest za pomocą techniki radiacyjnej.

Hydrofilowy polimer, poliwinylopirolidon, poddawany jest sieciowaniu radiacyjnemu, a następnie hormon prostaglandyna, wprowadzana jest do objętości czynnej wkładki. Parametry prowadzenia procesu są dobrane w ten sposób aby szybkość uwalniania prostaglandyny z wkładki wynosiła ok. 1 mg na godzinę (*in vitro*). Po umieszczeniu przez lekarza wkładki w szyjce macicy zaczyna ona pęcznieć, wywierając doniatkowy nacisk na ścianki szyjki. Stopniowa dyfuzja hormonu do otaczającego go środowiska jest odbierana przez organizm jako "naturalny" sygnał do przejścia do dalszych etapów metabolizmu porodu - naturalny, ponieważ podczas jednej w fazy "normalnej" akcji porodowej obserwuje się wzrost stężenia prostaglandyn właśnie w szyjce macicy. W setkach porodów indukowanych za pomocą tego systemu terapeutycznego, w kilku klinikach wskazanych przez Ministerstwo Zdrowia, stwierdzono, że poród rozpoczyna się po około 6-8 godzinach od założenia wkładki przez lekarza. Jej skuteczność jest prawie stu procentowa, a stosowanie całkowicie bezpieczne dla kobiety i dziecka.

Prowadzone są obecnie prace rozpoznawcze nad możliwością wykorzystania wkładki do obniżenia bolesności porodu. Rozpoczęto również badania nad opracowaniem podobnie działających systemów hydrożelowych przeznaczonych do leczenia chorób dróg rodnych, w tym nowotworowych.

3.3. Sztuczna trzustka

Sztuczne organy typu hybrydowego przyciągają uwagę wielu naukowców na całym świecie, ponieważ mogłyby one zastąpić w organiźmie, w przypadku całkowitego uszkodzenia, takie narządy jak np. trzustka czy wątroba. Hybrydowa sztuczna trzustka złożona jest z naturalnych komórek, wysepek Langerhansa, produkujących insulinę oraz otaczającej je membrany, chroniącej te żywe komórki przed zniszczeniem przez układ immunologiczny pacjenta. Hydrożelowa membrana powinna być przepuszczalna dla tlenu, glukozy i insuliny, lecz praktycznie nieprzepuszczalna dla składników systemu immunologicznego np. immunoglobuliny. Taka membrana hydrożelowa wykazująca biokompatybilność z otaczającym ją środowiskiem, i nie ulegająca biodegradacji ani otorbieniu przez tkanki, umożliwiałaby wypełnienie funkcji bioreaktora czyli produkcję insuliny przez wysepki Langerhansa, w zależności od poziomu glukozy. Jak wykazują prace prowadzone w różnych laboratoriach najbardziej przydatnym do takich wytwarzania membran, wydaje się alkohol poliwinylowy (PVA).

Pod wpływem promieniowania jonizującego w roztworach wodnych alkoholu poliwinylowego tworzy się żel. Choć mechanizm zachodzących reakcji nie jest jeszcze w pełni

wyjaśniony i stanowi przedmiot intensywnych badań, można już obecnie wytwarzać membrany o zaplanowanej, selektywnej przepuszczalności, w zależności od wielkości dyfundujących cząsteczek. Ponieważ masa cząsteczkowa immunoglobuliny jest wielokrotnie większa niż insuliny można, manipulując warunkami prowadzenia procesu, wytworzyć z PVA membrany nadające się do zastosowania jako ścianki hybrydowej sztucznej trzustki.

6. PODSUMOWANIE

Przedstawione rozwiązania technologiczne i kierunki aktualnych badań stanowią ilustrację tezy o coraz szerszym stosowaniu technik radiacyjnych do celów biomedycznych, zwłaszcza wtedy, gdy uzyskiwane produkty są tańsze, a technologie mniej skomplikowane niż odpowiadające im procedury z zastosowaniem inicjatorów chemicznych. Dodatkowym walorem technik radiacyjnych jest możliwość łączenia procesu sterylizacji i końcowego formowania produktu. Zarówno technologia produkcji opartrunków hydrożelowych, jak i systemu terapeutycznego do indukcji porodów, wskazują nowe sposoby wytwarzania hydrożelowych produktów biomedycznych. Wymienione rozwiązania, stanowią nowość w skali światowej oraz pierwsze, oryginalne, polskie technologie w zakresie bioinżynierii radiacyjnej wdrożone do praktyki przemysłowej.

Przydatne pozycje literaturowe:

1. J.M.Rosiak: Hydrogel Dressings HDR, in Radiation Effects on Polymers, Eds. R.Clough and S.Shalaby, ACS Book, Washington D.C., ser. 475, 1991.
2. J.M.Rosiak: Radiacyjne Tworzenie Hydrożeli, Zesz. Nauk. PŁ, Nr 628, 1991
3. Problemy Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej, Red. M.Nałęcz, Wyd. Kom. Łącz., Warszawa, 1990, tom I-IV.
4. F.H.Silver and Ch.Doillon: Biocompatibility, Interactions of Biological and Implantable Materials. VCH Publ., Inc., New York, 1989.
5. Biomedical Materials and Devices, Eds. J.S.Hanker, B.L.Giammara, Mat. Res. Soc., Pittsburg, Pennsylvania, 1989.
6. Radiation Technology for Immobilization of Bioactive Materials, IAEA, Vienna, 1988, IAEA-TECDOC-486.
7. Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Ed. N.A.Peppas, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, vol. I 1986, vol. II and III, 1987
8. Z.P.Zagórski: Sterylizacja Radiacyjna, PZWL, Warszawa, 1981
9. J.M.Rosiak, P.Ulański, L.A.Pajewski, F.Yoshii, K.Makuuchi: Radiat.Phys.Chem., 46(2), 161-168, 1995.

NEXT PAGE(S) left BLANK.

SZTUCZNE MATERIAŁY IMPLANTACYJNE

Małgorzata Lewandowska-Szumieł

Zakład Transplantologii, Instytutu Biostruktury,
Akademia Medyczna w Warszawie,
ul. Chałubinskiego 5, 02-004 Warszawa.

Wiadomości ogólne.

Zgodnie z obecnie obowiązującą nomenklaturą określeniem "biomateriały" objęte są materiały sztuczne zastosowane w medycznych urządzeniach lub konstrukcjach, które pozostają w bezpośrednim kontakcie z tkankami - są wystawione na działanie systemów biologicznych. W tej grupie mieszczą się zarówno materiały współpracujące z organizmem zewnątrzustrojowo, częściowo pogrążone w tkankach pacjenta, jak i materiały wszczepiane do tkanek biorcy. Sztuczne materiały implantacyjne mogą być wprowadzone do ustroju na ograniczony okres z przeznaczeniem do ich usunięcia po spełnieniu swej funkcji. W tej grupie znajdują się między innymi elementy do zespoleń kostnych. Mogą też być wprowadzane do ustroju w celu zastąpienia funkcji tkanki, narządu, lub jego części. Wówczas pozostają w organizmie biorcy tak długo, jak długo są zdolne do pełnienia swojej funkcji nie wywołując przy tym szkodliwych dla ustroju skutków. Przykłady klinicznych zastosowań sztucznych materiałów implantacyjnych według kolejności ich wprowadzenia do medycyny zestawiono w tab. 1.

Obecnie stosuje się w implantologii materiały pochodzące ze wszystkich grup wyróżnianych w materiałoznawstwie. Wymieniono je w tabeli 2. Metale znajdują zastosowanie w produkcji elementów do zespoleń kostnych (płytki, pręty, śruby), a także endoprotez stosowanych w rekonstrukcjach kostnych i stawowych. W szczególności tytan i jego stop Ti6Al4V uważany jest obecnie za jeden z najlepszych materiałów sztucznych stosowanych w implantach ortopedycznych i stomatologicznych.

Tworzywa sztuczne wykorzystuje się w rekonstrukcjach tkanek miękkich, bardzo dobrze spełniają swoją funkcję w sztucznych naczyniach krwionośnych, są także wykorzystywane w chirurgii odtwórczej kości, głównie w funkcji cementów kostnych, stosowanych w totalnych alloplastykach stawowych, ale także do samodzielnych konstrukcji zastępujących tkankę kostną. Polimery odgrywają istotną rolę w produkcji kompozytów wszczepialnych, w tym także kompozytów, w których jednym z elementów jest substancja biologiczna (tkanka, lub komórki). Są również wykorzystywane w systemie miejscowego podawania leku (ang.: drug delivery system).

Tworzywa ceramiczne wykorzystywane są w postaci granulatów służących do wypełnień znacznych ubytków kostnych, zwłaszcza w chirurgii szczękowej. Implantowane są także w postaci litych elementów endoprotez kostnych stosowanych w stomatologii, otorynolaryngologii, keratoprotez, rekonstrukcji stawowych. Powszechnie stosuje się powłoki ceramiczne nanoszone na powierzchnie implantów celem poprawy wzajemnego oddziaływania wszczepu z tkankami biorcy.

Bardzo wyraźnie rysuje się tendencja do wykorzystywania w implantologii kompozytów, a więc złożonych konstrukcji materiałowych. Gdyby chcieć opisać tkanki w kategoriach nauki o materiałach okazałoby się, że są one genialnie przez naturę zaprojektowanymi kompozytami. Toteż stosowanie w implantologii materiałów kompozytowych jest próbą naśladowania natury. Powszechnie stosuje się materiały pokrywane warstwami mającymi poprawić kontakt wszczepu z tkanką biorcy. Stosuje się też konstrukcje, w których osnowa jest wykonana z jednego materiału, zaś wypełniające ją włókna lub plecionki z innego materiału. Kompozyty sztuczne mają na ogół za zadanie połączyć dobre właściwości mechaniczne jednego materiału z pożądanym oddziaływaniem drugiego z nich z tkankami biorcy. Różne materiały implantacyjne zachowują różną reaktywność w środowisku fizjologicznym. Stosowne zestawienie zawarto w tabeli nr 3.

Niezależnie od stopnia reaktywności wszystkie materiały implantacyjne muszą odznaczać się tzw. biozgodnością (ang.: biocompatibility). Oznacza to, że materiał wszczepialny nie może wywoływać niepożądanej odpowiedzi tkankowej w miejscu implantacji, ani też szkodliwej dla organizmu uogólnionej odpowiedzi systemowej. Drugim kryterium, decydującym o możliwości zastosowania tworzywa sztucznego jako biomateriału jest funkcjonalność biomateriału w układzie biologicznym (ang.: biofunctionality). Pojęcie funkcjonalności wszczepu w układzie biologicznym wiąże się ze zdolnością zastosowanego materiału do pełnienia przewidzianej funkcji w kontakcie z tkankami biorcy przez pożądany okres. W niektórych zastosowaniach wymaga to możliwie daleko idącej obojętności (ang: inertness) materiału w środowisku fizjologicznym. W innych przypadkach, przeciwnie, pożądana jest reaktywność materiału, w wyniku której powstawać może wiązanie chemiczne pomiędzy implantem a otaczającymi tkankami, lub dochodzi do całkowitej resorpcji materiału. W niektórych zastosowaniach mogą występować specyficzne wymagania, jak np. atrombogenność, w przypadku rekonstrukcji elementów układu krążenia, czy też odpowiednia wytrzymałość mechaniczna, stabilna w warunkach długotrwałego kontaktu z tkankami, co dotyczy materiałów stosowanych w ortopedii.

Sztuczne materiały implantacyjne a technika radiacyjna.

Podstawowym zastosowaniem techniki radiacyjnej w przygotowywaniu materiałów implantacyjnych jest sterylizacja. Zarówno wysoka skuteczność metody, jak i względy ekonomiczne (zwłaszcza w porównaniu ze sterylizacją tlenkiem etylenu) zadecydowały o tym, że sterylizacja radiacyjna jest preferowaną metodą sterylizacji implantów. Warunki sterylizacji (parametry promieniowania, zwłaszcza dawka) są przedmiotem regulacji prawnych w poszczególnych krajach. Możliwość poddania implantu sterylizacji radiacyjnej jest często warunkiem koniecznym dla uzyskania dopuszczenia materiału do zastosowania w klinice człowieka. W niektórych przypadkach zastosowanie tej techniki prowadzi do niekorzystnych zmian właściwosci materiału. Nacisk na zastosowanie sterylizacji radiacyjnej jest jednakże często na tyle silny, że twórcy materiału poszukują możliwości modyfikacji materiału tak, aby mógł on być sterylizowany radiacyjnie. Dodatkową zaletą metod radiacyjnych jest możliwość sterylizacji produktu opakowanego, co zwiększa gwarancje jałowości wszczepu aż do momentu rozpakowania go przez chirurga. Obszerne zestawienie dotyczące skutków sterylizacji polimerów różnymi metodami, w tym, radiacyjną, znajduje się w pracy H. Jarosz-Cichulskiej, 1990.

Metody radiacyjne bywają także stosowane na etapie otrzymywania tworzywa wszczepialnego, zwłaszcza w technologii otrzymywania polimerów. Z punktu widzenia biozgodności materiału podstawową zaletą zastosowania metod radiacyjnych do modyfikacji tworzyw sztucznych jest możliwość uniknięcia stosowania inicjatorów chemicznych polimeryzacji lub sieciowania. Związki stosowane jako inicjatory bywają toksyczne, toteż prowadzenie polimeryzacji czy też sieciowania wyłącznie z udziałem pożądanej fazy i, w konsekwencji, uzyskiwania produktu o najwyższej możliwej czystości chemicznej daje metodom radiacyjnym przewagę nad sposobami tradycyjnymi. Nie bez znaczenia jest także wysoka efektywność polimeryzacji radiacyjnej. W praktyce klinicznej znane są przypadki wysokiej toksyczności monomerów przy całkowitej biozgodności produktu w formie spolimeryzowanej. Niebezpieczeństwo z tym związane jest tym większe, że szkodliwy wpływ materiału na tkanki biorcy może się ujawnić dopiero w obserwacji klinicznej, kiedy ilość monomeru wzrasta na skutek zużycia materiału. Dlatego też jest niezwykle istotne, ażeby polimery wprowadzane do ustroju nie zawierały frakcji niespolimeryzowanej. Zastosowanie techniki radiacyjnej daje także możliwość wieloparametrycznego wpływania na strukturę produktu dzięki połączeniu wpływu dawki promieniowania, oraz substancji, w środowisku, której prowadzona jest reakcja. Przez właściwy dobór tych dwóch elementów uzyskujemy

wpływ zarówno na mikrostrukturę, np. stopień krystaliczności, oraz jak i na strukturę fizyczną, np. porowatość tworzywa. Istotna jest także możliwość zastosowania techniki radiacyjnej w technologii szczepienia tworzyw sztucznych. Jest to niezwykle istotne w dziedzinie biomateriałów, gdzie możliwość modyfikacji powierzchni przeznaczonych do kontaktowania się z tkankami biorcy często decyduje o powodzeniu zastosowania implantu. Ma to zwłaszcza znaczenie w produkcji sztucznych naczyń krwionośnych, gdzie warunkiem funkcjonalności naczynia jest uniknięcie krzepnięcia krwi na powierzchni zastosowanego tworzywa. Istotną cechą modyfikacji tworzywa metodami radiacyjnymi jest możliwość prowadzenia procesu w bardzo niskich temperaturach (<-100°C). Ma to decydujące znaczenie w przypadku łączenia implantu z substancjami czynnymi, jak np. enzymy, które mogą podlegać inaktywacji w podwyższonej temperaturze. Zapewnia to także miejsce polimerom modyfikowanym radiacyjnie w grupie wszczepialnych materiałów przyszłości. Jak już bowiem wspomniano, rysuje sie tendencja łączenia materiałów syntetycznych z żywymi tkankami lub komórkami. To zaś wymaga stosowania technologii niskotemperaturowych. Przykłady zastosowania techniki radiacyjnej do otrzymywania i modyfikacji biopolimerów zaczerpnięte z aktualnego piśmiennictwa zestawiono w pracy M. Lewandowskiej-Szumieł i I. Kałuskiej, 1995.

PIŚMIENNICTWO

1. L.L.Hench, E.C. Ethridge, Biomaterials, an interfacial approach, Academic Press Inc. London Ltd., 1982;
2. J Bu Park Biomaterials. Science and Engineering. Plenum Press, 1984;
3. Biomaterials and clinical applications, A. Pizzoferato, P.G. Marchetti, A. Ravaglioli, A.J.C. Lee eds, Elsevier Science Publishing Company Inc., 1987;
4. Definitions in Biomaterials, D.F. Williams ed., European Society for Biomaterials, Elsevier, 1987;
5. Bioceramics: material characteristics versus in vivo behaviour, P. Ducheyne, J.E. Lemons eds, ANYAA9, 1988;
6. J. Blanck, Orthopaedic biomaterials in research and practice, Churchill Livingstone Inc., 1988;
7. Oral implantology and biomaterials, H. Kawahara ed., Elsevier Science Publishing Company Inc., 1989;
8. F. Silver, Ch Doillon, Biocompatibility, interactions of biological and implantable materials, vol. 1. polymers, VCH, 1989;
9. Interfaces in biomaterials sciences, D. Muster, G. Hastings eds, Elsevier Science Publishing Company Inc., 1989;
10. Jarosz-Cichulska H.: Polimery syntetyczne, w: Problemy Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej, t.4: Biomateriały, pod red.: H. Kusia, Wyd. Komunikacji i Łączności, Warszawa, 1990, 58-67;
11. High performance biomaterials, a comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications, M. Szycher ed., Technomic, USA, 1991;
12. Kaetsu I.: Radiation techniques in the formulation of synthetic biomaterials, in: Radiation processing of polymers, Hanser Publishers, 1992, 149-185;
13. 1994 Conference of the European Society for Biomaterials, J Mater Science: Materials in medicine 5, (9&10), 1994;
14. M. Lewandowska-Szumieł i I. Kałuska Zastosowanie techniki radiacyjnej do otrzymywania i modyfikacji biopolimerów. Praca poglądowa, Polimery w medycynie 25(1-2), 1995, 57-67.

Tab. 1. Przykłady klinicznych zastosowań sztucznych materiałów implantacyjnych według kolejności ich wprowadzenia do medycyny.

Płytki do zespoleń kostnych	początek stulecia
Rekonstrukcje stawowe	lata trzydzieste
Rekonstrukcje rogówki	lata czterdzieste
Sztuczne naczynia krwionośne	początek lat pięćdziesiątych
Sztuczna zastawka serca	1960
Sztuczne serce	1970

Tab. 2. Podział materiałów implantacyjnych z punktu widzenia ich cech materiałowych.

METALE	stale nierdzewne wysokogatunkowe; stopy chromowo-kobaltowe, tytan i stopy tytanu
TWORZYWA SZTUCZNE	teflon; poliestry (dacron, dallon); poliamidy (nylon); polimetakrylan metylu; silikon PLLA (kwas poli(mlekowy)); PGA (kwas poli(glikolowy))
CERAMIKA	tlenek glinu; tlenek cyrkonu; biowęgiel szkła rekrystalizowane; ceramiki fosforanowo-wapniowe (hydroksyapatyt, whitlockite); szkła bioaktywne (szkło biologiczne 45S5) resorbowalne ceramiki fosforanowo-wapniowe
KOMPOZYTY	materiały pokrywane powłoką poprawiającą kontakt z tkankami biorcy; materiały wielofazowe o strukturze osnowy wzmacnianej włóknami, lub plecionkami.

Tab. 3. Podział biomateriałów z punktu widzenia charakteru oddziaływania z tkankami biorcy.

określenie przyjęte w piśmiennictwie	rodzaj reakcji z tkankami biorcy	przykłady
materiały obojętne (ang.: nearly inert)	nie wchodzą w reakcję z elementami środowiska fizjologicznego, zachowują swój kształt i formę chemiczną nawet po długim (kilkunastoletnim) okresie pozostawania w organizmie biorcy; ich kontakt z tkankami określany jest jako **przyleganie**, zwykle w bezpośrednim kontakcie z wszczepem tworzy się torebka łącznotkankowa (tkanka łączna zbita), jest to typ kontaktu z tkankami niepożądany z punktu widzenia mechanicznych właściwości złącza tkanki-wszczep.	tlenek glinu Al_2O_3 - Biolox®, tytan i stopy tytanu, inne metale teflon
materiały aktywne powierzchniowo (ang.: surface active, lub: bioactive)	tworzy się **wiązanie** między wszczepem a otaczającymi tkankami, dzieje się to zwykle w wyniku wymiany jonowej pomiędzy materiałem, z którego wykonany jest implant, a elementami substancji międzykomórkowej, jej skutkiem może być powstawanie substancji nieco różniących się stechiometrycznie od występujących fizjologicznie (np. hydroksyapatyt z grupą węglanową); występujące w tej grupie wiązanie z tkankami jest optymalne dla materiałów stosowanych w endoprotezach, z tego względu stosuje się często pokrycia z materiałów aktywnych nanoszone na endoprotezy wykonane z materiałów obojętnych	szkło 45S5 - Bioglass®, szkło rekrystalizowane - np. Ceravital®, syntetyczny hydroksyapatyt, whitlockite
materiały resorbowalne (ang.: resorbable)	z czasem (od kilku dni do kilku miesięcy) ulegają całkowitej **resorpcji** na drodze metabolizmu, zatem mogą być stosowane w funkcji czasowego rusztowania dla odtwarzającej sie tkanki własnej; aby dobrze spełniały swą funkcję nie powinny hamować procesu odtwarzania się prawidłowej tkanki biorcy, przez którą zostają ostatecznie zastąpione	kwas poli(mlekowy) PLA, kwas poli(glikolowy) (PGA), niektóre sole wapnia (siarczany i fosforany)

ASPEKTY MIKROBIOLOGICZNE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Eugeniusz Czerniawski
Zakład Mikrobiologii Przemysłowej
Instytutu Mikrobiologii i Immunologii
Uniwersytetu Łódzkiego

Zastosowanie promieniowania jonizującego w celu sterylizacji datuje się na lata pięćdziesiąte. Z inicjatywy firm Ethicon w Wielkiej Brytanii oraz Johnson & Johnson w Stanach Zjednoczonych zamontowano pierwsze urządzenia kobaltowe. Metoda "zimnej sterylizacji" obok sterylizacji gazowej tlenkiem etylenu, okazało się alternatywnym rozwiązaniem w stosunku do metody termicznej. Miało to podstawowe znaczenie dla wykorzystania mas termoplastycznych do produkcji sprzętu medycznego jednorazowego zastosowania [1], sterylizacji biopolimerów i bioproduktów oraz niektórych leków i kosmetyków [2].

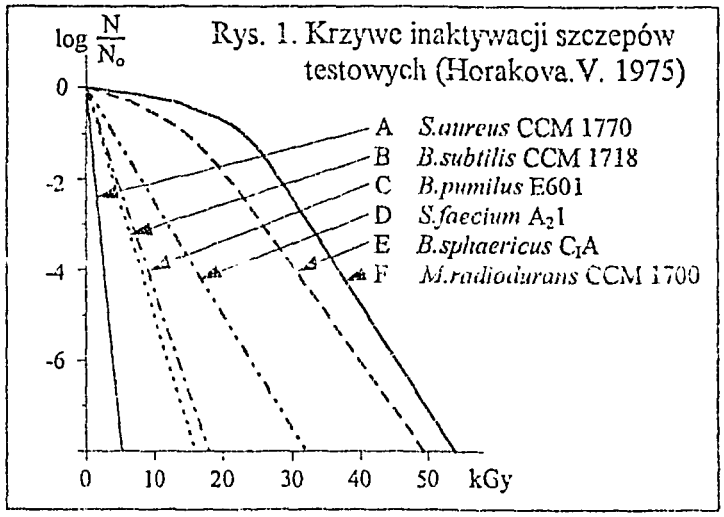
Sterylizacja radiacyjna w porównaniu z innymi metodami sterylizacji charakteryzuje się wysoką aktywnością procesu. Jednak czynnik sterylizujący musi być starannie dobrany. Nie wszystko można wyjaławiać metodą radiacyjną. Wdrożenie sterylizacji radiacyjnej wymaga spełnienia następujących warunków:

1) zaostrzenie wymogów higieny produkcji,
2) wyznaczenie wielkości dawek sterylizujących zapewniających stopień jałowości nie niższy od 10^6,
3) zachowanie norm farmakopealnych,
4) prowadzenie badań fizyko-chemicznych i biologicznych dla każdego nowego surowca i wyrobu.

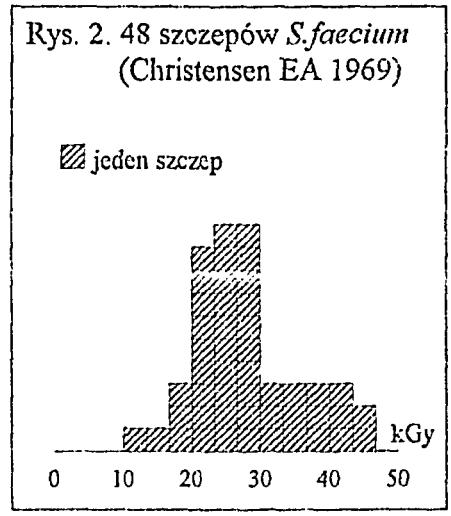
W każdym procesie sterylizacji: termicznej lub zimnej może dojść do tzw. "sterylizacji nieudanej". Dlatego w praktyce uznaje się za jałowy produkt, w którym prawdopodobieństwo przeżycia komórki drobnoustroju jest niższe niż umownie określona na bardzo niskim poziomie wartość.

Efekt bójczy promieniowania jonizującego na drobnoustroje zależy od szeregu czynników: mocy dawki, radiolizy wody, zawartości tlenu itd. W przeciwieństwie do metod termicznych obumieranie komórek nie zachodzi natychmiastowo. Wiele funkcji komórkowych - oddychanie, ruchliwość w początkowym okresie od napromieniowania jest zachowane.

Na ogół drobnoustroje Gram-dodatnie są bardziej oporne na promieniowanie niż Gram-ujemne. Różnice te prawdopodobnie wynikają ze struktury ściany komórkowej. Bakterie Gram-ujemne zawierają od 10 do 30% lipidów. Formy wegetatywne są podatniejsze niż ich przetrwalniki. Poszczególne gatunki drobnoustrojów znacznie różnią się pod względem wrażliwości na promieniowanie (rys. 1), a nawet w obrębie szczepów tego samego gatunku, np.: dla *Streptococcus* (rys. 2) dawka letalna zawarta jest od 10 do 48 kGy (1,0 do 4,8 Mrad).



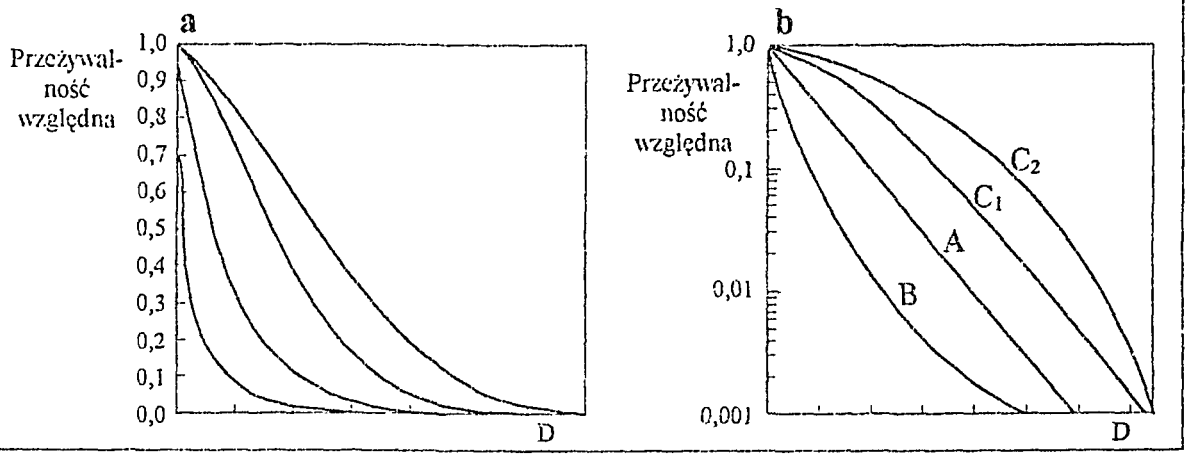
Rys. 1. Krzywe inaktywacji szczepów testowych (Horakova.V. 1975)



Rys. 2. 48 szczepów *S.faecium* (Christensen EA 1969)

Mechanizm działania promieniowania jonizującego na drobnoustroje jest złożony i do końca nie wyjaśniony. Najbardziej wrażliwym na promieniowanie miejscem jest jądro komórkowe. Uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) prowadzi do zahamowania podziału komórki i do jej śmierci. Szczepy oporne na promieniowanie posiadają zdolność do naprawy. Kolonie tych szczepów przeważnie posiadają różowy pigment. W szeregu szczepów bakterii zauważono wzrost oporności związany z mniejszą zawartością zasad azotowych guanina-cytozyna (G-C) wchodzących w skład DNA. Wysoko oporny na promieniowanie *Micrococcus radiodurans* zawiera G-C 67%. Taka sama ilość G-C występuje u bardzo wrażliwej bakterii *Pseudomonas*. Ginoza [3] opisując efekt promieniowania jonizującego na kwasy nukleinowe u bakterii i bakteriofagów - inaktywację drobnoustrojów wiąże z teorią tarczy i trafień. Narastanie oporności drobnoustrojów (mutanty) występuje przy napromieniowaniu niższymi dawkami (konserwacja radiacyjna). W przypadku sterylizacji stosuje się wysokie dawki, przy czym stopień zakażenia materiału kierowanego do sterylizacji nie może być wysoki. Zależność między liczbą żywych komórek, a wielkością dawki ilustruje rys.3; krzywe w układzie półlogarytmicznym zamieszczono na wykresie b.

Rys. 3. Efekt letalny w napromieniowanej populacji bakteryjnej.



1) typ A przedstawia prostą logarytmiczną zależność między stopniem przeżycia, a wielkością dawki (D). Krzywa charakteryzuje się stałym kątem nachylenia dla każdego przedziału w całym zakresie dawek;

2) typ B na wykresie półlogarytmicznym ma kształt wklęsły; charakterystyczne jest, iż ze wzrostem dawki obserwuje się ciągle malejący kąt nachylenia krzywej;
3) typ C_1 wyróżnia się obecnością wyraźnie zaznaczonego przy niskich dawkach początkowego odcinka, który dla dawek wyższych przybiera charakter wykładniczy;
4) typ C_2 krzywa odznacza się ciągle narastającym, wraz z wielkością dawki, kątem nachylenia.

Dotychczasowe obserwacje doświadczalne wskazują na zależności opisane krzywą typu A lub C_1.

$$N/N_0=e^{-kD}$$

gdzie N - liczna komórek zdolnych do życia po napromieniowaniu dawką D,
N_0 - liczba komórek populacji wyjściowej,
k - współczynnik określający kąt nachylenia krzywej, posiada wymiar odwrotności jednostek dawki. W przypadku krzywej A, k jest wielkością stałą.

W następstwie późniejszych rozważań matematycznych, dla krzywej C_1 zaproponowano następujący wzór:

$$N/N_0=1-(1-e^{-kD})^n$$

gdzie n jest współczynnikiem początkowego odcinka krzywej przeżywalności, pozostałe oznacza się jak wyżej [4].

Wyznaczenie krzywych inaktywacji szczepów testowych oraz wyizolowanych z materiału przeznaczonego do sterylizacji, musi być prowadzone w warunkach standardowych. Dotyczy to sposobu namnażania drobnoustrojów, warunków napromieniowania: tlenowe, beztlenowe, w temperaturze pokojowej lub w atmosferze ciekłego azotu.

Nie można pominąć samego wpływu napromieniowanego materiału na przeżywalność drobnoustrojów [5]. Wreszcie, ożywianie komórek po napromieniowaniu musi być bardzo staranne. Do tego celu nadaje się modyfikowana pożywka uniwersalna [6]. Na podstawie kilkuletniej praktyki wykazano, iż na tym podłożu dobrze rosną grzyby strzępkowe (pleśnie).

Dawki sterylizujące

Zaproponowany przez Kallingsa [7] model przeżywalności drobnoustrojów o różnej oporności na promieniowanie jonizujące wyjaśnienia znaczenie stopnia zakażenia wstępnego wyrobów przeznaczonych do sterylizacji, z drugiej zaś strony, pozwala w oparciu o badanie mikroflory stanowiącej zakażenie wstępne - wyliczyć wielkość dawki sterylizyjącej. W krajach skandynawskich stosowane są wysokie dawki sterylizujące 32-50kGy [8, 9].

Przebieg krzywych inaktywacji nie zawsze jest zgodny z oczekiwaniami. Dawka letalna dla wysuszonych komórek *Streptococcus faecium* A_21 w liczbie 10^2-10^3 jest wysoka i wynosi 25 kGy. Do inaktywacji 10^8 komórek tego szczepu wymagane jest 45 kGy [10].

W badaniach własnych [11, 12] prześledzono oporność radiacyjną 25078 klonów drobnoustrojów występujących w pobliżu dużych źródeł promieniowania jonizującego, osiadłych na powierzchniach fabrycznych i wyizolowanych z materiałów przeznaczonych do sterylizacji. Wszystkie drobnoustroje podzielono na grupy oporności radiacyjnej w przedziale dawek 20-40 kGy (2-4 Mrad). Obliczono statystycznie wartość D_{10}, czyli dawkę w kGy, zmniejszającą dziesięciokrotnie liczbę komórek bakterii, przeżywających w każdej grupie. Oporność radiacyjną wysuszonych mikroorganizmów określono napromieniując je w liczbie 10^8 komórek.

Z wyizolowanej losowo, metodą screening, mikroflory uzyskano stopnie przeżycia α klonów bakterii dla różnych dawek promieniowania jonizującego - przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1.

D (kGy)	20	22,5	25	27,5	30	32,5	35	37,5	40
$\alpha \cdot 10^8$	42	15,3	4,79	1,41	0,44	0,141	0,045	0,015	0,0049

Jałowość serii (partii) wyrobów można ilościowo określić za pomocą współczynnika K, określonego wzorem

$$K = 1/\alpha \cdot N_0$$

gdzie 1 jest jedną niejałową sztuką z serii wyrobów, N_0 zaś liczbą drobnoustrojów określoną jako zakażenie wstępne. Współczynnik K, zwany często stopniem jałowości, określa liczbę wyrobów, w których może się zdarzyć co najwyżej jeden niejałowy egzemplarz. Po podstawieniu do wzoru stopni przeżycia α zawartych w tabeli 1, uzyskano wielkość dawek sterylizujących dla liniowego akceleratora elektronów (LEA) - Tabela 2.

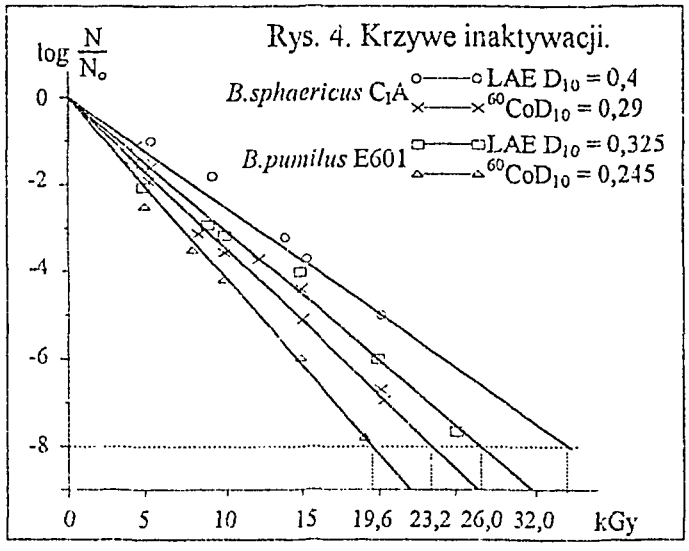
Tabela 2. Stopień jałowości K przy zakażeniu wstępnym 10, 100, 300, 1000, 2000, 4000 drobnoustrojów w przedziale dawek 20-40 kGy (2-4 Mrad) dla LAE.

Dawka kGy	Zakażenie wstępne					
	10	100	500	1000	2000	4000
	Współczynnik sterylności K					
20,0	$2,78 \cdot 10^5$	$2,78 \cdot 10^4$	$5,56 \cdot 10^3$	$2,78 \cdot 10^3$	$1,36 \cdot 10^3$	$6,80 \cdot 10^2$
22,5	$9,35 \cdot 10^5$	$9,35 \cdot 10^4$	$1,97 \cdot 10^4$	$9,35 \cdot 10^3$	$4,68 \cdot 10^3$	$2,34 \cdot 10^3$
25,0	$3,19 \cdot 10^6$	$3,19 \cdot 10^5$	$6,38 \cdot 10^4$	$3,19 \cdot 10^4$	$1,60 \cdot 10^4$	$8,00 \cdot 10^3$
27,5	$1,04 \cdot 10^7$	$1,04 \cdot 10^6$	$2,08 \cdot 10^5$	$1,04 \cdot 10^5$	$5,70 \cdot 10^4$	$2,85 \cdot 10^4$
30,0	$3,31 \cdot 10^7$	$3,31 \cdot 10^6$	$6,62 \cdot 10^5$	$3,31 \cdot 10^5$	$1,66 \cdot 10^5$	$8,40 \cdot 10^4$
32,5	$8,62 \cdot 10^7$	$8,62 \cdot 10^6$	$1,72 \cdot 10^6$	$8,62 \cdot 10^5$	$4,31 \cdot 10^5$	$2,15 \cdot 10^5$
35,0	$3,23 \cdot 10^8$	$3,23 \cdot 10^7$	$6,46 \cdot 10^6$	$3,23 \cdot 10^6$	$1,67 \cdot 10^6$	$8,35 \cdot 10^5$
37,5	$1,01 \cdot 10^9$	$1,01 \cdot 10^8$	$2,02 \cdot 10^7$	$1,01 \cdot 10^7$	$5,05 \cdot 10^6$	$2,52 \cdot 10^6$
40,0	$3,09 \cdot 10^9$	$3,09 \cdot 10^8$	$6,16 \cdot 10^7$	$3,09 \cdot 10^7$	$1,55 \cdot 10^7$	$7,70 \cdot 10^6$

Podkreślenia oznaczają dawkę, którą należy przyjąć, aby uzyskać stopień jałowości dopuszczający jeden niejałowy przedmiot w w serii wyrobów 10^6.

Z tabeli 2 wynika, że do uzyskania stopnia jałowości serii wyrobów 10^6, przy zakażeniu wstępnym 10 drobnoustrojów, wymagana jest dawka 25 kGy, a przy zakażeniu wstępnym, nie przekraczającym 1000 drobnoustrojów na artykułach medycznych, dawkę należy podnieść do 35 kGy. Przy zastosowaniu w tym przypadku dawki 20 kGy uzyska się niewystarczający stopień jałowości $2{,}78 \cdot 10^{-3}$. Oznacza to, że w takiej liczbie wyrobów może się znaleźć 1 szt. niejałowa.

Dla promieniowania gamma wielkość dawki sterylizującej wyznaczono w oparciu o krzywe inaktywacji *Bacillus pumilus* E 601 i *Bacillus sphaericus* C_1A.



Rys. 4. Krzywe inaktywacji.

Jak wynika z krzywych inaktywacji (rys. 4) oraz zgodnie z wynikami Leay'a [13], Horakovej [14] dawkę sterylizującą dla promieniowania gamma można obniżyć do 25%.

Kontrola jałowości tamponów higienicznych "ob" napromienionych dawką 15 kGy potwierdza wynikający z obliczeń wniosek. Na 48 prób przebadanych tamponów wykazano 2 szt. niejałowe. Liczba drobnoustrojów występująca w tamponach przed sterylizacją dochodziła do 900 jednostek koloniotwórczych.

Zagórski [15] szeroko opisuje rezultaty Tallentira (1978) odnośnie "dawki subprocesowej" (podskutecznej). Metoda ta polega na stosowaniu dawki znacznie mniejszej od sterylizującej np. 1/50, 1/30 ... 1/5 dawki w stosunku do serii produkcyjnej.

Przy dużym pierwotnym zakażeniu proces sterylizacji może być nieskuteczny; nie można ponadto pominąć możliwości wystąpienia pirogenów, nawet w wyrobach wyjałowionych [16]. Tumanien i Pierszyna [17] sugerują, że wyroby zakażone w stopniu przekraczającym 1000 jednostek koloniotwórczych na 1 szt., nie powinny być sterylizowane radiacyjnie ze względu na możliwość wystąpienia pirogenów bakteryjnych na powierzchni sprzętu do przetaczania krwi.

Kontrolę skuteczności procesu sterylizacji radiacyjnej prowadzi się poprzez pomiar dawki zaabsorbowanej energii promieniowania za pomocą dozymetrów fizyko-chemicznych. Dają one pewność dostarczenia właściwej dawki do każdej części opakowania zbiorczego (pakietu). Jeżeli dotrzymane są warunki sterylizacji radiacyjnej, nie ma potrzeby używania sporotestów. W przypadku stosowania niższych dawek wynikających z wyliczeń (tabela 2) należy prowadzić stałe kontrolne badania mikrobiologiczne.

Porównanie parametrów podlegających kontroli w różnych metodach sterylizacji przedstawia rozszerzona tabela 3 [18].

Tabela 3. Porównanie parametrów podlegających kontroli w różnych procesach sterylizacji sprzętu medycznego.

Lp.	Parametr	Metoda		
		Termiczna	Gazowa	Radiacyjna
1.	Temperatura	tak	tak	nie
2.	Czas	tak	tak	nie
3.	Ciśnienie	tak	tak	nie
4.	Próżnia	tak	tak	nie
5.	Stężenie wzgl. dyfuzja	tak	tak	nie
6.	Upakowanie	tak	tak	nie
7.	Wilgotność	tak	tak	nie
8.	Oznaczenie kontaminacji przed sterylizacją	nie	tak	tak
9.	Testospory	tak	tak	nie
10.	Przewietrzanie	nie	4 -14 dni	nie
11.	Magazynowanie	1 miesiąc do 2 lat	2 lata	>5 lat*

* [19, 20]

Pobieranie prób do oznaczania stopnia zakażenia wstępnego.

Z każdej badanej serii (partii) wyrobów przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej, do badań mikrobiologicznych pobiera się opakowanie w liczbie 0,4 n, gdzie n - liczebność serii. Liczba wyrobów pobieranych nie może przekroczyć 30-40 szt. Z produkcji ciągłej próbki pobiera się 3 razy w czasie jednej zmiany (praca ręczna lub po usunięciu awarii).

Średnią liczbę drobnoustrojów znajdującą się na wyrobach przed sterylizacja np.; w dziesięciodniowym cyklu produkcyjnym można określić następująco [21]:

$$\text{średnia liczba drobnoustrojów} = \frac{\sum_{i=1}^{10} N_i M_i}{\sum_{i=1}^{10} W_i}$$

gdzie N_i - liczba wyrobów, M_i - średnia arytmetyczna drobnoustrojów znajdująca się na jednym wyrobie w czasie jednodniowej produkcji (serii).

Codzienne badanie wstępnego zakażenia wyrobów w określonym czasie np. dziesięciodniowym cyklu, pozwala ujawnić nieprawidłowości na stanowiskach pracy. Zakażenia wstępne wyrobu nie powinny podlegać większym wahaniom.

Przykład: $N_1 = 60$, $M_1 = 2,0$ pierwszy dzień produkcji
$N_2 = 30$, $M_2 = 1,0$ drugi dzień produkcji
.....
$N_{10} = 40$, $M_{10} = 3,0$ dziesiąty dzień produkcji

$$\text{średnia liczba drobnoustrojów} = \frac{50 \cdot 2,0 + 30 \cdot 1,0 + ... + 40 \cdot 3,0}{50 + 30 + ... + 40}$$

Sterylizacja radiacyjna na przykładzie wyjaławiania cieni do powiek.

W 1980 roku przeprowadzono badania kompleksowe cieni prasowanych do powiek, tuszu do rzęs i surowców [22]. Obejmowały one analizy mikrobiologiczne, badania fizyko-chemiczne oraz dodatkowo badania właściwości drażniących i alergizujących. Napromienione kosmetyki nie wykazywały aktywności promieniotwórczej, co zostało potwierdzone w Laboratorium Metrologii IBJ.

Z ogólnej ilości 56 prób surowców poddanych badaniom mikrobiologicznym 46 przeznaczono do napromieniowania w LAE 13/9. Ogólnie biorąc, tylko niektóre surowce były nadmiernie zakażone (tabela 4).

Tabela 4. Stopień zanieczyszczenia drobnoustrojami kosmetyków stosowanych w pobliżu oczu oraz wybranych surowców.

Kosmetyk / surowiec	Ilość prób	Liczba jednostek koloniotwórczych w 1 g						
		0	<50	50-100	100-500	500-1000	1000-5000	5000-100000
		Liczba prób						
Cienie do powiek	136		15	34	20	26	34	7
Tusz do rzęs	41	14	11	11	10*			
Koalina	1						1	
Wosk pszczeli	2	1		1				
Guma arabska	1		1					
Olej rycynowy	2		1					
Compactol	3		2	1				
Talk	14		1	1	2		10	
Barwniki	18	5	9	2	2			
inne	15	15						

* tusze płynne

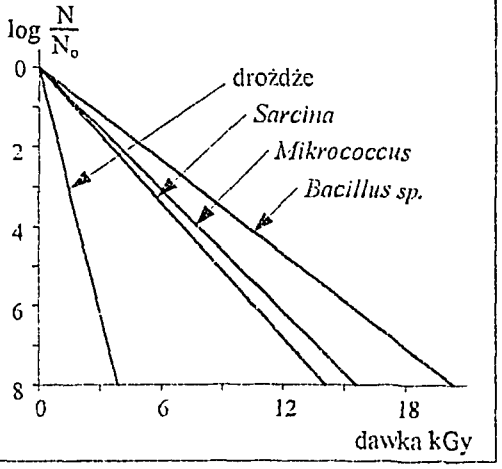
W odróżnieniu od surowców, cienie do powiek wykazują większy stopień zanieczyszczenia drobnoustrojami. Wśród wyizolowanych z cieni do powiek drobnoustrojów przeważały grzyby strzępkowe (pleśnie), laseczki przetrwalnikujące, ziarenkowce - *Micrococcus sp.* i *Staphylococcus aureus* oraz drożdże. W odniesieniu do cieni do powiek istotne jest oznaczenie zależności między ogólnym zanieczyszczeniem, a liczba komórek występujących na powierzchni wyrobu, która jest stopniowo ścierana przez użytkownika (tabela 5).

Tabela 5. Stopień zanieczyszczenia drobnoustrojami powierzchni cieni do powiek i całej masy cieni po czteromiesięcznym okresie przechowywania.

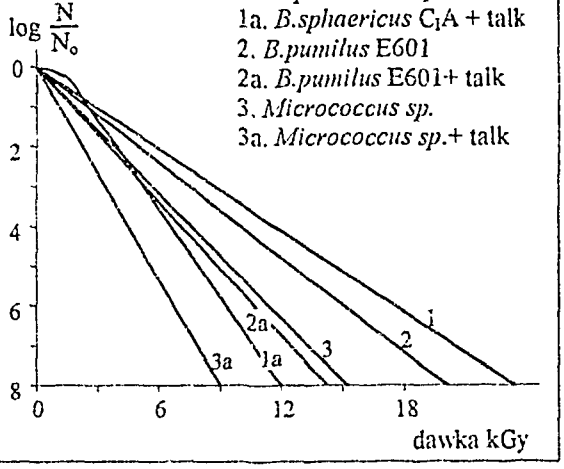
Nr próbki	Liczba jednostek koloniotwórczych	
	na powierzchni 3,93 cm^2	w 1 g
1	43	$3,5 \cdot 10^3$
2	10	$1,0 \cdot 10^4$
3	50	$9,0 \cdot 10^2$

Kontrola jałowości napromieniowanych prób w opakowaniach fabrycznych w akceleratorze dawkami 6,4; 11,1 i 23 kGy, wykazała jałowość kosmetyków stosowanych w pobliżu oczu i wybranych surowców. Po dalszych 6 i 12 miesiącach badane próby były jałowe. Dla potwierdzenia wykonano badanie oporności radiacyjnej poszczególnych szczepów drobnoustrojów izolowanych z cieni do powiek (rys. 5).

Rys. 5. Przeżywalność drobnoustrojów wyizolowanych z cieni do powiek w zależności od wielkości dawki.



Rys. 6. Wpływ talku Usvico na przeżywalność bakterii.



Dawka 3,6 kGy była letalna dla promieniowców i pleśni, jest to zatem dawka niemal o połowę niższa od najniższej stosowanej do napromieniowania surowców i wyrobów. Dla pozostałych czterech gatunków drobnoustrojów uzyskano następujące wartości D ; *Bacillus sp.* 2,6 kGy; *Micrococcus sp.* 1,875 kGy, *Sarnina* 1,775 kGy i drożdże 0,475 kGy.

Surowce i gotowe kosmetyki często stanowią nie tylko dobra pożywkę, ale mogą również działać ochronnie na napromienione drobnoustroje. Z uwagi na to, że talk stanowi podstawowy surowiec kosmetyków upiększających i zasypek - prześledzono oddziaływanie tego składnika na drobnoustroje wyizolowane z kosmetyku i na szczepy testowe (rys. 6). Jak wynika z krzywych inaktywacji talk Usvico uwrażliwia drobnoustroje na niszczące działanie promieniowania jonizującego. Należy jednak podkreślić, że inne rodzaje talku mogą nawet wywierać wpływ ochronny [23].

PIŚMIENNICTWO

1. Małafiej E., Czerniawski E.; Teoretyczne podstawy sterylizacji radiacyjnej, Lek.Wojsk. nr 1-2 (1), 1993.
2. Małafiej E., Czerniawski E.; Zastosowanie sterylizacji radiacyjnej, Lek. Wojsk. nr 5-6 (II), 1993.
3. Ginoza W.; The effects of ionizing radiation on nucleic acids of bacteriophages and Bacterial cells. NYO-3116-10.
4. Tallentire A., Khan A.A.; Tests of Validity of Model Relating Frequency of Contaminated Items and Increasing Radiation Dose. Radiosterilization of Medical Products. Proc. Symp. Bombay 1974, Wienna 1975.
5. Małafiej E.; Mikrobiologiczna ocena aktywności napromieniowanych antybiotyków. Rozprawa habilitacyjna WAM, Łódź 1991.
6. Czerniawski E ; Radjacjonnaja sterilizacja lekarstvennych sredstv. Sbornik dokład. Simpoziuna SEV, Brno (CSSR) Czechoslovackaja Komissija po Atomnoj Energii, Praga 1976 str. 152.
7. Kallings L.O. Radiation sterilizaton of Medical Products, IAEA, Vienna 1967, 433.
8. Christensen E.A., Mukherji S., Holm N.W - 1968, Risö Report 133,2.
9. Österberg B; Acta Pharm.Snecica 1974, 11, 53.
10. *Christensen E.A., Schested K., Acta Path. et Microb. Scand. 1964, 62, 448.*
11. Czerniawski E., Stolarczyk L.; Acta Microbiol. Polon. Ser.B, 1974, 6, 177.
12. Czerniawski E., Stolarczyk L.; Polimery w Medycynie 1975, T.V, 307.
13. Leay B.; Technical Reports Series No 194, IAEA, Vienna 1973, 37.
14. Horakova V.;" Radiosterilization of Medical Products" 1974, IAEA - SM-192/9,53.
15. Zagórski P.Z.; Sterylizacja radiacyjna, Warszawa 1981, PZWL, str. 85-88
16. Christensen A.B., Amborg C., Holm N.W.; 1969 Risö Report 194,2.
17. Tumanian M.A., Kauszanskij D.A.; W Radiacjonnaja sterilizacja, Moskwa 1974, Medycyna str.116.
18. Pękala W.; W Sterylizacja, konserwacja i utrwalanie radiacyjne. Zbiór wykładów V Szkoły Jesiennej PTBR, Zakopane 26.9 - 1.10.1977, Warszawa 1978 str.1.
19. Czerniawski E., Pękala W., Burczak K.; Opakowania w procesie sterylizacji radiacyjnej. I Badania mikrobiologiczne, Polimery w Medycynie 1983 T. XIII. No 3-4, 117-123.
20 Pękala W., Burczak K., Czerniawski E.; Opakowania w procesie sterylizacji radiacyjnej. II Badania fizykochemiczne, Polimery w Medycynie 1986 T. XIV. No 1-2, 19-30.
21. Österberg B; Applied Microbiol. Sept. 1973. 26. 345.
22. Czerniawski E., Pollena-TŚPK 1-2/81, XXV str.10.
23. Horakova V., Sladka D., Buriankova E.; W Radiacionnaja sterilizacja lekarstwiennych średstw. Czechosłowackaja Komissija po Atomnej Energii, Praga 1976, str. 23.

OBRÓBKA RADIACYJNA LEKÓW, SUROWCÓW FARMACEUTYCZNYCH I KOSMETYCZNYCH ORAZ KOSMETYKÓW

T.Bryl-Sandelewska, Z.Zimek

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Warszawa

WSTĘP

Podczas Szkoły Jesiennej "Sterylizacja Radiacyjna Sprzętu Medycznego", zorganizowanej przez Instytut Chemii i Techniki Jądrowej (ICHTJ) w 1993 roku, przedstawione zostały aktualne informacje dotyczące obróbki radiacyjnej surowców farmaceutycznych i kosmetycznych oraz leków i kosmetyków na świecie [1].

W ciągu ostatnich dwóch lat nastąpił dalszy wzrost zainteresowania tą tematyką. Wydaje się, że jest to spowodowane głównie stopniowym ograniczaniem zezwoleń na stosowanie tlenku etylenu oraz innych chemicznych środków dezynfekujących i sterylizujących w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym. Nie bez znaczenia są również wieloletnie osiągnięcia w dziedzinie radiacyjnej sterylizacji wyrobów i materiałów medycznych oraz zdecydowany rozwój tych zastosowań, prowadzący do konstruowania coraz efektywniejszych energetycznie i ekonomicznie urządzeń radiacyjnych.

Szereg surowców i produktów farmaceutycznych już jest w wielu krajach pasteryzowanych lub sterylizowanych metodą radiacyjną w urządzeniach izotopowych (z Co-60) lub w akceleratorach elektronów. Metoda ta wymaga jednak ciągle popularyzacji wśród przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego oraz uświadamiania jej zalet i możliwości. To samo dotyczy zresztą przemysłu kosmetycznego.

OCENA MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA OBRÓBKI RADIACYJNEJ JAKO METODY STERYLIZACJI/PASTERYZACJI

Z bardzo interesującej pracy przeglądowej Bogl'a wynika [2], że odporność radiacyjna wyrobów farmaceutycznych w znacznym stopniu zależy od ich stanu skupienia, budowy chemicznej oraz stężenia (w przypadku roztworów). Ogólnie można powiedzieć,iż najbardziej odporne na rozkład radiolityczny są preparaty stałe, najmniej zaś - rozcieńczone roztwory wodne. Ilustrują to dane zawarte w tabelach 1 i 2. Poprzez modyfikację warunków napromieniowania (np. zamrożenie roztworów wodnych, liofilizację, dodatek zmiataczy rodników i tp.) odporność tę można zwiększyć. Również poziom zakażenia wstępnego preparatu odgrywa istotną rolę. Im jest ono niższe, tym mniejsza dawka promieniowania wystarczy do jego zlikwidowania lub obniżenia do poziomu dopuszczalnego, a więc i prawdopodobieństwo niekorzystnych zmian fizyko-chemicznych i farmakologicznych znacznie maleje.

Wszystko to co powiedziano wyżej odnosi się także do wyrobów kosmetycznych, natomiast surowce farmaceutyczne i kosmetyczne wykazują przeważnie znacznie większą odporność na działanie promieniowania jonizującego. Jest to ważne z punktu widzenia wykorzystania techniki radiacyjnej w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym, gdyż

bardzo często źródłem zakażenia są właśnie surowce, szczególnie te pochodzenia naturalnego. Wystarczy więc je wysterylizować i zachować odpowiednią higienę we wszystkich ogniwach cyklu produkcyjnego, aby wyrób końcowy był sanitarnie bezpieczny.

Jak wysokie mogą być np. zakażenia mikrobiologiczne ziół wskazują choćby wyniki badań przedstawione ostatnio przez Hilmy i Chozdu z Indonezji [4].Badane przez nich mieszanki ziołowe zawierały od $2,3x10^6$ do $9,7x10^8$ drobnoustrojów w 1 gramie. Są to poziomy o kilka rzędów wielkości przekraczające nawet te dopuszczalne dla mikroorganizmów niechorobotwórczych w surowcach i wyrobach kosmetycznych.

Z przedstawionych wyżej informacji ogólnych wynikają działania praktyczne pozwalające na ocenę, czy dany surowiec lub wyrób końcowy nadaje się do pasteryzacji lub sterylizacji metodą radiacyjną.

Najważniejsze jest w tym przypadku stwierdzenie, jaką maksymalną dawkę promieniowania "toleruje" dany surowiec lub wyrób, czyli po jakiej dawce nie występują jeszcze zmiany, istotne z punktu widzenia przeznaczenia tego surowca lub wyrobu. Ustalona maksymalna dawka technologiczna (D_{max}) jest przeważnie niższa od maksymalnej dawki tolerowanej, gdyż daje to pewność uniknięcia niekorzystnych zmian. Dawka minimalna natomiast (D_{min}) jest zależna przede wszystkim od stopnia i rodzaju zakażenia wstępnego oraz od wymaganego poziomu obniżenia tego zakażenia (bądź pełnej sterylizacji).

W zależności od rodzaju źródła promieniowania jonizującego w którym przeprowadza się obróbkę radiacyjną należy tak dobrać sposób pakowania surowca lub wyrobu gotowego, aby stosunek D_{max}/D_{min} w całej jego objętości zawierał się w przedziale 1,2-1,5. Z dotychczasowej praktyki wynika bowiem, że w przypadku surowców i wyrobów farmaceutycznych i kosmetycznych jest to najkorzystniejszy stosunek D_{max}/D_{min} [5].

Charakterystyki urządzeń radiacyjnych oraz metody pomiaru dawek promieniowania nie będą tu omawiane, gdyż są one przedmiotem innych wykładów w ramach niniejszej Szkoły. W tym miejscu warto natomiast podkreślić, że w celu prawidłowej oceny przydatności techniki radiacyjnej w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym należy uwzględnić przede wszystkim następujące czynniki:

- pochodzenie surowca i związany z tym rodzaj i poziom zakażenia mikrobiologicznego oraz obecność innych zanieczyszczeń;
- udział surowca w produkcie i wpływ na jego jakość mikrobiologiczną;
- rodzaj opakowania i ewentualny jego wpływ na produkt;
- zapewnienie odpowiedniej higieny produkcji we wszystkich ogniwach ciągu technologicznego.

W związku z tym co powiedziano wyżej, bardzo ważne jest dysponowanie odpowiednimi metodami analitycznymi i testami, pozwalającymi na wstępną ocenę danego surowca lub wyrobu, aby można było prawidłowo określić wpływ promieniowania na nie oraz zawarte w nich zanieczyszczenia.

KORZYŚCI WYPŁYWAJĄCE ZE STOSOWANIA RADIACYJNEJ STERYLIZACJI/ PASTERYZACJI

Dotychczasowe, wieloletnie już stosowanie obróbki radiacyjnej w różnych dziedzinach wykazało szereg pozytywnych cech tej techniki , które są istotne również z punktu widzenia wykorzystania jej w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym.

- Obróbka radiacyjna jest metodą fizyczną, "zimną", a więc można sterylizować /pasteryzować surowce i wyroby farmaceutyczne oraz kosmetyczne wrażliwe na podwyższone temperatury. W nielicznych tylko przypadkach sterylizacji w źródłach z Co-60 wzrost temperatury może wymagać chłodzenia określonych preparatów.

- Nie powstają produkty gazowe wymagające usunięcia przed użyciem surowca lub wyrobu, można go więc wykorzystywać bezpośrednio po wysterylizowaniu/pasteryzacji.
- Dzięki przenikliwości promieniowań wytwarzanych w urządzeniach radiacyjnych, procesowi sterylizacji/pasteryzacji poddawane mogą być wyroby w opakowaniach końcowych, co zapobiega zakażeniu wtórnemu.
- Po prawidłowym opracowaniu technologii napromieniowania danego surowca lub wyrobu oraz ustaleniu odpowiedniej dawki, jedynym parametrem wymagającym kontroli jest czas napromieniowania.
- Szczególnego podkreślenia wymaga fakt, że w materiałach poddanych obróbce w urządzeniach radiacyjnych nie powstaje promieniotwórczość wzbudzona, a więc są one całkowicie bezpieczne radiologicznie.

STAN OBECNY I PERSPEKTYWY WDROŻENIA TECHNIKI RADIACYJNEJ W PRZEMYŚLE FARMACEUTYCZNYM I KOSMETYCZNYM

Rozpoczęte w latach sześćdziesiątych badania nad możliwością zastosowania techniki radiacyjnej do sterylizacji farmaceutyków ukierunkowane były początkowo na stosowanie dawek promieniowania, wymaganych w przypadku sterylizacji sprzętu medycznego, a więc dość wysokich (najniższa dopuszczalna dawka wynosiła tu 25kGy). W wielu preparatach farmaceutycznych zachodziły wówczas zmiany fizyko-chemiczne (zmiana barwy, zapachu, lepkości i tp.) które dyskwalifikowały te preparaty, a więc i metodę sterylizacji. W miarę jednak postępu w zakresie higieny produkcji i znacznego obniżenia zakażenia wstępnego wyrobów farmaceutycznych, zdecydowanie niższe dawki, nie wywołujące w/w niekorzystnych zmian zapewniały likwidację tego zakażenia.

Po wielu eksperymentach i dyskusjach stwierdzono, iż należy dopuścić możliwość stosowania niższych dawek, różnych dla różnych preparatów i surowców, w zależności od stopnia zakażenia wstępnego i radioczułości obecnych w nich mikroorganizmów. Położono nacisk na wysoki stopień higieny produkcji (Good Manufacturing Practice - GMP), aby nie zastępować niskiej higieny wytwarzania napromieniowaniem, lecz obróbkę radiacyjną stosunkowo małymi dawkami traktować jako dodatkową metodę niszczenia niewielkich ilości drobnoustrojów i podniesienia poziomu pewności sterylności danego wyrobu (Sterility Assurance Level - SAL). W tej sytuacji znacznie rozszerza się asortyment wyrobów farmaceutycznych które mogą być sterylizowane radiacyjnie, a w przypadku preparatów pochodzenia biologicznego, wrażliwych na wysokie temperatury, może to być jedyna odpowiednia metoda sterylizacji.

Wszechstronne, wieloletnie badania przeprowadzone przez liczne zespoły w różnych krajach zaowocowały wydaniem szeregu zezwoleń na radiacyjną sterylizację surowców i wyrobów farmaceutycznych. Publikowane są wykazy tych zezwoleń [np.6], a liczba krajów stosujących metodę radiacyjną na skalę przemysłową wzrasta z każdym rokiem.

Ostatnio zastosowanie techniki radiacyjnej w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym rozwija się w krajach Azji i Pacyfiku, szczególnie w Indonezji i Malezji. W Indonezji np. w 1993 roku napromieniowywano około 10 m^3/dobę różnego rodzaju wyrobów kosmetycznych (maseczek, tuszy do rzęs i tp) oraz surowców (talk, skrobia, zioła). Dawki promieniowania wynosiły 5-15 kGy [4].

W Malezji, oprócz bogatego asortymentu sprzętu medycznego, na skalę przemysłową napromieniowuje się m.in. antybiotyki, gumę arabską i dwufosforan metylenu, zaś badaniami wdrożeniowymi objęte są obecnie m.in. szampony i kosmetyki ziołowe [7].

Kraje te dołączają do szeregu innych, w których wdrożenia techniki radiacyjnej w omawianych dziedzinach rozpoczęły się znacznie wcześniej. Ocenia się, że rozwój tych

wdrożeń w przyszłości będzie następował w miarę zaostrzania przepisów sanitarnych oraz eliminowania szkodliwych środków chemicznych jako czynników sterylizujących, czy np. obniżania dopuszczalnych stężeń konserwantów w kosmetykach, a tym samym zawężenia możliwości wyboru sposobu uzyskiwania wymaganego standardu higienicznego wyrobów.

PODSUMOWANIE

1. Obróbka radiacyjna jest atrakcyjną alternatywną metodą sterylizacji/pasteryzacji i może być stosowana jako jeden ze sposobów obniżenia poziomu lub całkowitej likwidacji drobnoustrojów w surowcach oraz wyrobach farmaceutycznych i kosmetycznych.

2. Odporność różnych surowców farmaceutycznych i kosmetycznych oraz gotowych leków i kosmetyków na działanie promieniowania jonizującego jest różna, dlatego badania nad możliwością zastosowania metody radiacyjnej do ich sterylizacji/pasteryzacji muszą być przeprowadzone oddzielnie dla każdego z nich.

3. W niektórych przypadkach metoda radiacyjna może być konkurencyjna ekonomicznie w stosunku do innych metod, lub niezastąpiona ze względu na możliwość jej stosowania do wyrobów w opakowaniach końcowych, co zapobiega zakażeniom wtórnym.

4. Wśród producentów wyrobów farmaceutycznych i kosmetycznych należy propagować możliwości techniki radiacyjnej jako metody sterylizacji/pasteryzacji surowców i wyrobów gotowych, gdyż w miarę zaostrzania przepisów sanitarnych oraz eliminowania szkodliwych chemicznych środków sterylizujących, jej wykorzystanie w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym winno wzrastać.

LITERATURA

1. T.Bryl-Sandelewska; Szkoła Jesienna: "Sterylizacja Radiacyjna Sprzętu Medycznego. Stan Aktualny i Perspektywy Rozwoju, Nowe Przepisy Międzynarodowe", Warszawa, 18-19 listopad 1993, str.89-101.

2. W.Bogl; Radiat.Phys.Chem. 25,425 (1985)

3. G.O.Phyllips; IAEA Bulletin, 1/1994, 19-23.

4. N.Hilmy, R.Chosdu; Application of beta/gamma irradiation in food, healthcare products, cosmetics and pharmaceuticals. Presented on: Seminar on Alternative Methods for Sterilization/Pasteurization of Cosmetics and Pharmaceuticals Using Gamma/Beta Irradiation, Jakarta, Indonesia, 24-25 January, 1995.

5. B.D.Reid; Radiation processing feasibility and validation studies. Presented on: Seminar on Alternative Methods for Sterilization/Pasteurization of Cosmetics and Pharmaceuticals Using Gamma/Beta Irradiation, Jakarta, Indonesia, 24-25 January, 1995.

6. N.S.G.Gopal, G.Sharma, K.M.Patel; IAEA-TECDOC-454, 1988.

7. N.Yusof; Malaysia's experience in irradiation of healthcare products. Presented on Seminar on Alternative Methods for Sterilization/Pasteurization of Cosmetics and Pharmaceuticals Using Gamma/Beta Irradiation, Jakarta, Indonesia, 24-25 January 1995.

Tabela 1. Wpływ napromieniowania na stałe wyroby farmaceutyczne [3].

Nazwa leku	Dawka [kGy]*	Obniżenie masy [%]
Chlorotetracyklina	17,9-100	0
Oksytetracyklina	17,9-100	0
Chloramfenikol	17,9	0
Chlorowodorek tetracykliny	80	0
Chlorowodorek streptomycyny	25	0
Sól sodowa benzylopenicyliny	25	0
Fenoksymetylopenicylina	25	0
Dwuwodorostreptomycyna	25	0
Sól potasowa benzylopenicyliny	17,9	0
Siarczan polimyksyny	25	0
Polimyksyna	do 80	0
Kolimycyna	do 80	0
Nystatyna	do 80	0
Myceryna	do 80	0
Sulfopirydyna	25	0
Sulfatiazol	25	0
Siarczan streptomycyny	25	3
Dwuwodorostreptomycyna	250	5
Siarczan neomycyny	25	4
Sól sodowa benzylopenicyliny	250	~3
Sól cynkowa bacytracyny	25	7,1
Sól cynkowa bacytracyny	250	26,7
Fenoksymetylopenicylina	250	~3

*) 1 kGy = 1 kJ/kg

Tabela 2. Wpływ stężenia leku w roztworze wodnym na jego rozkład radiolityczny po dawce 25 kGy [2].

Nazwa leku	Stężenie [%]	Rozkład [%]
Chloramfenikol	0,1	42
	0,05	62
Chlorowodorek efedryny	0,5	18
	0,2	38
	0,1	63
	0,05	95
Glukoza	50,0	1,5
	40,0	1,6
	20,0	1,8
	10,0	2,8
	5,0	3,3
Chlorowodorek lidokainy	0,5	16
	0,2	27
	0,1	39
	0,05	81
Chlorowodorek morfiny	0,5	30
	0,2	42
	0,1	43
	0,05	80

Aktualne przepisy międzynarodowe dotyczące sterylizacji radiacyjnej

Iwona Kaluska
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej,
Dorodna 16, 03-195 Warsawa

Wstęp

W chwili obecnej obowiązują dwa zasadnicze dokumenty dotyczące sterylizacji radiacyjnej. Są to : norma europejska EN 552 i norma międzynarodowa ISO 11137. Dokumenty te są bardzo zbliżone w treści, aczkolwiek norma międzynarodowa obejmuje szerszy zakres działania. I tak:
- norma europejska dotyczy "medical devices", czyli sprzętu medycznego, natomiast norma międzynarodowa dotyczy "health care product", czyli wszystkich produktów służących ochronie zdrowia. Termin "health care product" obejmuje sprzęt medyczny i produkty medyczne np.lekarstwa, szczepionki, płyny infuzyjne i diagnostyki in vitro.
- w normie europejskiej sterylizację przeprowadza się w źródłach gamma i w akceleratorach o energii przyspieszonych elektronów nie większej niż 10 MeV. W normie ISO sterylizację przeprowadza się w źródłach γ lub wiązką elektronową i wiązką promieniowania X z akceleratorów elektronowych. Wprawdzie w chwili obecnej promieniowanie hamowania nie jest jeszcze wykorzystywane na skalę przemysłową, ale metoda ta została włączona do normy, gdyż badania naukowe wskazują na duże możliwości aplikacyjne promieniowania X w sterylizacji radiacyjnej.
- najistotniejszą rzeczą różniącą te dwie normy jest stosowana minimalna dawka. Norma europejska nakazuje stosowanie dawki 25 kGy jako minimalnej dawki zapewniającej SAL 10^{-6}. W normie ISO dopuszcza się stosowanie innych dawek w zależności od zanieczyszczeń mikrobiologicznych i założonego poziomu zapewnienia sterylności.

Pod koniec 1994 roku Polski Komitet Normalizacyjny powołał grupę roboczą d/s sterylizacji. Nie podjęto jednak jeszcze decycji, który z dwóch w/w dokumentów będzie obowiązywał w naszym kraju.

Zasady określania sterylności

Przedmiotem norm, zarówno europejskiej jak i międzynarodowej dotyczących sterylizacji radiacyjnej są wymagania zapewniające, że wszystkie czynności związane z procesem sterylizacji radiacyjnej są właściwie wykonane. Czynności te obejmują wszystkie udokumentowane programy prac wykazujące, że proces radiacyjny prowadzony w ściśle zdefiniowanych warunkach będzie dostarczać produkty, poddane działaniu wcześniej ustalonych minimalnych i maksymalnych dawek. Napromieniowanie jako zatwierdzony i rzetelnie kontrolowany proces sterylizacji nie jest jedynym czynnikiem zapewniającym, że produkt jest sterylny i może być użyty zgodnie z przeznaczeniem. Szczególna uwaga powinna być zwrócona na stan mikrobiologiczny surowców i/lub składników, właściwości opakowań i na kontrolę otoczenia, w którym towar jest produkowany, pakowany i przetrzymywany. Produkt

sterylny to taki produkt, który jest pozbawiony wszelkich żywych mikroorganizmów. Rzeczy produkowane według ściśle określonych i kontrolowanych warunków przemysłowych zawierają zawsze jakiś poziom mikroorganizmów na swojej powierzchni. I takie produkty, zgodnie z definicją są niesterylne. Zniszczenie mikroorganizmów metodami fizycznymi czy chemicznymi podlega prawu wykładniczemu. Zgodnie z tym prawem można zawsze obliczyć niezerowe prawdopodobieństwo przeżycia mikroorganizmów bez względu na wzmocnienie dostarczonej dawki. Czyli sterylność w znaczeniu absolutnym nie może być zapewniona. Możemy tylko mówić o poziomie zapewnienia sterylności - w języku angielskim sterility assurance level (SAL). Termin ten jest zdefiniowany jako prawdopodobieństwo przeżycia mikroorganizmów na każdym indywidualnym jednostkowym produkcie po napromieniowaniu w celu otrzymania zatwierdzonego procesu sterylizacji. SAL jesy wyrażany jako 10^{-n}. Producent jest odpowiedzialny za zapewnienie, że wszystkie operacje, związane z produkcją, sterylizacją i jakością SAL dla danego produktu są odpowiednie i prawidłowo przeprowadzone. Osoba napromieniowująca jest odpowiedzialna za dostarczenie wymaganej dawki, określonej w instrukcji napromieniania danego produktu.

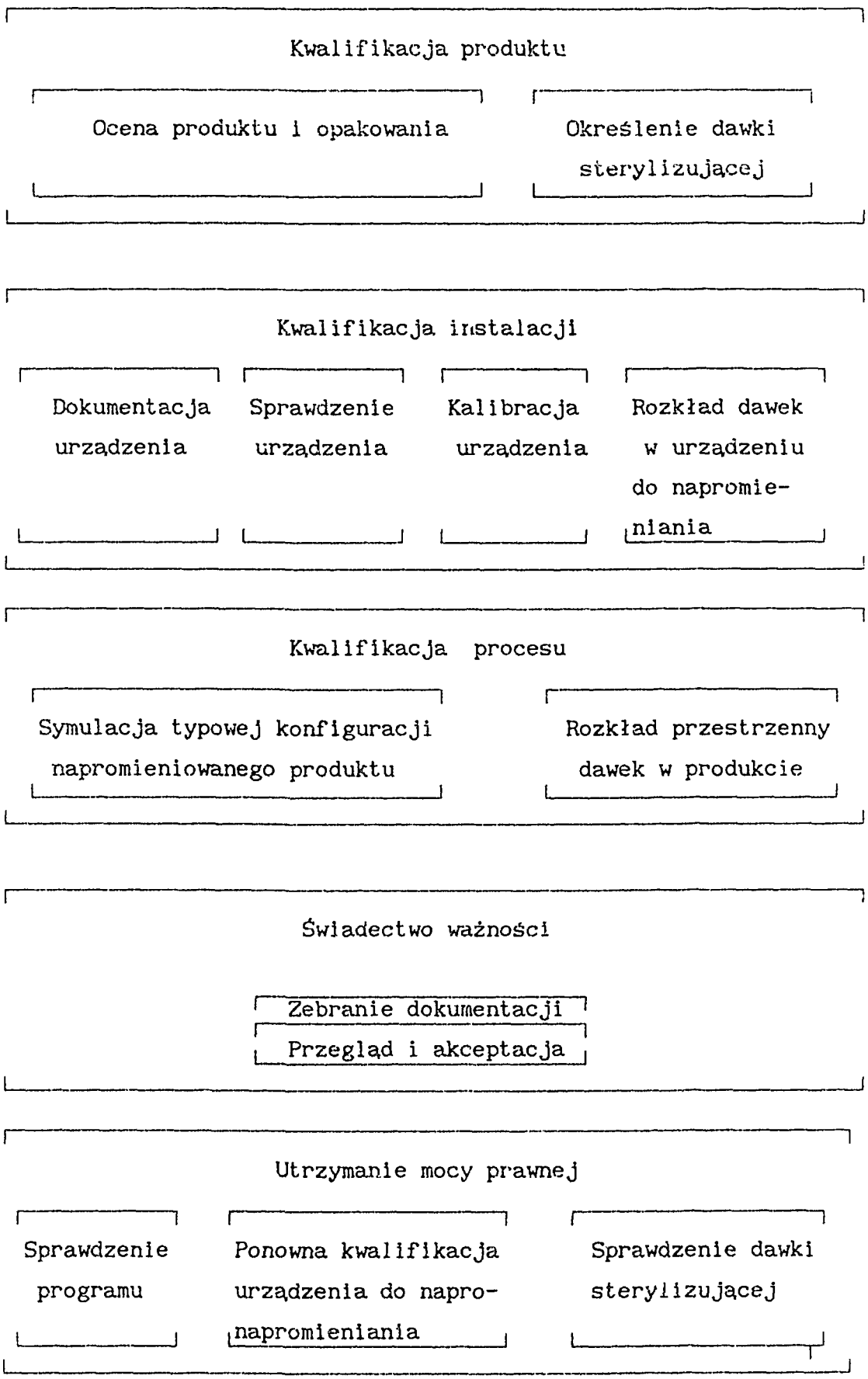
Omówienie normy ISO 11137

Zasadniczy dokument opisuje wymagania, dotyczące kwalifikacji produktu i materiałów opakowaniowych oraz wyboru dawki sterylizacyjnej, wymagania dotyczące samego procesu napromieniania oraz wymagania stawiane, by w/w punkty miały moc prawną. Dokument omawia również proces rutynowej kontroli, a więc sposób dostarczania produktu do sterylizacji, jego przyjęcie i sposób magazynowania przed i po sterylizacji. Dokument ten zawiera również trzy aneksy, które stanowią tylko część informacyjną a nie nakazową. Aneks A dotyczy kwalifikacji materiałów, z których wykonywany jest sprzęt medyczny i materiały opakowaniowe. Aneks B opisuje metody ustalania dawki sterylizacyjnej. Aneks C opisuje metody dozymetryczne i aparaturę kontrolną. Norma nie dotyczy projektów urządzeń, licencjonowania urządzeń, szkolenia operatorów i nic nie mówi o przepisach BHP. Norna również nie oszacowywuje przydatności wysterylizowanych produktów.
W praktyce minimalna dawka 25 kGy została zaakceptowana przez większość krajów jako dawka wystarczająca do sterylizacji sprzętu medycznego pod warunkiem, że zanieczyszczenie produktu mikroorganizmami nie przekroczy ustalonego maksimum. Jednakże istnieje wiele dokumentacji potwierdzających, że nawet przy niższych dawkach produkty spełniają wymagania stawiane produktom wysterylizowanym. Dlatego też dokumenty AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) proponują inne metody określania dawki sterylizacyjnej. Wszystkie te metody bazują na założeniu otrzymania informacji z zachowania się populacji, gdy dawka promieniowania zapewnia SAL 10^{-2} i następnie poprzez zastosowanie przeliczników ekstapoluje się je do SAL 10^{-6}.

Omówienie metodyki postępowania w celu otrzymania świadectwa ważności procesu sterylizacji.

1. Wymagania dotyczące produktu i materiałów opakowaniowych

Przed zastosowaniem sterylizacji radiacyjnej do produktów medycznych należy rozważyć wpływ promieniowania na materiały, z których wykonane są produkty (lub składniki produktów) i ich opakowanie. Należy przeprowadzić badania wykazujące



Rys. 1. Metodyka postępowania w celu otrzymania świadectwa ważności procesu sterylizacji

trwałość użytkową produktu przez określony czas składowania. Te badania powinny sprawdzać każdą specyficzną właściwość istotną dla sprawnego działania produktu. Należy określić maksymalną dopuszczalną dawkę dla każdego produktu i opakowania. W tym celu można wykorzystać dane zawarte w aneksie A.

2. Określenie minimalnej dawki sterylizacyjnej

Minimalna dawka sterylizacyjna powinna być określona na podstawie danych o ilości i odporności radiacyjnej naturalnej populacji drobnoustrojów, występujących na i wewnątrz produktu, który będzie poddany sterylizacji, przy założeniu określonego SAL. Metody opisujące ustalenie dawki są zebrane w aneksie B. Metoda 1 wymaga by znana była ilość zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Test sterylizacyjny jest przeprowadzany na 100 próbkach napromienionych daną dawką. Jeżeli wynik napromieniania 100 próbek jest zadawalający, dawka sterylizacyjna jest obliczana za pomocą tabeli podanej w tekście. Tabela ta zawiera współczynniki ekstrapolacji, które wzrastają w miarę zwiększania się ilości zanieczyszczeń mikrobiologicznych i bazuje na założeniu dawki sterylizacyjnej 25 kGy dla zanieczyszczeń mikroorganizmami 1000/produkt. Metoda 2 nie wymaga informacji na temat zanieczyszczeń mikroorganizmami. Z tego względu wymagane jest przygotowanie większej ilości materiału niż w metodzie 1. Metoda 2 wymaga po 20 próbek z trzech różnych szarż produkcyjnych, napromieniowanych dziewięcioma dawkami zwiększającymi się o 2 kGy. Z otrzymanych wyników oblicza się dawkę, którą napromieniowuje się 100 próbek. Jeżeli wynik jest zadawalający, dawka sterylizacyjna może być wyliczona według podanych w tekście wzorów. Metoda 2 ma dwa warianty - wariant A stosuje się do produktów, których zanieczyszczenia mikroorganizmami są wynikiem operacji i procesów technologicznych, wariant B stosuje się do produktów z bardzo niskim poziomem zanieczyszczenia mikroorganizmami. Ustalenie dawki sterylizacyjnej powinno być dla każdego źródła niezależne (np. nie można wyników otrzymanych dla źródła gamma wykorzystać przy napromieniowaniu wiązką elektronową).

3. Kwalifikacja instalacji

A/ dokumentacja dotycząca urządzenia .

Istniejąca dokumentacja powinna opisywać urządzenie do napromieniania.

Dokumentacja ta powinna zawierać:

a/ wykaz wszystkich części urządzenia i ich charakterystykę

b/ opis pomieszczenia, w którym zainstalowane jest urządzenie, ze szczególnym uwzględniemiem sposobu rozdziału produktów napromieniowanych od nienapromieniowanych

c/ opis konstrukcji i działania transportera

d/ opis konstrukcji i wymiarów kontenerów do napromieniania

e/ opis sposobu obsługi urządzenia do napromieniania i współpracujacego z nim transportera

f/ dla źródeł gamma - datowane świadectwo, mówiące o aktywności źródła i o rozmieszczeniu poszczególnych kapsuł ze źródłami

g/ opis wszelkich modyfikacji poczynionych w czasie instalowania

B/ charakterystyka urządzenia do napromieniania

Celem tego etapu jesst scharakteryzowanie urządzenia z uwzględnieniem wzmocnienia rozkładu i powtarzalności dostarczonej dawki. . Informacje te pozwalają na wyznaczenie parametrów napromieniania, stałych szybkości procesu i jednorodności przestrzennej dawki. Rozkład izodóz charakteryzuje rozkład dawki w całej objętości kontenera do napromieniowań wypełnionego materiałem o homogenicznej gęstości.

Jeżeli jest więcej niż jedna droga przejścia przez urządzenie do napromieniowania, rozkład izodóz powinien być wykonany dla każdej z nich. Informacje o tym można znaleźć w anksie C.

4. Kwalifikacja procesu

A/ Określenie wzorca upakowania produktu

Wzorcowe upakowanie powinno być określone dla każdego typu produktu indywidualnie. Wykaz taki powinin zawierać:

a/ opis opakowanego produktu tzn. jego wymiary i gęstość oraz jeżeli jest to istotne, kierunek ułożenia produktu w opakowaniu zbiorczym

b/ opis wzorcowego upakowania produktu w kontenerze do napromieniowania

c/ opis kontenera do napromieniowania i jego wymiary

d/ dla akceleratora elektronowego - orientacja produktu w stosunku do przesuwu transportera i wiązki elektronowej.

B/ Rozkład przestrzenny dawki w produkcie

Rozkład izodóz powinien być wykonany w celu określenia stref maksymalnej i minimalnej dawki w całej objętości produktu. Umożliwi to również oszacowanie powtarzalności procesu. Dane te powinny być wykorzystywane w rutynowych napromieniowywaniach do kontolowania rozkładu dawki. Rozkład izodóz jest określany poprzez rozłożenie odpowiedniej ilości dozymetrów w całej przestrzeni kontenera wypełnionego produktem zgodnie ze specyfikacją na wzorcowe upakowanie produktu.

5. Świadectwo ważności

Wszystkie informacje zebrane podczas kwalifikacji produktu, instalacji i procesu powinny być spisane w formie dokumentu i zatwierdzone przez upoważnione do tego instancje. W regularnych odcinkach czasowych powinny być przeprowadzane kontrole urządzenia do napromieniania oraz sprawdzane dawki sterylizacyjne, w celu zapewnienia minimalnej dawki sterylizacyjnej.

Raport Techniczny ISO/CD 13409

Komisja ISO/TC 198 WG2, zajmująca się sterylizacją radiacyjną opracowywuje obecnie Raport Techniczny ISO/CD 13409, dający podstawę do stosowania dawki sterylizacyjnej 25 kGy w przypadku sterylizacji małych lub rzadko produkowanych szarż. Ocena tego Raportu będzie przeprowadzona po trzech latach od jego publikacji i albo dokument ten będzie analizowany jeszcze przez kolejne trzy lata, albo zostanie zamieniony w normę międzynarodową albo zostanie wycofany.

Norma ISO 11137 wymienia dwa sposoby wyboru dawki sterylizacyjnej, albo:

1/ wybór określonej dawki sterylizacyjnej dla danego wyrobu

2/ zastosowanie minimalnej dawki 25 kGy poprzedzone uzasadnieniem, że dawka ta jest odpowiednia.

Wymagania odnośnie wyboru specyficznej dawki sterylizacyjnej dla danego wyrobu są zawarte w normie ISO 11137 w aneksie B, który rozróżnia:

Metodę 1 - skonkretyzowanie dawki na podstawie informacji o zanieczyszczeniu mikrobiologicznym

Metodę 2 - skonkretyzowanie dawki na podstawie informacji frakcji pozytywnej od wzrastających dawek w celu określenia współczynnika ekstrapolacji.

Zastosowanie Metody 1 lub 2 wymaga by stosunkowo duża ilość produktów pobrana z różnych, niezależnych szarż produkcyjnych była wzięta do określenia dawki sterylizacyjnej. Nie zawsze jest to możliwe do wykonania. Producenci wytwarzają nowe produkty lub też okazjonalnie ustawiają produkcję jednej szarży produktu na specjalne zamówienie, czy też w celach eksperymentalnych lub badań klinicznych.
Szarże te mogą być bardzo małe lub mogą być produkowane rzadko (tzn. rzadziej niż raz na trzy miesiące). Dla produktów wyprodukowanych we wszystkich w/w sytuacjach określenie i zatwierdzenie dawki sterylizacyjnej jest równie istotne jak dla produkcji o dużej skali.
W raporcie technicznym ISO/TC 13409 jest opisana metoda trzecia, podobna dość do Metody 1, lecz redukująca ilość potrzebnych próbek do ustalania i weryfikacji dawki.
W metodzie 3 ustalającej 25 kGy jako dawkę sterylizacyjną dla małych partii produkcyjnych stosuje się od 90 do 10 próbek dla testu weryfikacyjnego, w zależności od rozmiaru produkcji przy SAL odwrotnie proporcjonalnym do ilości próbek.
Mimo zmniejszenia ilości próbek branych do testów weryfikacyjnych ta metoda wzbudza nadal dużo kontrowersji. Proponuje się, by warunki weryfikacji nie były obciążone SAL wyrażonym jako odwrotność ilości próbek. Sugeruje się również, by najpierw wybrać prawdopodobieństwo weryfikacji wynikające z rozważań nad marginesem bezpieczeństwa, bazując na ilości próbek i zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i dopiero wtedy przeprowadzić weryfikację dawki.

KONTROLA PROCESU NAPROMIENIANIA I STERYLIZACJI

Przemysław P.Panta

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej
Warszawa

Wprowadzenie

Nowoczesna, przemysłowa sterylizacja masowego sprzętu medycznego jednorazowego użytku jest realizowana w Polsce przy zastosowaniu wiązek elektronowych, generowanych w liniowych akceleratorach elektronów. Technologię sterylizacji radiacyjnej zainicjowano i sprawdzono w skali półprzemysłowej w Zakładzie Chemii Radiacjnej IChTJ wykorzystując w tym celu Liniowy Akcelerator Elektronów "LAE-13/9". W 1993 r. uruchomiono w IChTJ w pełni przemysłową Stację Sterylizacji Radiacyjnej (SSR) i zainstalowano w niej akcelerator "ELEKTRONIKA-10/10" który osiągnął nominalne parametry technologiczne (moc wiązki 10 kW i energię 10 MeV). Możliwości produkcyjne SSR w skali rocznej sięgają ok. 50 mln. sztuk strzykawek jednorazowego użytku lub 10 mln. szt. rękawic chirurgicznych. Istnieje techniczna możliwość dalszej rozbudowy Stacji poprzez zainstalowanie drugiego akceleratora ELEKTRONIKA-10/10, lub droższego źródła kobaltowego np firmy NORDION, co pozwoliłoby podwoić moce produkcyjne instalacji. W chwili obecnej sterylizuje się wiązkami elektronów ponad 40 rodzajów różnych wyrobów medycznych (m.in. nowoczesne opatrunki hydrożelowe), farmaceutyków i biomateriałów dostarczanych przez kilkudziesięciu różnych producentów.

Dla potrzeb sterylizacyjnych wiązka akceleratorowych elektronów jest odchylana prostopadle z poprzecznym przemiataniem do osi przesuwu transportera, na którym umieszczone są typowe pojemniki aluminiowe (460 x 560 mm.) z kartonami zawierającymi wyroby sterylizowane. Odcinek transportera przesuwający się pod wiązką odchyloną i przemiataną równocześnie ma dokładnie regulowaną szybkość przesuwu. Jest to istotne przy doborze odpowiednich dawek "sterylizujących" i jednorodności napromieniania obiektów. Powierzchniowa równomierność napromieniania (dawka powierzchniowa) wynosi ok. 10%, natomiast dawka głębinowa zależy w sposób istotny od tzw. grubości masowej

obiektów tj. ilości gramów na cm^2 powierzchni załadowanej i poddanej napromienianiu.

Efektywna kontrola obróbki radiacyjnej ukierunkowanej na sterylizację sprzętu medycznego i przeszczepów tkankowych wymaga wzięcia pod uwagę specyfiki promieniowania elektronowego, promieniowania γ i rentgenowskiego, Rys.1 i 2

Ze względów praktycznych akceleratorową wiązkę elektronów monitoruje się w sposób ciągły cienką folią aluminiową ale w ten sposób uzyskuje się wyłącznie względną kontrolę dawki.

Dozymetria kalorymetryczna i rutynowa

Jak dobrze wiadomo, zostało przebadanych wiele układów dozymetrycznych, ale praktyczne wymagania są spełnione tylko przez nieliczne systemy.

Sterylizacja sprzętu medycznego wymaga absolutnego kalibrowania zarówno samej wiązki elektronowej przy zadanych parametrach prądowych i energetycznych (i oczywiście szybkości transportera), jak i rutynowych dozymetrów. Zasadniczą metodą bezwzględnego kalibrownia jest metoda kalorymetryczna-niezależna ani od energii elektronów ani od mocy dawki. W warunkach pracy akceleratorów impulsowych - dużej mocy (i długości impulsów ok. 5mm) stosuje się prosty, quasi-adiabatyczny kalorymetr wodny z termistorowym czujnikiem temperaturowym i termoizolacją z ekspandowanego polistyrenu o niskiej gęstości. Typowa dawka sterylizacyjna (25-35 kGy) generuje około 10-stopniowy przyrost temperatury, łatwo i dokładnie mierzalny termistorem termometrycznym (praktyczna rozdzielczość temperaturowa lepsza od dziesiętnych części stopnia). Kalibrując kalorymetrycznie wiązkę elektronową danego akceleratora można dopasować wzajemnie prąd folii monitorowanej i prędkość przesuwu transportera (przy stałej energii elektronów) - odpowiadające wybranej dawce, wyrażonej w kGy. Następnie - dla potrzeb kontroli rutynowej kalibruje się również kalorymetrycznie folię z nieplastyfikowanego polichlorku winylu (produkcji niemieckiej), o grubości 260μm, którego zaczernienie jest liniową funkcją dawki elektronowej. Odpowiedź dozymetryczną dozymetru z folii PCV określa się spektrofotometrycznie - poprzez pomiar indukowanej radiacyjnie absorbancji optycznej, przy długości fali 393-395 nm. Bezpośrednio po zakończeniu napromieniania próbki folii PCV stabilizuje się poprzez wygrzanie w cieplarce z płaszczem wodnym - w temperaturze 70°C w ciągu 30 minut. Przy dużej skali sterylizacji na poziomie milionów sztuk sprzętu medycznego rocznie zużycie folii

dozymetrycznej takiej jak poliestrowe, poliwęglanowe czy z trójoctanu celulozy są w tak dużych ilościach zbyt drogie w porównaniu z PCV. Ciekłe dozymetry chemiczne - np.dozymetr Fricke lub cerowy są bardzo dokładne i pełnią rolą tzw. wtórnych wzorców dozymetrycznych, ale nie są wygodne i ich stosowanie jest raczej sporadyczne. Bardzo obiecującym układem dozymetrycznym jest l-alanina w której w wyniku napromieniania powstają długożyciowe rodniki z niesparowanymi spinami, mierzalne ilościowo przy użyciu spektrometrów EPR. Zakres dozymetru alaninowego, lansowanego przez IAEA jako dozymetr odniesienia, jest szeroki: od małych dawek stosowanych w radiacyjnej obróbce żywności i zwalczaniu szkodliwych owadów i pasożytów do dawek stosowanych w sterylizacji sprzętu medycznego. Ograniczeniem tej metody jest bardzo wysoka cena spektrometrów EPR. Pomiar EPR można zastąpić oznaczeniem stężenia amoniaku powstającego równolegle z długożyciowymi rodnikami, jednakże procedura analityczna jest zbyt niewygodna w praktyce sterylizacyjnej. Należałoby jeszcze wspomnieć o dozymetrze z barwionego lub bezbarwnego polimetakrylanu metylu (Red Perspex), popularnego w krajach zachodnich, którego zmianę zabarwienia określa się spektrofotometrycznie, ale jego cena jest zbyt wygórowana jak na obecne warunki.

Technologia napromieniania masowgo

W trakcie masowej obróbki sterylizacyjnej jest stosunkowo łatwo o pomylenie sprzętu napromienionego od nienapromienionego. W tym celu stosuje się tzw. wskaźniki lub inaczej indykatory, które w wyniku napromienienia dawką sterylizacyją zmieniają wyraźnie wyjściową barwę. Są one dodatkowo wyposażone w samoprzylepne podłoże, co bardzo ułatwia masowe oznakowanie sterylizowanego sprzętu. W Polsce stosuje się indykatory dawki produkcji węgierskiej - pod nazwą fabryczną "Megarai S", zmieniającą barwę z wyjściowej brązowej na fioletową. Wyraźna zmiana barwy ma miejsce przy dawce od 10 kGy w zwyż. Ze względów oszczędnościowych na pojedyńczy pojemnik do sterylizacji sprzętu medycznego wystarcza wskaźnik o powierzchni 1 cm^2. Przeprowadza się badania nad układami wskaźnikowymi z wielobarwną odpowiedzią na dawkę, co tym samym stanowi uproszczony dozymetr wizualny. Takie wielobarwne wskaźniki produkują m.in. Indie i Rosja.

Omówione wyżej dozymetry powinny umożliwić ilościową kontrolę równomierności napromienienia stosunkowo grubych warstw sprzętu medycznego, sterylizowanego w akceleratorach elektronów o energii 10 MeV, których zasięg w materiale o gęstości 1g/cm^3 wynosi do 5cm (napromienianie jednostronne). W praktyce stosuje się sprzęt medyczny o dość skomplikowanych kształtach jak np. strzykawki jednorazowego użytku, co powoduje niejednorodny rozkład przestrzenny dawki

elektronowej w wyniku odbić i dużych różnic absorbcji w poszczególnych elementach materiałowych danego sprzętu. Pomiary kontrolne typowych konfiguracji załadowczych sprzętu w pojemnikach do napromieniań przeprowadzone przy pomocy długich pasków z PCV wykazują skomplikowane rozrzuty dawki, przypominające wizualnie rozkład tzw. "białego szumu", jednakże te rozrzuty dawki nie przekraczają dużych granic, tzn. mieszczą się w przedziale - 12%. Ponieważ w dużej skali sterylizacji nie jest możliwa kontrola mikrobiologiczna każdego, indywidualnego wyrobu, to celowe jest ilościowe porównanie w identycznych warunkach napromienienia drobnych elementów półprzewodnikowych, których parametry po obróbce radiacyjnej są kontrolowane szybkimi testerami automatycznymi.

W ten sposób wielokrotnie sprawdzono wysoki stopień niezawodności napromieniań sterylizacyjnych, ponieważ poddawane obróbce radiacyjnej w takich samych warunkach diody krzemowe typ BY-350 (6 do 10 tysięcy sztuk w pojedyńczym pojemniku) wykazywały na drodze pomiarów odpowiednich parametrów elektrycznych pochłonięcie planowanej dawki elektronowej.

Wnioski

W trakcie dwudziestoletniej praktyki sterylizacyjnej ilość niedopromienionych wyrobów poddawanych wyjaławianiu wiązką elektronową z akceleratora LAE-13/9 jest praktycznie pomijalna i spełnia odpowiednie wymagania Międzynarodowej Organizacji Ochrony Zdrowia (WHO).

W pierwszych latach zdobywania doświadczeń w zakresie sterylizacji radiacyjnej zdarzyły się sporadyczne przypadki przekroczenia planowanej dawki, ale wiązało się to z wadami konstrukcyjnymi transportera, który jak wiadomo został zakupiony oddzielnie i nie wchodził w skład urządzeń objętych projektem technicznym akceleratora. Po wykonaniu odpowiednich modyfikacji powyższe trudności zostały wyeliminowane.

Literatura:

1. S.I.Taimuty, "Electron beam calorimetry", Nucleonics 15, (10), 182, (1957).

2. C.Artandi, "Aims and standards of sterilization treatments" , Ionizing Radiation and the Sterilization of Medical Products, Proc. Sym. Risf 1964, Taylor and Francis (Eds.), London 1964, 85-94.

3. M.Czerniewski, P.P.Panta, M.Zielczyński, W.Żak, K.Żarnowiecki, "Osseous tissue sterilization with gamma radiation from the "EWA" reactor, Pol. Tyg. Lek., 20,1805, (1965).

4. F.H.Attix, W.C.Roesch, (Eds.), Radiation Dosimetry Vol. I, end Edition, Academic Press, N.Y. 1968.

5. N.W.Holm, R.J. Berry, "Manual on radiation dosimetry" (Eds.), M.Dekker, N.Y.1970

6. Z.Zimek, S.Kołyga, V.Lovin, V.Nikolaev, V.Rumamucev, L.Fomin, "Liniejnyj uskoritiel elektronow Instituta Jadiernych Issliddovanij", Nukleonika 17(1-2), 75-85, (1972).

7. Manual on radiation sterilization of medical and biological materials, Technical Report Serios 149, IAEA Vienna, 1973.

8. E.Czerniawski, L.Stolarczyk, Acta Microbiol. Pol. ser. B23, 4, 177, (1974).

9. Z.Bułhak, Praca Doktorska, IBJ Warszawa 1976.

10. J.H.Bly, "Electron beam sterilization technology", Radiat. Phys. Chem., 14, 403-414, (1979).

11. Z.P. Zagórski, "Sterylizacja radiacyjna", PZWL, Warszawa 1981.

12. Z.Bułhak, S.Kołyga, P.P.Stachowicz, "Fifteen years of experience in the sterilization of medical products with the linear electron accelerator LAE-13/9", Radiat.Phys. Chem. 34(3), 345-347, (1989).

LABORATORIUM DOZYMETRYCZNE DLA POTRZEB STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Zofia Stuglik

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej,Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
03-195 Warszawa, ul.Dorodna 16

Sterylizacja, zgodnie z definicją, jest zabiegiem unieszkodliwiającym mikro organizmy obecne w materiale poddawanym temu zabiegowi. Zabieg sterylizacyjny może mieć charakter chemiczny (traktowanie obiektu trującymi dla mikrobów środkami chemicznymi) lub fizyczny (podwyższanie zasobu energii posiadanej przez obiekt). Najszerzej i od dawna wykorzystywane jest podwyższanie zasobu energii termicznej (gotowanie, autoklawowanie). Zalety tego typu sterylizacji są znane i niepodważalne. Tym niemniej możliwe jest osiągnięcie analogicznego efektu poprzez napromienianie obrabianego obiektu promieniowaniem jonizującym (sterylizacja radiacyjna) lub nadfioletowym.
Cechą charakterystyczną **metody radiacyjnej** jest ogromna **skuteczność** procesu unieszkodliwiania organizmów żywych. Energia wystarczająca do sterylizacji (dawka sterylizacyjna) równa jest około 25 kJ/kg i powoduje wzrost temperatury w wodzie zaledwie o około 5°C. Potwierdza to naocznie efektywność sterylizacyjną energii promieniowania jonizującego w porównaniu do energii termicznej i oznacza możliwość prowadzenia procesu sterylizacji w temperaturach pokojowych. W przypadku materiałów nieodpornych termicznie jest to sprawa zasadnicza.

Stacje sterylizacji radiacyjnej pracują w oparciu o źródła promieniowania gamma (kobaltowe lub cezowe) lub w oparciu o wiązki przyspieszonych elektronów. Nasza stacja sterylizacji pracuje w oparciu o **liniowe akceleratory elektronów.**

Usługi sterylizacyjne w IChTJ prowadzone są od lat **kilkunastu.** Początkowo korzystaliśmy wyłącznie z akceleratora LAE 13/9 (Tabela 1). Jest to akcelerator dwufunkcyjny, przyznaczony do prac stosowaniowych i badawczych. Odchylenie wiązki technologicznej o kąt 270 stopni w stosunku do kierunku pierwotnego wpływa bardzo korzystnie na stopień jej monochromatycznosci (mały rozrzut energii) jakkolwiek obniża nieco stopień wykorzystania mocy. Możliwość dokładnej kontroli energii wiązki bardzo upraszcza rutynową dozymetrię.
Stały wzrost zainteresowania naszymi usługami sterylizacyjnymi, nieuchronne starzenie się LAE 13/9 a także narastająca konieczność dostosowania poziomu usług sterylizacyjnych do rygorystycznych wymagań europejskich zrodziły koncepcje zbudowania Stacji Sterylizacji Radiacyjnej. Stacja wyposażona została w nieco uproszczony model akceleratora (Elektronika

10/10) z parametrami ściśle dobranymi pod kątem widzenia potrzeb sterylizacji. Rozplanowanie budynku Stacji odpowiada wymogom międzynarodowej normy AAMI/ISO 11137 określającej warunki prawidłowego prowadzenia sterylizacji radiacyjnej.

Tabela 1. Parametry akceleratorów elektronów wykorzystywanych w IChTJ dla potrzeb sterylizacji.

Typ	energia (MeV)	moc (kV)	uwagi
LAE 13/9	7 ÷ 13	~7	pomiar energii, wiązka odchylona
Elektronika 10/10	10	~10	wiązka prosta

Jak już wspomniałam, warunkiem otrzymania sterylnego materiału jest dostarczenie doń energii promieniowania jonizującego **(dawki)** w ilości nie mniejszej niż 25 kJ/kg **(25kGy)**. Musimy zatem tak zaplanować proces napromieniania aby warunek ten był spełniony.

Jest rzeczą oczywistą, iż optymalnym rozwiązaniem byłoby równomierne napromienienie sterylizowanego obiektu tą właśnie dawką. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że jest to realne wyłącznie w przypadku napromieniania **jednorodnych obiektów** o rozmiarach **bardzo małych w porównaniu z zasięgiem promieniowania**. Napromienianie obiektów porównywalnych z zasięgiem promieniowania (a tak z reguły w praktyce jest) prowadzi do niejednorodności dawki wewnątrz napromienionego obiektu wynikających z samej natury zjawiska absorbcji. Znając charakter absorpcji danego typu promieniowania (jest on różny dla promieniowań elektromagnetycznych i korpuskularnych) możemy częściowo zniwelować niepożądane zjawiska. Nigdy jednak nie będzie to stan idealny.
Opracowanie technologii sterylizacji danego materiału wymaga zatem określenia warunków, w których dawka minimalna wyniesie co najmniej 25 kGy, zaś maksymalna - będzie tak niska jak jest to możliwe (zbyt wysokie dawki podrażają technologię oraz mogą prowadzić do niepożądanej, radiacyjnej destrukcji materiału).

Pomiar dawki pochłoniętej przez obiekt napromieniony jest podstawowym zadaniem rutynowej dozymetrii. Nie jest to zadanie proste, zaś szczególne trudności występują w przypadku, gdy napromieniany produkt jest niehomogenny i zawiera w swym składzie części metalowe.

Dla określenia dawki pochłoniętej stosuje się szereg najrozmaitszych metod. Ich klasyfikację można znaleźć w [1].

Jednym z podstawowych kryteriów jakim kierujemy się w wyborze metody dozymetrycznej

jest zakres dawek w jakim może ona być stosowana.
W tabeli 2 podano zakresy dawek dla poszczególnych typów metod dozymetrycznych.

(Tabela 2). Zakresy dawek dla poszczególnych typów metod dozymetrycznych.

metoda	dawka minimalna (Gy)	dawka maksymalna (Gy)	użyteczność dla sterylizacji
jonizacyjna	10^{-8}	10^{6}	+
kalorymetryczna	1	10^{6}	++
chemiczna	10^{-2}	10^{8}	++
luminescencyjna	10^{-4}	10^{2}	-
scyntylacyjna	10^{-8}	10^{-4}	-

Jak widać, z uwagi na zakresy dawek, użyteczne dla sterylizacji są wyłącznie trzy pierwsze grupy metod a w praktyce - kalorymetria i metody chemiczne.
Metoda kalorymetryczna jest - wśród wymienionych - jedyną metodą **absolutną,** tj. taką w której **wielkością mierzoną jest zaabsorbowana w układzie energia.** Pozostałe metody, łącznie z wyjątkowo dokładną metodą jonizacyjną są metodami **względnymi.** Wartość dawki wyznacza się w ich przypadku w oparciu o pomiar amplitudy efektu radiacyjnego związanego liniowo (z reguły) z dawką. Metody względne zwane są niekiedy **porównawczymi.**

Kalorymetria jest najprostszą i najbardziej wszechstronną metodą absolutną. Dokonujemy w niej pomiaru tylko jednego parametru - **temperatury** i możemy ją stosować **do każdego typu promieniowania.** Przy precyzyjnym prowadzeniu eksperymentu możliwe jest osiągnięcie dokładności pomiaru dawki średniej na poziomie $\pm 1\%$. Ta właśnie metoda jest przez nas stosowana do kalibrowania dozymetrów względnych oraz włączana do pomiarów rutynowych w każdym momencie, gdy powstają jakiekolwiek wątpliwości co do pomiaru dawki.

W codziennej praktyce technologicznej bazujemy najczęściej na metodach względnych, wyliczając dawkę w oparciu o pomiar efektu radiacyjnego.

W idealnym przypadku **efekt radiacyjny służący do pomiaru dawki winien być:**

- wprost proporcjonalny do dawki,
- powtarzalny,
- trwały w czasie,
- łatwy do zmierzenia,
- niezależny od szybkości dawkowania,
- niezależny od rodzaju promieniowania,
- niewrażliwy na czynniki atmosferyczne.

materiał dozymetryczny winien być:

- obojętny dla zdrowia,
- tani,
- wygodny w stosowaniu,

zaś **pomiar efektu**:

- szybki,
- prosty,
- nie wymagający drogiej lub skomplikowanej aparatury,
- zachowawczy (umożliwiający archiwizację napromienionych dozymetrów jako dowodów rzeczowych).

Jak dotąd nie opracowano dozymetru idealnego i należy wątpić, aby przy tak ogromnej palecie wymagań było to możliwe w przyszłości. Tym niemniej **ilość** opracowanych metod dozymetrycznych **pozwala aktualnie na pokrycie całego zakresu dawek technologicznych i właściwy dobór dozymetru pod kątem potrzeb**. Trwają intensywne prace nad nowymi typami dozymetrów. Niewątpliwym 'hitem' ostatniego dziesięciolecia są dozymetry oparte o elektronowy rezonans paramagnetyczny, EPR, jako metodę analityczną. Najlepiej dopracowany jest dozymetr alaninowy zalecany przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu jako dozymetr referencyjny.

Aktualnie w naszych pracach sterylizacyjnych bazujemy na dozymetrze opartym o **folię z polichlorku winylu,** PCW, opracowanym wiele lat temu przez naszą niedawno zmarłą koleżankę, panią doktor **Zofię Bułhak**.

Napromienianie folii PCW dawkami zbliżonymi do sterylizacyjnych daje w efekcie silne zabarwienie folii. Widmo absorpcyjne ma skomplikowany kształt i ciągnie się od obszaru widzialnego do nadfioletu. Dawkę pochłoniętą wyznacza się w oparciu o wartość absorbancji w 396 nm, po uprzedniej obróbce termicznej napromienionej folii. Krzywe kalibracyjne konstruuje się w oparciu o porównanie efektu zaciemnienia folii z wykonywanym w tym samym eksperymencie kalorymetrycznym pomiarem dawki.

Dokładność metody foliowej jest, ze zrozumiałych względów niższa niż metody kalorymetrycznej, lecz w pełni wystarczająca do zastosowań technologicznych. Dozymetry foliowe mają przy tym szczególną zaletę, której nie posiadają kalorymetry, a mianowicie - dogodny kształt. Cienka folia nie wprowadza większego zakłócenia w pierwotne pole promieniowania. Pozwala nam ona na pomiar dawki powierzchniowej, dawki pod napromienianym obiektem, a także we wnętrzu opakowania zbiorczego, o ile zachodzi taka potrzeba.

Dla celów formalnych i dokumentacyjnych stosujemy przy sterylizacji niewielkie plastry komercyjnych folii dozymetrycznych typu progowego, (np. Megaray) naklejane na opakowania zbiorcze i charakteryzujących się skokową zmianą zabarwienia w obszarze dawki

sterylizacyjnej. Folie tego typu dokumentują fakt radiacyjnej sterylizacji.
W przyszłości tego typu indykatory napromienienia będą musiały być nalepiane lub umieszczane we wnętrzu pojedyńczych opakowań, gdyż dopiero ich właściwa barwa uznawana będzie za dowód sterylności napromienionego materiału.

Na zakończenie chciała bym Państwa poinformować, że w roku bieżącym powołano, decyzją Dyrekcji IChTJ Laboratorium Dozymetrii (LD). Nie oznacza to, że dotąd odbywaliśmy się bez dozymetrii - podkreśla jednak wagę jaką nasz Instytut przykłada do swojego zaangażowania w wysoki poziom opracowywanych i stosowanych technologii radiacyjnych.
Nowo powołane LD usytuowane jest organizacyjnie wewnątrz Zakładu Chemii i Techniki Radiacyjnej i stanowi bezpośrednią kontynuację wieloletniego zaangażowania pracowników Z-du VII (poprzednio XVII) w dziedzinie dozymetrii.
Wraz ze wzrostem rangi tematyki dozymetrycznej wzrosły także zadania.
Oprócz rutynowego nadzoru nad prawidłowym wykonywaniem zleceń sterylizacyjnych podejmujemy działania w kierunku:

- pozyskania nowej, odpowiadającej wymogom czasu aparaturu pomiarowej,
- starannej rekalibracji stosowanych dotychczas metod dozymetrycznych,
- wprowadzenia do praktyki metod zalecanych przez normy bądź instytucje międzynarodowe, w tym dozymetrii alaninowej,
- opracowania, w oparciu o współpracę krajową i zagraniczną nowych, ulepszonych metod dozymetrycznych,
- nawiązania ścisłej współpracy z przodującymi laboratoriami dozymetrycznymi w zakresie pomiarów porównawczych (intercomparisson measurements),
- szerokiego uczestnictwa w konferencjach poświęconych sprawom dozymetrii,
- wzmożenia intensywności publikowania wyników własnych.

Wszystko to ma doprowadzić do uzyskania w najbliższym czasie statusu laboratorium akredytowanego, tj. formalnego uznania pełnej zgodności prowadzonych przez nas pomiarów dozymetrycznych z aktualnymi normami europejskimi.

[1] Z.Stuglik Krytyczny przegląd metod dozymetrycznych stosowanych w technologiach zorientowanych na ochronę zdrowia. Zbiór referatów krajowego Sympozjum "Technika jądrowa w przemyśle, medycynie, rolnictwie i ochronie środowiska" W-wa, 24-27 kwietnia 1995, str.153-157.

METODY STERYLIZACJI MEDYCZNEJ

Wacław Stachowicz

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej
Warszawa

WPROWADZENIE

Świadomość przestrzegania zasad higieny istnieje w medycynie od dawna. Znaleziska archeologiczne dokumentujące niezwykle wysoki poziom chirurgii w starożytności dowodzą niezbicie, że już wówczas elementarne zasady higieny w środowiskach lekarskich musiały być znane. Była to jednak wiedza empirycza, oparta wyłącznie na intuicji. Pewne reguły dotyczące higieny zabiegów lekarskich, wywodzące się ze starożytnej medycyny, można odnaleźć w średniowiecznej Europie. W czasach nowożytnych dopiero w połowie XVII wieku holenderski badacz amator Leeuwenhoek dokonał po raz pierwszy obserwacji żywych drobnoustrojów przy pomocy skonstruowanego przez siebie pierwowzoru współczesnego mikroskopu. Temu ważnemu odkryciu nie towarzyszyły jednak pozytywne zmiany w medycynie, ponieważ nie kojarzono jeszcze istnienia drobnoustrojów z chorobami. Właściwy przełom nastąpił dopiero wówczas kiedy odkryto jaką rolę odgrywają bakterie w procesach chorobowych oraz ustalono, w jaki sposób mogą one rozprzestrzeniać się i rozmnażać w rożnych środowiskach. Zawdzięczamy tę wiedzę odkryciom dokonanym niezależnie przez Ludwika Pasteura i Roberta Kocha , badaczom, którzy żyli i działali w połowie XIX wieku we Francji i w Niemczech, a więc około 200 lat po pierwszej obserwacji bakterii dokonanej przez Leeuwenhoeka. Dzięki mrówczej pracy tych uczonych, a następnie ich uczniów, powstała ważna gałąź wiedzy - mikrobiologia , zajmująca się klasyfikacją mikroorganizmów oraz określaniem charakterystycznych cech, istotnych przy inicjowaniu i rozprzestrzenianiu przez nie chorób zakaźnych.

Tak więc, dopiero od czasu wykrycia bakterii chorobotwórczych przez Pasteura i Kocha zaczęto, początkowo z dużymi oporami, zwracać uwagę na przestrzeganie zasad higieny w lecznictwie. Uświadomiono sobie również, że zasady higieny dotyczyć powinny nie tylko lekarza i pacjenta w ich bezpośrednim kontakcie, lecz całego środowiska szpitalnego .Dopiero w drugiej połowie dwudziestego wieku w wyniku analizy mniejszych i większych ognisk epidemii na świecie uznano, że zagadnienia przestrzegania zasad higieny nie powinny ograniczać się tylko do medycyny, lecz obejmować winny warunki

życia człowieka w ogóle. Dzięki akcji uświadamiającej i szerokiemu stosowaniu zasad higieny, zanikło prawie zupełnie w ostatnich latach w krajach o wysokim poziomie cywilizacyjnym wiele groźnych chorób epidemicznych oraz ograniczył się zasięg rozprzestrzeniania innych. Oczywiście do zwalczania tych chorób przyczyniło się również stosowanie szczepień i leków profilaktycznych. Wyniki zakrojonych na dużą skalę badań statystycznych potwierdzają ogromny postęp w zwalczaniu epidemii, pokazują jednak z drugiej strony, ze w krajach nierozwiniętych istnieje ciągle groźba występowania epidemii, szerzą się ponadto na świecie tak groźne choroby jak żółtaczka zakaźna czy aids.

Podstawą skutecznej higieny medycznej jest pełna sterylność sprzętu medycznego, leków, odżywek, a nawet powietrza, kiedy hospitalizacji podlegają osoby o ograniczonej odporności.

Sterylizację, czyli pełne wyjaławianie, a inaczej mówiąc zabijanie drobnoustrojów oraz ich form przetrwalnikowych można prowadzić rożnymi metodami, przystosowanymi do aktualnych wymagań i warunków oraz wytrzymałości materiałów, z których wykonano sprzęt medyczny. Podstawowym zagadnieniem jest, aby metoda sterylizacji była również w pełni bezpieczna dla pacjenta i personelu lekarskiego. Należy podkreślić, że mówiąc o sterylizacji lub inaczej wyjaławianiu materiałów medycznych, mamy na uwadze obniżenie w nich zawartości żywych bakterii do poziomu uniemożliwiającego dalszy ich rozwój, także w czasie długotrwałego przechowywania. Nie oznacza to jednak, że wszystkie obecne w materiale bakterie muszą być zabite lecz, że zgodnie z przyjętą normą, na milion bakterii obecnych przed sterylizacją w danym obiekcie może przetrwać tylko jedna, o ograniczonej zdolności rozwojowej. Normę tą ustanowiono i przyjęto do ogólnego stosowania na podstawie wieloletnich badań; sprawdza się ona całkowicie od wielu już lat w praktyce.

Nawiązując do tematyki naszej Szkoły t.zn. sterylizacji radiacyjnej i uprzedzając późniejsze, bardziej szczegółowe rozważania na ten temat, pragnę podać w tym miejscu dla przykładu, że aby uzyskać podany wyżej stopień sterylności stosowana jest dawka promieniowania jonizującego wynosząca średnio 25 kGy (J/kg). Należy przy tym pamietać, że wysokość dawki sterylizującej zależy od wstępnego skażenia bakteriologicznego wyrobu. Innymi słowy, gdy skażenie jest wysokie trzeba stosować wyższe od średniej dawki promieniowania. Z tego względu przyjmuje się pewien margines bezpieczeństwa, aplikując w praktyce dawki wyższe, niż to wynika z obliczeń opartych na kontrolnych testach mikrobiologicznych. W rożnych krajach wysokość dawki sterylizującej, jaką stosuje sie w praktyce mieści sie w granicach od 20 kGy do 45 kGy z tym, że wyznacza się ją zwykle w odniesieniu do określonej grupy produktów. Obecnie wprowadzany jest system podziału produktów jednokrotnego użytku na grupy, wymagające rożnych poziomów sterylności, co wpływa oczywiście na wysokość stosowanych w odniesieniu do nich dawek. Szczegóły będą omówione na wykładach poświeconych zagadnieniom mikrobiologicznym oraz międzynarodowym zaleceniom i normom dotyczącym sterylizacji radiacyjnej.

Współcześnie stosowane metody sterylizacji można podzielić na trzy grupy:

1). metody fizyczne
2). metody mechaniczne
3). metody chemiczne

Ważną, wyróżniającą cechą fizycznych i mechanicznych metod sterylizacji jest to, że nie wprowadza sie w trakcie wyjaławiania do poddawanych tej procedurze przedmiotów i materiałów żadnych czynników obcych, co w mniejszym lub większym stopniu ma zawsze miejsce przy stosowaniu metod chemicznych.

METODY FIZYCZNE

Metody fizyczne wyjaławiania charakteryzują się tym, że czynnikiem sterylizującym jest dostarczana w różnej formie energia, najczęściej w postaci promieniowania, przy czym jest to promieniowanie w szerokim zakresie długości fal od podczerwieni do promieniowania jonizującego.

Najprostszym i skutecznym sposobem sterylizacji fizycznej jest wyżarzanie w płomieniu, praktykowane dawniej rownież w chirurgii, a obecnie np w stomatologii, mikrobiologii, biologii. Wyżarzanie stosowane jest do wyjaławiania drucików platynowych, igieł preparacyjnych, skalpeli, łopatek itp, które są używane zaraz po ochłodzeniu. Zabicie bakterii następuje przy wyżarzaniu do czerwonego żaru. Metoda może być stosowana w laboratorium lub lecznicy tuż przed użyciem wyjaławianego sprzętu, którym mogą być również niektóre przedmioty szklane. Wymaga wyspecjalizowanego personelu i dotyczy niewielkiej liczby utensyliów medycznych.

Powszechnie stosowana metoda wyjaławiania szkła laboratoryjnego oraz innych materiałów lekarskich w szpitalach polega na zastosowaniu ***gorącego powietrza*** o temperaturze 140-170 ^{o}C. Czas sterylizacji wynosi od jednej do 2.5 godz. w zależności od temperatury powietrza. Inna znana metoda sterylizacji strzykawek i instrumentów chirurgicznych polega na długotrwalym ***gotowaniu*** tych utensyliów w wodzie destylowanej.

Lepszym sposobem wyjaławiania jest stosowanie ***pary wodnej w autoklawie*** ponieważ podwyższenie ciśnienia zwiększa skuteczność bakteriobójczą procesu. I tak, stosujac ciśnienie 1,5 atm. uzyskuje się temperaturę wyjaławiania 112^{o}C, przy ciśnieniu 2 atm. - temperaturę 120^{o}C, a przy ciśnieniu 3 atm. - temperaturę 134^{o}C. Urządzenie zwane aparatem Kocha służy do wyjaławiania pożywek i produktów spożywczych, które trzeba chronić przed rozkładem lub zmianami zachodzącymi w czasie przechowywania. Proces przebiega w temperaturze ok. 100^{o}C i wyższej w obecnosci pary wodnej. Rozwinięciem ***aparatu Kocha***, w którym wyjaławianie odbywa się w strumieniu pary wodnej, są ***pasteryzatory***

stosowane na dużą skalę w przemyśle spożywczym do niszczenia form wegetatywnych bakterii, a także innych mikroorganizmów w produktach płynnych, takich jak mleko, soki, piwo. Metoda polega na jednorazowym podgrzewaniu płynu w opakowaniu do temperatury 60-80°C.

Odmianą pasteryzacji jest ***tyndalizacja***, umożliwiająca niszczenie zarówno form wegetatywnych bakterii jak i przetrwalnikowych; jest zatem odpowiednikiem pełnej sterylizacji, o której była mowa wcześniej. Proces ten polega na trzykrotnej pasteryzacji z przerwami trwającymi 24 h. W pierwszym cyklu giną formy wegetatywne bakterii, a przetrwalnikowe zostaja pobudzone do rozwoju. W ciagu następnych 24 h powstają z nich formy wegetatywne, które niszczy kolejna pasteryzacja. Trzeci cykl ma na celu uzyskanie pewności co do sterylności w granicach obowiazujących norm.

Działanie bakteriobójcze ***promieniowania ultrafioletowego*** polega na uszkadzaniu przez nie struktur nukleinowych drobnoustrójow. Siła działania bakteriobójczego zależy od natężenia światła i długości fali promieniowania ultrafioletowego; najbardziej efektywne jest promieniowanie o długości fali 250 nm. W praktyce stosowane są najczęściej silne lampy rtęciowe emitujace 95% energii w postaci promieniowania o długości fali 253,7 nm. Bakteriobójcze lampy ultrafioletowe umieszczane są w boksach bakteriologicznych, w salach szpitalnych i operacyjnych, w liniach technologicznych do produkcji leków, sprzętu medycznego i wód mineralnych. Należy pamietać, że działanie promieni ultrafioletowych jest tylko powierzchniowe, stąd nie mogą one być wykorzystywane do pełnej sterylizacji. Niekiedy stosuje sie równolegle do działania UV odkażanie wewnętrznych cześci lub wymywanie przedmiotów płynami dezynfekujacymi, co nie zapewnia jednak pełnej sterylności. Przy stosowaniu ultrafioletu w liniach technologicznych do produkcji sprzętu medycznego i leków chodzi o obniżenie wstepnego skażenia bakteriologicznego, zapewniającego skuteczność finalnej metody sterylizacji, na przyklad radiacyjnej, przy niskim nakładzie energii (niska dawka promieniowania). Jedynie w przypadku, gdy linia technologiczna jest w pełni zautomatyzowana od surowca do produktu finalnego w opakowaniu, z zastosowaniem tuneli izolujacych produkt od otoczenia wyposażonych w system lamp ultrafioletowych zlokalizowanych na wszystkich etapach produkcji, metoda UV daje szanse uzyskania pełnej sterylności wyrobu. Stosując ultrafiolet trzeba mieć na uwadze fakt, że różne drobnoustroje wykazują bardzo różną wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, wynikajacą z różnicy ich cech gatunkowych. Ponadto przetrwalniki, wirusy i zarodniki grzybów wykazuja duża odporność na działanie promieni ultrafioletowych, co musi być brane pod uwage przy wykorzystywaniu tej metody.

Omawiając metody fizyczne należy także wspomnieć o wykorzystywaniu ***ultradźwieków*** do wyjaławiania płynów i niektórych materiałów medycznych o charakterze pomocniczym. Odporność bakterii i form zarodnikowych na ultradźwięki jest jednak znaczna. Dlatego stosuje się odpowiednio dobrane częstości i duże moce w celu uzyskania zadowalajacych wyników.

Do metod fizycznych wyjaławiania należy ***sterylizacja radiacyjna***, która stanowi temat wiodący naszego Studium. Wykorzystywane są w tej metodzie silne własności bakteriobójcze promieniowania jonizującego, polegające na nieodwracalnym uszkadzaniu jąder i błon komórkowych mikroorganizmów, w wyniku czego następuje ich unicestwianie. Niezwykle ważna właściwością promieniowania jonizujacego jest to, iż nie powoduje ono znaczacego wzrostu temperatury napromieniowanego obiektu oraz ma zdolność przenikania na wskroś przez sterylizowane materiały i opakowania, co zapewnia uzyskiwanie jałowości w całej masie produktu w szczelnie zamkniętym, nienaruszanym ani przed, ani w czasie, ani po napromieniowaniu opakowaniu. Więcej informacji o specyfice, właściwościach oraz zaletach metody radiacyjnej znajdziecie państwo w kolejnych rozdziałach.

Do metod fizycznych należy rownież rozwijana obecnie w krajach o przodującej technice metoda sterylizacji w ***polu zimnej plazmy***. Aby mogła ona znaleźć praktyczne zastosowanie i uzyskać obiektywną ocenę, muszą być rozwiązane jeszcze liczne problemy techniczne. Jak stwierdzono, efektywność eliminacji drobnoustrojów przy stosowaniu tej metody jest duża.

Stosowaniu wysokich ciśnień towarzyszy efekt bakteriobójczy; prowadzone są w wielu ośrodkach prace zmierzaje do wykorzystania tego efektu w praktyce.

METODY MECHANICZNE

Metody mechaniczne sterylizacji, to przede wszystkim różne formy ***filtracji*** płynów i gazów, umożliwiające oddzielenie bakterii. Stosowane są filtry z ziemii okrzemkowej, szklane, porcelanowe, azbestowe oraz sączki i membrany półprzepuszczalne wykonywane z celulozy, papieru, pergaminu, materiałów zwierzęcych i tworzyw sztucznych odpowiednio spreparowane. Znana jest np metoda radiacyjna otrzymywania selektywnych błon półprzepuszczalnych przez bombardowanie folii polimerowych odpowiednimi jonami. Działanie tego rodzaju filtrów bakteriologicznych polega, jak wspomniano, na swobodnym przepuszczaniu płynów i gazów oraz zatrzymywaniu drobnoustrojów. Istotnym zagadnieniem jest wydajność filtracji uzyskiwana przez odpowiednie rozwiązania techniczne oraz podwyższanie wytrzymałości mechanicznej filtrów membranowych na duże rożnice ciśnień w cieczy i gazie.

METODY CHEMICZNE

Powszechnie znaną metodą wyjaławiania chemicznego jest ***dezynfekcja powierzchniowa***, czyli uwalnianie od drobnoustrojów zewnętrznych powierzchni skóry, błon śluzowych, ran i narządów, a także powierzchni utensyliów medycznych, najczęściej przy pomocy cieczy, a niekiedy rownież i gazów . Metody dezynfekcji są stosowane do zwalczanie i zapobiegania epidemiom poprzez odkażanie wody, scieków i pomieszczeń. Typowe czynniki dezynfekujace zabijają tylko formy wegetatywne mikroorganizmów, lecz nie

niszczą wszystkich form przetrwalnikowych. Skuteczność dezynfekcji zależy od struktury chemicznej i reaktywnosci środka dezynfekujacego, jego stężenia, warunków środowiska oraz cech fizjologicznych drobnoustrojów. Na siłę działania bakteriobójczego środka chemicznego mają wpływ: czas zetkniecia z odkażaną powierzchnią, stężenie substancji aktywnej, temperatura, obecność substancji organicznych, wilgotność. Środek dezynfekujacy nie zabija od razu drobnoustrojów, lecz oddziaływuje stopniowo, etapami. Im dłuższy czas kontaktu ośrodka z odkażanym obiektem, tym wieksza liczba komórek drobnoustrojów wystepujaca na nim zostaje zabita. Przedłużanie kontaktu nie zawsze jednak jest wskazane zarówno ze względów zdrowotnych jak technologicznych.

Obecność substancji organicznych (tłuszcze i inne) zmniejsza drastycznie skuteczność działania środków dezynfekujących poprzez:

a) reakcje chemiczne powodujące ich unieczynnienie z wytworzeniem produktów czesto toksycznych,

b) adsorpcję środka na materiałach organicznych o rozwiniętej powierzchni, obniżajaca lokalne stężenia tego składnika w pobliżu bakterii,

c) wytwarzanie przez niektóre substancje organiczne (głównie tłuszcze) powłok ochronnych na bakteriach, utrudniajacych niszczący kontakt środka dezynfekujacego z błoną komórkowa bakterii.

W medycynie stosowana jest znaczna liczba środków dezynfekujacych organicznych i nieorganicznych, tych ostatnich głównie o działaniu silnie utleniającym. Należą do nich podchloryny, nadmanganian potasowy, chloramina T oraz alkohole, krezole, fenole, formaldehyd, różnego rodzaju aktywne detergenty. Należy podkreślić, że wiekszość środków dezynfekujących (z wyjątkiem alkoholu etylowego) ma jednak własności toksyczne, w zwiazku z czym należy zachowywać wysoką ostrożność przy ich używaniu, ograniczając zastosowania tylko do koniecznych przypadków i sytuacji.

Do dezynfekcji pomieszczeń stosuje się środki chemiczne w postaci par, aerozoli i gazów. Środki bakteriobójcze rozproszone w powietrzu stykając się z zawieszonymi w nim, lub znajdującymi się na powierzchni przedmiotów bakteriami, ulegają kondensacji na zewnętrznej błonie komórek. Nastepnie, po osiagnięciu odpowiedniego zagęszczenia powierzchniowego, co wymaga pewnego czasu, przenikają w głąb struktury komórkowej niszcząc ją.

Do wytwarzania par i aerozoli dezynfekujacych stosuje się:

a) ***metodę płytkową***, polegajaca na nakraplaniu roztworu środka dezynfekujacego na rozgrzana po wierzchnię metalową o temp. ok. 150°C,

b) ***metodę glikostatową***, polegajacą na wytwarzaniu pary wodnej, która porywa cząsteczki środka dezynfekującego oraz

c) ***metodę atomizacji***, realizowaną przy pomocy różnego rodzaju urządzeń rozpylajacych.

Przy stosowaniu gazów do dezynfekcji, są one wprowadzane do pomieszczeń z butli ciśnieniowych, obsługiwanych przez przeszkolony personel pracujący w maskach.

Najbardziej znana metoda sterylizacji gazowej (właściwie dezynfekcji, ponieważ termin ten jest zwyczajowo stosowany do metod chemicznych) stosowaną w skali przemysłowej jest ***metoda wyjaławiania tlenkiem etylenu (EtO)***. Biorąc pod uwagę kryteria stosowane przy klasyfikacji metod sterylizacji, można by ją właściwie określić jako metodę chemiczno-mechaniczną, ponieważ obok czynnika bakteriobójczego EtO) wymaga półprzepuszczalnych powierzchni opakowań, przez które przenika czynnik sterylizujący do wnętrza, skąd jest następnie usuwany i zastepowany gazem obojetnym. Silnie bakteriobójczy lecz jednocześnie toksyczny i mutagenny tlenek etylenu jest latwo wrząca cieczą (temperatura wrzenia 10.7^{o}C) o słodkawym drażniacym zapachu. Jest zwiazkiem niezwykle reaktywnym, wykorzystywanym w zwiazku z tym w przemysłowej syntezie chemicznej. Przykładem jego reaktywności jest przebiegająca wybuchowo reakcja z tlenem już w temperaturach znacznie poniżej zera oraz z wodą, z którą tworzy wodzian o temperaturze topnienia +10^{o}C, a następnie glikol. Z tych względów do sterylizacji stosuje się mieszaninę zawierającą 15% tlenku etylenu w dwutlenku węgla oraz usuwa sie starannie ślady wilgoci i tlen przed rozpoczeciem wyjaławiania. W praktyce nie daje się jednak uniknąć całkowicie obecności w wysterylizowanym tą metodą materiale miewielkich ilości glikolu oraz innych stałych produktów reakcji tlenku etylenu, do których należy, miedzy innymi, bardzo niebezpieczna etylenochlorohydryna, powstająca w reakcji z zwiazkami chloru, które są obecne w polichlorku winylu, bardzo często stosowanym do wyrobu sprzętu medycznego jednokrotnego użytku. Glikole i etylenochlorohydryna jako produkty stałe nie dają się usuwać wraz z tlenkiem etylenu przez połprzepuszczalne powierzchnie opakowań. Silna toksyczność tlenku etylenu powoduje, że coraz bardziej zaostrzane sa normy odnośnie dopuszczalnej zawartości tego zwiazku w przedmiotach poddawanych sterylizacji i w pomieszczeniach oraz w otoczeniu urządzeń do sterylizacji tą metodą. Np w Stanach Zjednoczonych A.P. dopuszcza sie obecność 0,1 ppm EtO w powietrzu, co wymaga przebudowy linii technologicznych i podwyższa koszt sterylizacji tą metodą. W miarodajnych kręgach uważa sie, że po roku 2000 metoda EtO będzie w większości krajów zakazana.

TENDENCJE ROZWOJOWE TECHNIK STERYLIZACYJNYCH

Do lat piećdziesiątych naszego stulecia sprzęt medyczny jednokrotnego użytku, zapewniający najwyższy stopień bezpieczeństwa pacjenta jeśli chodzi o przypadkowe zakażenia, z wyłączeniem srodków opatrunkowch, nie był właściwie stosowany w lecznictwie. Przyczyną był brak odpowiednich i tanich materiałów nadających się do wytwarzania tego sprzętu w skali masowej oraz wysoki koszt produkcji sprzętu ówcześnie stosowanego, wymagającego ze względów ekonomicznych, wielokrotnego użytkowania. Szybki rozwój chemii polimerów i przemysłu tworzyw sztucznych spowodował, że związki wysokocząsteczkowe - polimery zaczęły stopniowo wypierać inne, naogół droższe materialy z medycyny, oferując rozwiązania prostsze, tańsze i bardziej

funkcjonalne (elastyczność, przeźroczystość itp). Tworzywa sztuczne, jak wiadomo, nie są odporne na działanie wysokich temperatur, w związku z czym stosowane dotąd powszechnie do sterylizacji materiałów medycznych metody termiczne musiały być zastąpione innymi, umożliwiajacymi sterylizacje tych wyrobów w temperaturze pokojowej. Pierwszą metodą zimną wprowadzoną w skali przemysłowej była sterylizacja gazowym tlenkiem etylenu (EtO), druga - sterylizacja radiacyjna, wykorzystująca bakteriobójcze działanie promieniowania jonizującego.

Z punktu widzenia medycyny, sterylizacja tlenkiem etylenu jest mniej bezpieczna, ponieważ w metodzie tej nie można uniknąć obecności w wyjaławianym sprzęcie śladowych ilości tlenku etylenu i produktów jego reakcji z wodą i z chlorkami. W zwiazku z tym wymagania dotyczące tej metody są coraz ostrzejsze: obecnie uważa się, że zawartość tlenku etylenu w wyrobie nie powinna przekraczać 1 ppm, a nawet winna być jeszcze o rzad niższa (Normy obowiązujące w St. Zjednoczonych A.P). Spełnienie tego warunku wymaga odpowiednich rozwiązań technicznych i przedłużania czasu składowania wyrobu w celu dokładniejszego "wypłukania" tlenku etylenu gazem obojętnym przez półprzepuszczalne opakowanie, co tym samym zwiększa znacznie koszt sterylizacji. Coraz częstsze ostatnio stosowanie obojętnych smarów silikonowych w celu poprawienia poślizgu tłoczka i doszczelnienia go w strzykawkach jednokrotnego użytku, stwarza niebezpieczeństwo przeżycia pewnej liczby drobnoustrojów w smarze, do których tlenek etylenu nie ma swobodnego dostępu.

Wszystko to powoduje, że od kilku lat obserwuje sie tendencję stopniowego odchodzenia od sterylizacji gazowej na rzecz sterylizacji radiacyjnej. Tendencje te ilustruje zamieszczony wykres oparty na danych .K.M.Morgersterna i MAEA z 1991 roku. Przedstawiono na nim w procentach udział trzech głównych metod wyjaławiania, metody termicznej, metody EtO oraz metody radiacyjnej, w procesie sterylizacji materiałów medycznych na świecie (wyrażonej liczbowo jako wartość wysterylizowanego produktu w dolarach) od roku 1940 do 1991. Jeszcze w roku 1975 metoda gazowo - chemiczna EtO zdecydowanie dominowała (ponad 70% globalnej wartości produktu) nad metodami radiacyjną i termiczną (ok. 15% każda). Natomiast w roku 1991 wartość sprzętu medycznego sterylizowanego radiacyjnie była już prawie równa wartości tegoż sprzętu wyjaławianego metodą EtO (ponad 45%). Rozwojowi metody radiacyjnej towarzyszył nie uwidoczniony na wykresie wzrost produkcji globalnej sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, spowodowany gwałtownym wzrostem zapotrzebowania na ten sprzęt w medycynie. Obecnie roczna wartość swiatowej produkcji sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, znajdującego się w międzynarodowym obrocie towarowym oceniana jest na ponad 80 mln. dolarów.

Sterylizację radiacyjną prowadzi sie w ponad 160 stacjach wyposażonych w silne źrodła promieniowania gamma Co-60 (od 0,25 do ponad 3 MCi). Znacząca liczba z pośród ponad 800 akceleratorów elektronów działajacych w przemyśle, wykorzystywana jest również w mniejszym lub większym stopniu do celów

sterylizacji medycznej. W związku z pojawieniem sie na rynku nowych , ekonomicznych akceleratorów, których cena w przeliczeniu na kilowat energii w wiązce nie wzrasta, w przeciwieństwie do wzrostu ceny Co-60, obserwuje się dziś tendencje do budowy stacji sterylizacji wyposażonych w akceleratory. Zaletą akceleratorów jest duża szybkość sterylizacji oraz możliwość wyłączenia, gdy nie są one wykorzystywane. Opracowywane są także przemysłowe konwertory, umożliwiające generację przy pomocy akceleratora elektronów strumieni twardego promieniowania X , których przenikliwość jest nawet większa od przenikliwości promieniowania gamma Co-60. Koszt konwertowanego promieniowania X jest jednak narazie wyższy aniżeli promieniowania elektronowego. Wprowadzanie wysokowydajnych, ekonomicznych akceleratorów do produkcji oraz nowych rozwiązań konstrukcyjnych konwertora doprowadzi wkrótce, jak twierdzą specjaliści japońscy, do takiego obniżenia kosztu promieniowania konwertowanego X, iż będzie ono mogło konkurować z promieniowaniem gamma Co-60.

DOBÓR MATERIAŁÓW DO STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

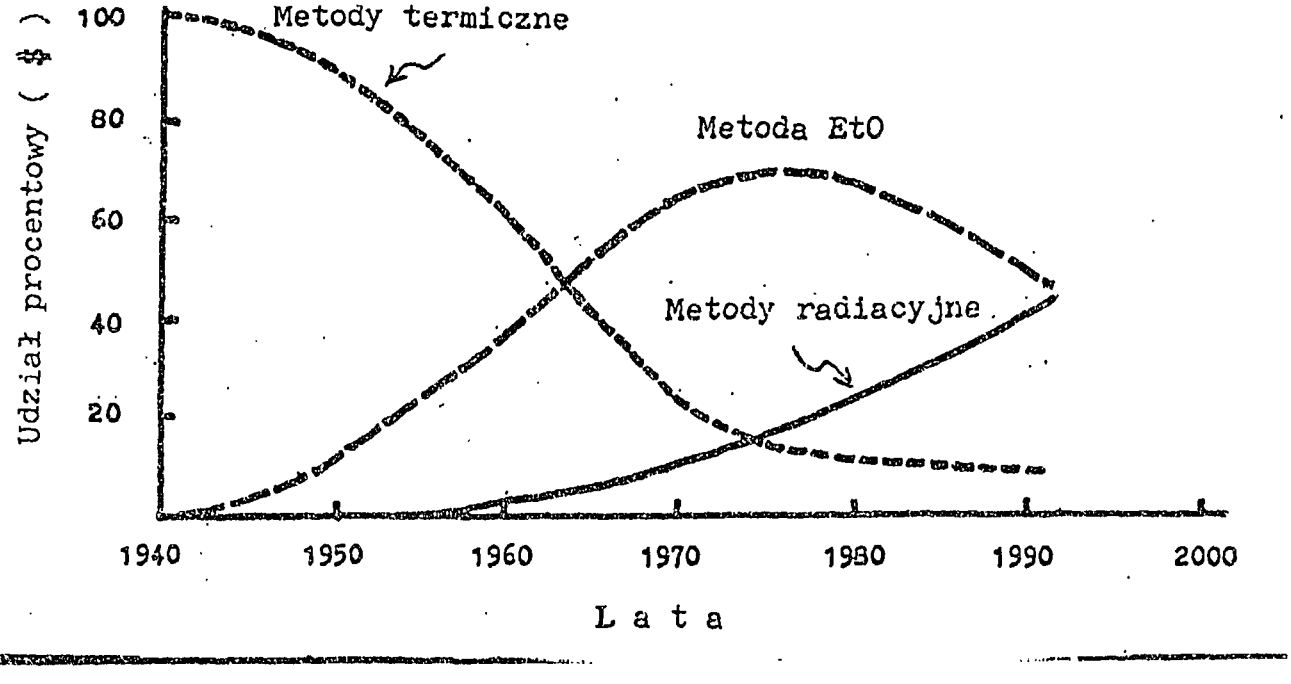
Jak podano wcześniej, sterylizacja radiacyjna wymaga stosowania stosunkowo wysokich dawek promieniowania jonizujacego (średnio ok. 25 kGy), przy których nie wszystkie materiały polimerowe wykorzystywane do produkcji sprzetu medycznego jednokrotnego użytku zachowują dostateczną trwałość, kwalifikujacą je do zastosowań medycznych. Dlatego jest rzeczą ważną, aby producent sprzętu medycznego wiedział, jakie materiały nie powinny być stosowane do wyrobu sprzętu, jeżeli przewiduje się radiacyjną sterylizację wyrobu. Przy obecnym bogactwie tworzyw sztucznych na rynku, jest rzeczą możliwą zamiana mniej odpornego radiacyjnie składnika na inny, bardziej odpowiedni, bez uszczerbku dla technologii, czy też ekonomiki produkcji. Są ponadto dostępne w handlu modyfikowane tworzywa polimerowe, odporne na działanie promieniowania, specjalnie pod tym kątem wytwarzane. Dotyczy to przede wszystkim polipropylenu i polichlorku winylu, które są w szerokim zakresie stosowane do produkcji sprzętu medycznego. Wysokiej klasy modyfikowany granulat polipropylenu odporny radiacyjnie jest wytwarzany w IChTJ w Warszawie. Będzie o nim mowa w jednym z wykładów.

Zamieszczona tablica zawiera zestawienie tworzyw sztucznych najczęściej stosowanych do wyrobu utensyliów medycznych, z podziałem na trzy grupy jakościowe dokonanym z punktu widzenia ich odporności na działanie promieniowania jonizującego. W kolumnie "Produkt" zestawiono wyroby, do których wytwarzania tworzywa te są najczęściej wykorzystywane.

Odporność radiacyjna materiałów polimerowych stosowanych do produkcji sprzętu medycznego

Skala odporności na promieniowanie	Tworzywo	Produkt
Tworzywa najbardziej odporne na promieniowanie, nadające się do pełnej sterylizacji	polistyren, polietylen, kauczuki silikonowe, poliwęglany, tereftalan polietylenowy	pojemniki mikrobiologiczne, szalki Petri`go, endoprotezy, rękawice chirurgiczne, sztuczne wiązadła, opakowania
Tworzywa mniej odporne na promieniownie, nadające się do sterylizacji w ograniczonym zakresie	polichlorek winylu* plastyfikowany*, polipropylen*, kauczuki, poliamidy	cewniki, zbiorniki urulogiczne, strzykawki, bielizna chirurgiczna
Tworzywa nie nadające się do sterylizacji radiacyjnej	pochodne celulozy, politetrafluoroetylen, polimetakrylan metylu	bandaże i inne

*materiały modyfikowane



Zmiany udziałów procentowych metod termicznych, metody EtO oraz metod radiacyjnych w procesie sterylizacji materiałów medycznych na świecie od roku 1940 do 1991 (materiały MAEA w Wiedniu)

AKCELERATORY ELEKTRONÓW DLA POTRZEB STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Zbigniew Zimek

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
Dorodna 16, 03 195 Warszawa

1. WSTĘP

Pierwsze akceleratory cząstek naładowanych powstały ponad 60 lat temu, na początku lat 30-tych. W 1956 r po raz pierwszy wykorzystano akcelerator elektronów do prowadzenia na skalę przemysłową sterylizacji radiacyjnej. Do chwili obecnej wybudowano około 10 000 akceleratorów, które znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach nauki, ochrony zdrowia i przemysłu.

Podstawową zasada akceleracji, niezależna od typu akceleratora, jest odziaływanie pola elektrycznego na ładunek jakim obdarzona jest dana cząstka. Pole elektryczne może być wywołane wprost różnicą potencjałów między dwoma elektrodami a także pośrednio w wyniku zmiany pola magnetycznego. Zasadnicza
różnica między poszczególnymi rodzajami akceleratorów polega na sposobie generowania pola elektrycznego oraz wynikających z tego faktu różnic w budowie sekcji przyśpieszającej.

Akceleratory stosowane w technice radiacyjnej przyśpieszają elektrony w zakresie 0,1 - 12 MeV. Dolna granica wynika ze zbyt małej penetracji obrabianego materiału przez przyśpieszone elektrony. Dla odmiany wyższe energie są limitowane zjawiskiem promieniotwórczosci wzbudzonej. Moc średnia wiązki mieści sie zwykle w przedziale 1 - 150 kW a w odniesieniu do niektórych zastosowań sięgać może nawet 500 kW.

2. AKCELERATORY DLA POTRZEB TECHNIKI RADIACYJNEJ

Burzliwy rozwój techniki akceleratorowej spowodował upowszechnienie wykorzystania akceleratorów w radiacyjnych procesach technologicznych. Budowane obecnie akceleratory charakteryzuje wysoki poziom techniczny oraz przystosowanie do pracy w warunkach przemysłowych. Doskonalenie konstrukcji kolejnych wersji akceleratorów (większa moc, wyższa sprawność, większa niezawodność) to efekt wymagań stawianych przed każdym urządzeniem produkcyjnym. Najogólniej instalacje

pracujące dla chemii i techniki radiacyjnej podzielić można na:
- akceleratory przeznaczone do prowadzenia podstawowych prac naukowych i badań technologicznych,
- instalacje pilotowe,
- akceleratory przemysłowe.

Akceleratory w wymienionych wyżej instalacjach różnią się głównie mocą średnią wiązki (najmniejsza w urządzeniach badawczych i maksymalna w akceleratorach przemysłowych). Akceleratory stosowane do badanń podstawowych charakteryzuje często możliwość przyśpieszania impulsów elektronów o czasie trwania pojedyńczych nanosekund a nawet krótszych, gdy ważny jest ładunek przyśpieszonych elektronów w pojedyńczym impulsie a nie jest istotna moc średnia wiązki przyśpieszanej w tych akceleratorach.

Dość powszechnie oferowane są całe typoszeregi akceleratorów o zunifikowanej konstrukcji i parametrach technicznych umożliwiających optymalny wybór w zależności od zastosowań i wymagań procesu technologicznego. Akceleratory produkuje sie już w seriach kilku a nawet kilkudziesięciu sztuk. Potwierdzona w praktyce zależność wiążąca wzrost mocy średniej wiązki z obniżką kosztów jednostkowych obróbki radiacyjnej doprowadziła do skonstruowania urzadzeń o mocy wiązki przekraczającej 100 kW.

Technika radiacyjna jest dziedziną wykorzystującą promieniowanie jonizujace do wprowadzania pożądanych zmian chemicznych i fizycznych w materiałach poddanych jego działaniu. Niekiedy wykorzystuje się biobójcze właściwości tego promieniowania. Proces przekazywania energii skumulowanej w wiązce elektronów do obiektu poddanego napromienianiu okreslić można mianem obróbki radiacyjnej. Zastosowanie technik radiacyjnych jest uzasadnione wieloma czynnikami. W pierwszym rzędzie obróbka radiacyjna pozwala otrzymać takie produkty, ktorych uzyskanie nie jest możliwe przy pomocy metod tradycyjnych. W wielu przypadkach efektem obróbki radiacyjnej jest poprawa jakości wytwarzanych produktów a także możliwość stosowania prostszych i tańszych materiałów wyjściowych.

Zastosowanie obróbki radiacyjnej oznacza również mniejsza energochłonność procesu. Wykorzystywane urządzenia radiacyjne wymagają z reguły mniejszej powierzchni instalacyjnej przy znacznie większej wydajności. Inne charakterystyczne cechy to dobra powtarzalność, brak przegrzewania obiektu, stosowanie materiałów wrażliwych na temperaturę, mniejsze skutki eklologiczne, możliwość budowy instalacji typu "on line" to inne korzystne cechy obróbki radiacyjnej.

Brak przegrzewania obiektu przy jednoczesnym unieszkodliwianiu skażeń bakteryjnych stworzył możliwość prowadzenia sterylizacji radiacyjnej utensyliów medycznych wyknanych z tworzyw sztucznych o znanym braku

odporności termicznej. Sterylizacja radiacyjna wyrobów medycznych jednorazowego użytku stała się obecnie jedną z kilku powszechnie stosowanych metod wyjaławiania. Jej udział w skali światowej można ocenić na ok 60%, z czego ok 10% przypada na instalacje wyposażone w akceleratory elektronów. Postęp w zakresie przystosowania akceleratorów do warunków przemysłowych jaki dokonał się w minonych latach uczynił te urządzenia w pełni konkurencyjnymi w stosunku do bardziej rozpowszechnionych instalacji wyposażonych w zródła izotopowe. Do chwili obecnej uruchomiono ponad 30 instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów o łącznej mocy bliskiej 2 MW. Wraz z opanowaniem technologii konwersji intensywnych strumieni elektronów przyśpieszanych w akceleratorach na promieniowanie hamowania, osiągnięto możliwość penetracji głębszych warstw materiału, podobnie jak ma to miejsce w przypadku stosowania promieniowania gamma.

TABELA 1. Zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertery wiązka elektronów - promieniowanie hamowania oraz zródła gamma (+ zaleta, - wada, 0 bez preferencji)

Parametr	e	X	gamma
Przystosowanie do produktu	+	+	-
Krótki czas ekspozycji	+	-	-
Szybka zmiana rodzaju produktu	+	+	-
Łatwość zmian parametrów napromieniania	+	+	-
Wykorzystanie promieniowania	+	+	-
Wysoka wydajność procesu	+	-	-
Prostota transportera	+	+	-
Jednorodność dawki	-	0	+
Zatwierdzanie procesu	0	-	+
Kontrola procesu	+	-	+
Doświadczenie eksploatacyjne	+	-	+
Prace serwisowe	-	-	+
Koszty inwestycyjne	-	-	+
Koszty jednostkowe	+	-	-
Bezpieczeństwo radiacyjne	+	+	-
Licencjonowanie instalacji	+	+	-
Dostepność w przyszłości	+	+	-

Do zasadniczych zalet akceleratorów stosowanych dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej zaliczyć należy:
- dużą intensywność strumienia elektronów, dajacą możliwość ograniczenia

czasu ekspozycji, co zmniejsza efekty degradacji materiałów,
- określony zasięg elektronów pozwala optymalizować stopień wykorzystania wiązki,
- mała strefa napromieniania pozwala na łatwą zmianę sterylizowanego produktu,
- łatwość zmiany parametrów akceleratora pozwala na przystosowanie warunków napromieniania do określonego produktu,
- duża moc wiązki przy założonej energii elektronów,
- możliwość wyłączenia urządzenia.

W tabeli 1 przedstwaiono zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertery wiązka elektronów - promieniowanie hamowania oraz źródła gamma.

Jak widać z powyższego zestawienia sterylizacja radiacyjna wykonywana przy użyciu akceleratorów jest zdecydowanie najbardziej korzystnym sposobem. Nie tylko względy finansowe (najniższy koszt jednostkowy) składają się na korzystne perspektywy rozwoju tej techniki w przyszłości.

3. AKCELERATOROWE INSTALACJE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

W chwili obecnej działa na świecie wiele firm produkujących akceleratory elektronów a w tym akceleratory przydatne do prowadzenia sterylizacji radiacyjnej. W Tabeli 2 wymieniono najważniejsze z nich.

TABELA 2. Akceleratory elektronów dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej

Symbol	energia	moc w.	rodzaj akc.	producent, kraj
CIRCE III	10 MeV	20 kW	liniowy w.cz.	CGR-MeV, Francja
AECL I-10/1	10 MeV	1 kW	liniowy w.cz.	AECL, Kanada
IMPELA	10 MeV	50 kW	liniowy w.cz.	AECL, Kanada
LINTEC 1020	8-12 MeV	20-40 kW	liniowy w.cz.	Tech. Sys. L., W.B.
UELW	5-10 MeV	15-30 kW	liniowy w.cz.	NIIEFA, Rosja
ELEKTRONIKA	10 MeV	10 kW	liniowy w.cz.	NPO Torij, Rosja
EB10	10 MeV	30 kW	liniowy w.cz.	Scanditronix,Szwecja
Pilot 1	10 MeV	1 kW	liniowy w.cz.	IPJ, Polska
TB 10/10	10 MeV	10 kW	liniowy w.cz.	Titan Beta, USA
5/200	5 MeV	200 kW	kaskadowy	Dynamitron , USA
EPS-5	5 MeV	150 kW	kaskadowy	NHV, Japonia
RODOTRON	10 Mev	100 kW	rezonansowy	IBA, Belgia

Jak wynika z Tabeli 2 najbardziej rozpowszechnione są akceleratory liniowe w.cz. o energii elektronów 10 MeV. Są to jednak urządzenia stosunkowo drogie zarówno pod względem inwestycyjnym jak i w poźniejszej eksploatacji. Do zalet zaliczyć należy obok odpowiednio wysokiej energii elektronów, zwartą budowę a także stosunkowo dużą moc wiązki jaką można obecnie osiągnać. Urządzenia kaskadowe mimo dużej mocy wiązki i taniej eksploatacji posiadają ograniczoną do 5 MeV energię elektronów.

Nowym rozwiązaniem wchodzacym dopiero do praktyki produkcyjnej są akceleratory typu RODOTRON. Łączą one wiele korzystnych cech takich jak: wysoka energia elektronów, duża moc wiązki, wysoka sprawność, stosunkowo tania eksploatacja i jeśli potwierdzone zostaną ich parametry w warunkach pracy przemysłowej, to można oczekiwać znacznego upowszechnienia akceleratorów tego typu.

System transportu stosowany w trakcie procesu sterylizacji radiacyjnej należy do bardziej istotnych urzadzeń całej instalacji. Wykorzystuje się wiele różnorodnych rozwiazań opartych o transportery taśmowe, rolkowe i łańcuchowe o układzie otwartym lub zamknietym. Stosowany jest napęd elektryczny, hydrauliczny oraz układy wolnospadowe. W strefe napromieniania transportery wprowadzane są poprzez labirynt. Niekiedy stosuje się dwa niezależne układy labiryntowe dla transporterów podającego i odbierającego. Obecnie czesto wprowadzane sa transportery podwieszone o korzystnych parametrach eksploatacyjnych. Cechą charakterystyczną wszystkich systemów transportowych jest ścisła kontrola predkości całego lub części układu transportowego. Zwykle predkość transpertera w procesie sterylizacji radiacyjnej mieści się w przedziale 0,1- 10 m/min i zależy w pierwszym rzędzie od mocy wiązki oraz dawki.

Uruchomiona w IChTJ w 1993 Stacja Sterylizacji Radiacyjnej jest przygotowana do masowej obróbki radiacyjnej sprzętu medycznego jednorazowego użytku. Stacja powstała w oparciu o fundusze rządowe (zamówienie rządowe) a także środki instytutowe przeznaczone na ten cel. W stacji zainstalowano akcelerator typu Elektronika o energii elektronów 10 MeV i mocy wiązki 10 kW. Stacja jest typowym przykładem instalacji przeznaczonej do prowadzenia procesu sterylizacji radiacyjnej. Stacja zaprojektowana została zgodnie z wymaganiami procesu. Do istotnych zaleceń należy rozdzielenie strefy składowania napromienionych i nienapromienionych opakowań ze sprzętem medycznym jednorazowego użytku.

4. PODSUMOWANIE

Sterylizacja radiacyjna prowadzona przy wykorzystaniu akceleratorów elektronów wymaga znacznych nakładów inwestycyjnych. Istotną konsekwencją tego faktu są malejące w sposób znaczący koszty jednostkowe w warunkach intensywnej eksploatacji urzadzeń. Koszty jednostkowe tak prowadzonej sterylizacji radiacyjnej sa konkurencyjne w stosunku do innych metod wyjaławiania.

Wydajność procesu sterylizacji osiąga wielkość 1000 - 3000 m^3 w skali jednego roku w przeliczeniu na 1 kW mocy wiązki. Dla instalacji o mocy 100 kW roczna zdolność produkcyjna może więc osiągnąć wielkość 300 000 m^3. Przyjmując dla strzykawek jednorazowego użytku o pojemności 1 - 20 ml gęstość upakowania 2000 - 20 000 /m^3 oznacza to mozliwość sterylizacji w ciagu roku 600 - 6000 mln sztuk strzykawek przy wykorzystaniu jednej instalacji radiacyjnej co najlepiej świadczy o ogromnych możliwościach tej metody.

Jednocześnie z rozwojem techniki akceleratorowej umożliwiajacym budowę dużych jednostek przemysłowych pojawiły się tendencje do skonstruowania jednostek małych, odpowiednio tanich, dających możliwość zainstalowania akceleratorów bezpośrednio w szpitalach. Propozycje takich rozwiazań o energii elektronów nie przekraczajacej 3 MeV i mocy do 1 kW są obecnie oferowane przez
niektóre firmy akceleratorowe a stopień atrakcyjnosci takich konstrukcji określi kierunki rozwoju tej dziedziny w najbliższych latach.

Zastosowanie izotopowych urządzeń radiacyjnych w sterylizacji

dr inż. W.Bogus

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej
93-590 Łódź, Wróblewskiego 15

W procesie sterylizacji radiacyjnej używa się jako źródeł promieniowania jonizującego akceleratorów i izotopów promieniotwórczych. Obecnie ponad 90% przemysłowych izotopowych sterylizatorów wykorzystuje promieniotwórczy izotop kobaltu Co-60.

Izotop ten wysyła promieniowanie γ o średniej energii kwantu 1.25 MeV i ma okres półrozpadu 5,27 lata. Urządzenia izotopowe stosowane są tam, gdzie niezbędna jest duża przenikliwość promieniowania, a więc w przypadku dużej gęstości materiału np. części metalowe, opakowania szklane lub metalowe itp. oraz wtedy, gdy przedmiot sterylizowany ma duże rozmiary np. opakowania zbiorcze, palety.

Przemysłowe izotopowe sterylizatory składają się z:
- zestawu źródeł ` 500- 5000 tys. Ci Co-60
- pojemnika (przeważnie basen wodny 6 m)
- komory radiacyjnej
- osłon biologicznych (2-2.5 m betonu)
- systemu transportu materiału.

MAEA stosuje nastepującą klasyfikację izotopowych urządzeń radiacyjnych:
1 typ - samoosłonne - niewielkie urządzenia laboratoryjne typu bomba kobaltowa
2 typ - osłonięta komora radiacyjna z "suchym" przechowaniem źródeł.
3 typ - basen wodny z umieszczonym na dnie zestawem źródeł. Materiał opuszczany jest w hermetycznych pojemnikach w pobliżu źródeł.
4 typ - komora radiacyjna z osłonami i "mokre" (pod wodą) przechowanie źródeł w położeniu spoczynkowym.

Wśród urządzeń przemysłowych najbardziej rozpowszechniony jest typ 4.

Zestaw źródeł wyprowadzony jest machanicznie spod wody lub innego miejsca przechowania w położenie pracy, w komorę radiacyjną. Materiał napromieniany wprowadzany jest przez labirynt w pole promieniowania, tam przebywa określony okres czasu przesuwając się wokół źródeł. Czas ten jest jedynym kontrolowanym parametrem procesu. Dla zapewnienia możliwie jednorodnego rozkładu dawki w materiale ruch jego wewnątrz komory jest dosyć skomplikowany (obrót, zmiana poziomu, wielokrotne okrążanie źródeł).

Koszty napromienienia w tych urządzeniach zależą od wielu parametrów tj. żądana dawka, gęstość upakowania, skala produkcji, sprawność urządzenia, warunki specjalne np. temperatura, rodzaj opakowania itp. Według opracowania firmy Nordion International z Kanady dla dawki 0.015 Mrad koszt

napromieniania 1 tony materiału o gęstości 0.4 cm^3 waha się od 15 do 23 $. Oczywiście dla dawki większej 2.5 Mrad, najczęściej stosowanej w sterylizacji sprzętu medycznego będą one wynosiły ~124 $. Załączona tabela pokazuje sposób obliczania kosztów napromieniania.

W Polsce w MITR Politechniki Łódzkiej działa komora radiacyjna (rys1) o aktywności 20 kCi z możliwością jej zwiększenia do 100 kCi. Jest to typ urządzenia z suchym (pojemnik pod ziemią) przechowywaniem źródeł. Komora ma wymiar 4 x 3.5 x 2.2 m. Materiał jest wprowadzany ręcznie. Przy obecnej małej aktywności źródeł jesteśmy w stanie napromieniać 15-75 ton/rok w zależności od żądanej dawki i gęstości materiału.

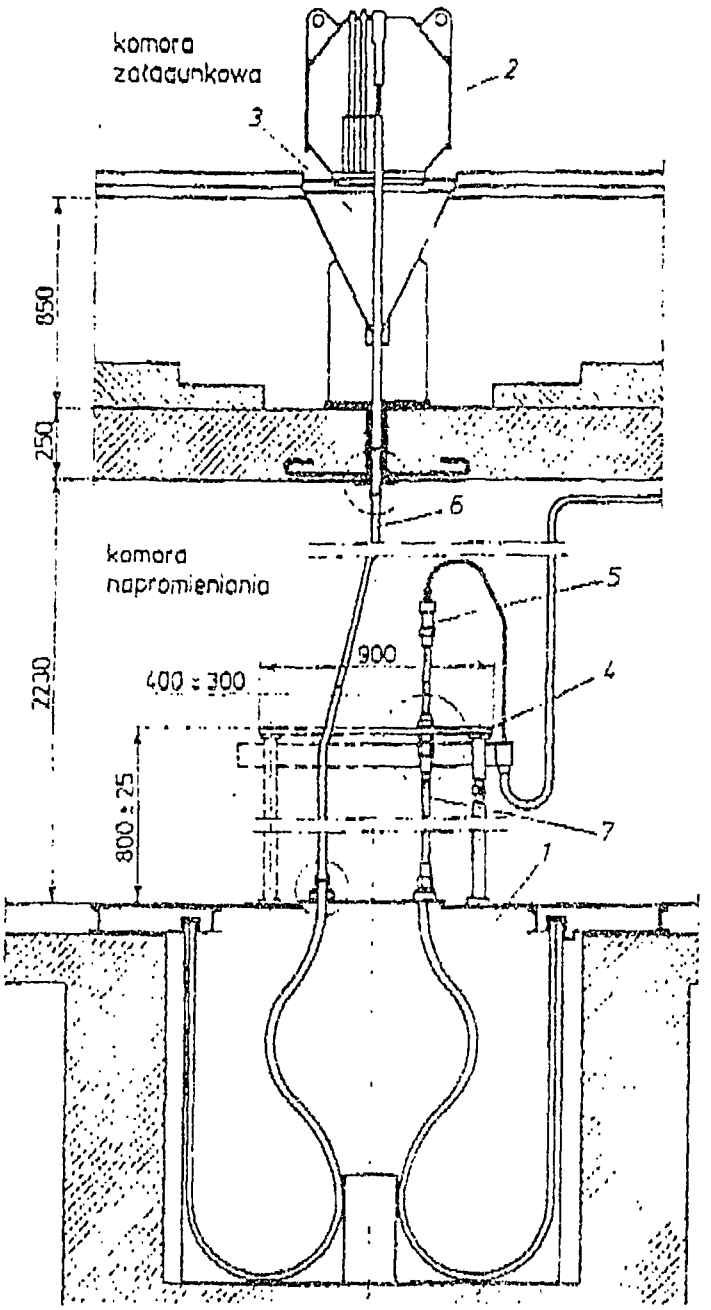
Mamy nadzieję, że w najbliższych latach uda się zwiększyć aktywność do 100 kCi i wyposażyć istniejącą halę technologiczną w transporter.

Tabela 1.

ESTIMATE OF GAMMA PROCESSING COST FOR A PALLET CARRIER IRRADIATOR ($US)

A.	INPUT VARIABLES				
1.	Cobalt	$1.46 per Curie			
2.	Replenishment cobalt	$1.46 per Curie			
3.	Irradiator Efficiency	25%			
4.	Annual Operating Hours	8,000 hours			
5.	Minimum Dose	0.015 MRad			
6.	Throughput	60,000,000 kg/year			
7.	Container rental charge	$2,000			
8.	Number of product handlers	6			
9.	Cobalt required	84,150 Curies			
10.	Replenishment cobalt required	10,350 Curies			
11.	Product Density	0.4 g/cc			
B.	CAPITAL ITEMS				
12.	Irradiator				$1,700,000
13.	Tote boxes	0 Totes			$0
14.	Auxiliary equipment				$250,000
15.	Warehouse conveyors	0 Feet			$0
16.	Other				$170,000
17.	Cobalt 60 requirements in curies		84,150		
18.	Cobalt 60 costs	84,150	@	$1.46	$122,859
19.	Container rental	1 containers	X	$2,000	$2,000
20.	Land (1-1.5 acres)				$0
21.	Radiation Shield				$850,000
22.	Warehouse				
23.	Shipping				$50,000
24.	Start-up cost				$45,000
25.	TOTAL CAPITAL				$3,189,859
C.	OPERATING ITEMS				
26.	Salary - Management				$60,000
	- RSO				$46,000
	- Operators	4 operators	@	$25,000	$100,000
	- Product handlers	6 handlers	@	$20,000	$120,000
27.	Utilities and Communications				$35,000
28.	Maintenance and Repairs				$45,000
29.	Taxes and Insurance				$25,000
30.	Operational Supplies				$75,000
31.	Administration				$45,000
32.	Cobalt 60 replenishment	10,350 Ci		$1.46	$15,112
33.	TOTAL OPERATING COSTS				$566,112
D.	PROCESSING COSTS				
34.	Cost of Money	@ 10%			$318,986
35.	Depreciation of capital				$263,891
36.	Operating costs				$566,112
37.	TOTAL PROCESSING COSTS				$1,148,988
38.	UNIT PROCESSING COST	$19.15	per tonne		$0.0191 per kg.

Rys. 1. Przekrój pionowy komory radiacyjnej MITR
1. Zbiornik główny, 2. pojemnik transportowo-załadowczy, 3. osłona, 4. stolik roboczy, 5. głowica elektromagnetyczna utrzymująca źródło w położeniu roboczym, 6. rura załadowcza, 7. rura transportowa



ZASADY DOPUSZCZENIA WYROBÓW STERYLIZOWANYCH RADIACYJNIE DO STOSOWANIA W MEDYCYNIE

Teresa Achmatowicz

Zakład Materiałów Medycznych Instytutu Leków

W Polsce dopuszczanie wyrobów o przeznaczeniu medycznym do stosowania w otwartej i zamkniętej służbie zdrowia przeprowadza się zgodnie z ustawą z 10 października 1991 roku /Dziennik Ustaw nr 105, poz.452 /oraz z późniejszymi rozporządzeniami.

Instytut Leków jest jednostką upoważnioną do przeprowadzania badań i wystawiania stosownej oceny, na podstawie której wydawane jest Świadectwo Dopuszczenia do Obrotu, lub po przeprowadzonych dodatkowo badaniach klinicznych w wytypowanych ośrodkach i zatwierdzeniu przez Komisję Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych dokonywany jest wpis do rejestru Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej. Dokumenty te upoważniają producentów lub importerów do dystrybucji środka farmaceutycznego lub materiału medycznego w sieci hurtowni farmaceutycznych i w aptekach.

Zasady dopuszczania wyrobów medycznych są określane w postaci różnych przepisów, wśród których należy wymienić przede wszystkim farmakopee i normy. W Farmakopei Polskiej IV znalazły się monografie wyrobów sanitarnych, jak wata i gaza, a w Farmakopei Polskiej V, na wzór Farmakopei Europejskiej, Brytyjskiej i USP opisana została metoda sterylizacji radiacyjnej, niestety w bardzo okrojonej postaci. W najbliższym czasie w kolejnym tomie Farmakopei Polskiej V znajdą się monografie dotyczące wymagań i metod badań produkowanych w Polsce i najczęściej stosowanych surowców polimerowych w produkcji sprzętu medycznego. W wymienionych farmakopeach opisane są m.i. metody analityczne, badania biologiczne takie jak toksyczności komórkowej, jałowości, nieobecności ciał gorączkotwórczych, drażnienia itp., które powinny być przeprowadzane przy ocenie zarówno leków jak i wyrobów medycznych. Przy czym zakres wykonywanych badań zależy od rodzaju materiału i jego przeznaczeniu. a w BP i USP dodatkowo - szeroko pojęte materiały opatrunkowe, nici chirurgiczne,

plastry,itp.

Natomiast w standardach rangi państwowej lub międzynarodowej są opisane metody badań i podane wymagania dla konkretnych wyrobów, łącznie z opakowaniem i obowiązującą treścią etykiety. Międzynarodowa organizacja normalizacyjna, w skrócie ISO, wydaje liczne dokumenty, będące w zasadzie zaleceniami, a nie normami prawnymi. Wśród dokumentów tej organizacji jest zbiór przepisów, regulujacych sterylizację radiacyjną [norma AAMI/ISO 11137 (R/2-94)] głównie w zakresie walidacji procesu wyjaławiania i rutynowej kontroli. W załączniku nr 1 tej normy jest zamieszczony wykaz polimerów odpornych na działanie promieniowania jonizującego oraz wykaz związków podnoszących tę stabilność. Trzeba jednak pamiętać, że nie każdy zastosowany dodatek będzie biozgodny, zwłaszcza, że są to głównie przeciwutleniacze niejednokrotnie aromatyczne.

Podstawowym i jedynym kryterium oceny sprzętu medycznego jest jego dobra jakość, zgodna z wymaganiami stawianymi wyrobom o konkretnym przeznaczeniu. Producenci, zgłaszający wyroby medyczne do badań, mają obowiązek dostarczyć m.i. deklarację surowcową, informację o sposobie pakowania, podać normę, jakiej wyrób odpowiada oraz szczegółowe informacje o przeprowadzonej sterylizacji. Dane te są wykorzystane przy ustalaniu programu badań. W programie tym są następujące badania: biologiczne, toksykologiczne, chemiczne, morfologiczne, fizyczne i mechaniczne.

Zakres badań zależy od czasu i rodzaju kontaktu wyrobu z pacjentem. W zależności od czasu kontaktu rozróżnia się trzy grupy wyrobów:

- krótkotrwale do 24 h
- przedłużenie do 30 dni
- długotrwale powyżej 30 dni.

Zależnie od rodzaju kontaktu wyroby dzieli sie na:

1/ nie mające kontaktu, np. worki na mocz

2/ kontaktujące się powierzchniowo ze skórą, np. elektrody, bandaże, taśmy mocujące, monitory różnego typu

3/ kontaktujace się ze śluzówką, np. soczewki kontaktowe, cewniki urologiczne, wzierniki ginekologiczne, sondy jelitowe itp.

4/ kontaktujące się z uszkodzoną tkanką zewnętrzną, np. opatrunki pooparzeniowe, na ropiejące i trudno gojące się rany

5/ wyroby stosowane zewnętrznie, mające kontakt:

- pośredni z krwiobiegiem, np. zestawy do podawania dożylnego krwi i różnego rodzaju płynów
- bezpośredni z tkankami, np. laparoskopy, artroskopy, układy do drenażu, cementy dentystyczne itp.
- bezpośredni z krwią, np. katetery dożylne, niektóre elektrody, oksygenatory, linie zewnętrzne krwi doprowadzające krew do dializatora i następnie doprowadzajace ponownie do pacjenta, hemoadsorbenty i immunoadsorbenty

6/ implanty kontaktujące się z:

- tkankami, kośćmi lub dentyną, np. gwoździe, płytki, szpilki ortopedyczne, cementy kostne, stymulatory, sztuczne ścięgna, sztuczna krtań, podwiązki nici,
- krwią, np elektrody, sztuczne zastawki serca, protezy naczyniowe, sztuczne przetoki tętniczo-żylne itp.

Badania chemiczne i fizykomechaniczne są prowadzone dla wszystkich wyrobów medycznych. W tabeli zaczerpniętej z normy ISO/DIS 10993-1 przedstawiony jest program badań wyrobów zależnie od ich przeznaczenia. Każdy wyrób jest traktowany indywidualnie i w zależności od użytych surowców i półproduktów, sposobu produkcji, sterylizacji, przeznaczenia i innych czynników - ustala sie program badań.

Przy wyborze metody sterylizacji producent powinien uwzględnić wrażliwość materiału na czynnik sterylizujący, tj. ciepłoczułość, zdolność absorbowania tlenku etylenu wrażliwość radiacyjną itp. Nie można sterylizować termicznie sprzętu wykonanego z materiałów polimerowych, ponieważ większość z nich nie wytrzymuje temperatury sterylizacji i ulega deformacjom. Sterylizacja gazowa sprzętu, w skład którego wchodzą elastomery np. poliuretanowe, wymagają długotrwałego wietrzenia, ponieważ dopuszczalna pozostałość tlenku etylenu, w zależności od przeznaczenia wyrobu,jest na poziomie kilku - kilkunastu ppm.

Sprzęt medyczny,jak kaniule do długotrwałych wlewów dożylnych lub przyrządy do kateteryzacji żył, wykonany z policzterofluoroetylenu, tworzywa uznawanego za jedno z lepszych, nie może być sterylizowany radiacyjnie z powodu braku odporności radiacyjnej. Promieniowanie jonizujące niszczy strukturę makrocząsteczki i powoduje pełną utratę właściwości wytrzymałościowych. Innym przykładem może być plastyfikowany polichlorek winylu, powszechnie stosowany do produkcji zestawów do przetoczeń,

cewników itp. wyrobów. W wyniku radiolizy tego materiału następuje oderwanie cząsteczki chlorowodoru, która następnie,już poza polem promieniowamia jonizującego, inicjuje łańcuch reakcji postępującej degradacji. Aby temu zapobiec producenci dodają różnorodnych stabilizatorów mających pochłaniać wytwarzany chlorowodór i hamować proces degradacji. Najbardziej popularnymi stabilizatorami są związki cynoorganiczne. Niestety przepisy farmakopealne ograniczają stosowanie tych związków do produkcji wyrobów kontaktujących się z krwią. Są jednak firmy np. które produkują plastyfikat pcw, odporny radiacyjnie.

Polipropylen - surowiec szeroko stosowany do produkcji strzykawek - pod wpływem promieniowania jonizującego ulega również degradacji, ale zastosowanie odpowiednich warunków sterylizacji o wysokiej mocy dawki, głównie promieniowania elektronowego oraz zastosowanie oligomerów lub innych dodatków, może ograniczyć ten proces. Instytut Chemii i Techniki Jądrowej opracował taki polipropylen - przeszedł on długotrwałe badania z pozytywnym rezultatem. Został dopuszczony do produkcji strzykawek , które uzyskały również dobrą opinię Instytutu Leków i użytkowników.

Wyroby medyczne, sterylizowane radiacyjnie, muszą przejść **takie same badania jak sprzęt sterylizowany gazowo** z wyjątkiem oznaczania pozostałości tlenku etylenu, ale rozszerzone o badania parametrów najbardziej wrażliwych na działanie promieniowania.

W przypadku polipropylenu byłoby to badanie właściwości wytrzymałościowych w całym okresie odpowiedzialności producenta, a w przypadku dopuszczenia wyrobów z plastyfikatu polichlorku winylu - o badania krwiozgodności w deklarowanym okresie odpowiedzialności.

Tak więc sprzęt medyczny sterylizowany radiacyjnie przed wydaniem orzeczenia o jego stosowaniu musi mieć dopuszczone surowce, zgodnie z kryterium oceny podanej w odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej dla surowców, z których jest wykonany, a następnie musi być zbadany w postaci końcowej, już po sterylizacji. Przeprowadza się nastepujące badania :

- migracja związków niskocząsteczkowych do układów modelowych /woda, roztwór wodnoetanolowy, heksan, olej sezamowy, płyny fizjologiczne itp./
- rozpuszczalność w wybranych rozpuszczalnikach
- powstawanie w wyniku degradacji nowych związków /TLC/
- krwiozgodność

- toksyczność komórkowa
- działanie drażniące
- właściwości fizykomechaniczne
- jałowość
- brak ciał gorączkotwórczych
- inne, specyficzne dla danego zastosowania.

Badania gotowego wyrobu przeprowadza się w całym przewidywanym okresie odpowiedzialności producenta. Podobnie jak sprzęt, badaniom podlegają opakowania, które muszą być dodatkowo badane na przenikanie wybranych szczepów bakterii **w całym okresie odpowiedzialności producenta, przepuszczalności czynnika sterylizującego i odporności w kontakcie z nim.**

Rada Wspólnot Europejskich w dyrektywie 93/42/EEC z 14 czerwca 1993 roku podaje następujące wymagania dotyczące sprzętu medycznego "Sprzęt musi być wyprodukowany w sposób właściwy i osiągać parametry deklarowane przez producenta a także odpowiednio **opakowany** ....."i dalej ...."sprzęt musi być zaprojektowany , wyprodukowany i **opakowany** w sposób zabezpieczający przed czynnikami skażającymi i być bezpieczny dla użytkownika - musi być **pakowany** w opakowania jednorazowego użycia; zgodnie z odpowiednimi procedurami i zapewniać jego sterylność w chwili wprowadzania do obrotu i utrzymywanie sterylności w określonych warunkach transportu i składowania, dopóki opakowanie ochronne nie zostanie uszkodzone lub otwarte". **System pakowania** musi być właściwy dla określonej metody sterylizacji podanej przez producenta. **Pakowanie** i oznakowanie sprzętu musi wyróżniać go spośród identycznych lub podobnych produktów zarówno w stanie jałowym jak i niejałowym".

Tyle dyrektywy Rady Wspólnot Europejskich. Niezależnie od tego w Polsce obowiązuje wspomniana Ustawa z dnia 10 października 1991r. "O środkach farmaceutycznych, materiałach medycznych, aptekach, hurtowniach i nadzorze farmaceutycznym /Dz. Ustaw nr 105 poz. 452/", która w rozdziale 1, art.2, pkt 2 stanowi "W rozumieniu ustawy materiałami medycznymi są: opakowania bezpośrednie środków farmaceutycznych i materiałów medycznych". Inne rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (np. Rozp. z dnia 15.12.93, Dz. Ustaw nr 6 z dnia 17.01.94) również uwzględniają wymagania dotyczące opakowań. Tak więc opakownia zarówno do leków jak, i sprzętu medycznego, stanowią z nimi integralną całość i podlegają równie

wnikliwym badaniom.

Prosty sprzęt medyczny pakowany jest głównie w papier laminowany folią polimerową, w torebki foliowo - papierowe w tzw. "blister pack", opakowania z polietylenu lub, w przypadku kosztownego sprzętu o skomplikowanej konstrukcji, w głęboko tłoczone foremki poliestrowe z wkładką z ekspandowanego polistyrenu a następnie w tekturowe pudełka.

Opakowania przeznaczone do przechowywania i transportu środków leczniczych lub sprzętu medycznego muszą spełniać określone wymagania, które są regulowane odpowiednimi przepisami.

Polietylen produkt katalitycznej polimeryzacji gazowego etylenu występuje w dwu podstawowych typach:

- **polietylen wysokociśnieniowy LDPE**, czyli polietylen o niskiej gęstości, otrzymywany przy ciśnieniu od 100 do 300 MPa i w temperaturze do 300°C w obecności tlenu jako katalizatora. Ten typ polimeru odznacza się dużą czystością, ale ma słabe właściwości użytkowe, jego temperatura mięknięcia wynosi zaledwie 80°C. Ten rodzaj polietylenu stosowany jest głównie do produkcji opakowań dla leków doustnych, ocznych, płynów infuzyjnych i innych - od których nie wymaga się zbytniej wytrzymałości.
- **polietylen niskociśnieniowy HDPE**, czyli wysokiej gęstości otrzymywany jest przy stosowaniu ciśnienia nieco powyżej atmosferycznego w temp. 50 - 80°C w obecności katalizatorów metaloorganicznych. Polietylen HDPE charakteryzuje dobra barierowość, jest sztywny i odporny na chemikalia i podwyższoną temperaturę, podczas gdy polietylen LDPE jest miękki, giętki i ma lepszą przezierność. Wymienione tu cechy, są bardzo istotne dla materiałów opakowaniowych.

Oba typy polimeru nadają się na opakowania wyrobów, które będą wyjaławiane metodą radiacyjną. W przypadku wyjaławiania **tlenkiem etylenu** mogą być stosowane jako opakowanie bezpośrednie **pod warunkiem pozostawienia dostępu dla gazu** np. w postaci "okienka" osłoniętego papierem. Oba rodzaje polietylenów nie nadają się na opakowania wyrobów wyjaławianych termicznie.

Polipropylen podobnie jak polietylen HDPE, jest otrzymywany w obecności katalizatorów. Polimer ten znajduje zastosowanie do opakowań dla leków doustnych i płynów infuzyjnych / opakowań produkowanych w systemie "bottle pack"/ oraz dużego asortymentu sprzętu medycznego. **Opakowania z polipropylenu nie powinny być**

wyjaławiane radiacyjnie i termicznie. Wyjaławianie tlenkiem etylenu w komorach gazowych, wymaga pozostawienie dostępu gazu do wyrobu.

Polichlorek winylu otrzymywany jest w reakcji polimeryzacji emulsyjnej lub perełkowej /suspensyjnej/ z gazowego chlorku winylu.

Wyroby w opakowaniach z polichlorku winylu nie mogą być wyjaławiane radiacyjnie. Można je wyjaławiać tlenkiem etylenu, wymaga to stosowania **kwarantanny**, w celu pozbycia się łatwo absorbującego się w tworzywie gazu wyjaławiającego.

Poliamidy - związki wielkocząsteczkowe otrzymane na drodze polikondensacji aminokwasów lub laktamów oraz produktów polikondensacji kwasów dikarboksylowych z diaminami. Elastyczne i przezroczyste folie znalazły zastosowanie jako opakowania bezpośrednie względnie do laminowania papieru przeznaczonego do pakowania leków.

Stosowanie opakowań papierowych laminowanych folią poliamidową nie ogranicza wyboru środka wyjaławiającego.

Poliestry otrzymywane w reakcji polikondensacji kwasu tereftalowego i glikolu etylenowego. Wadą tego tworzywa jest stosunkowo znaczna kruchość jednak bez porównania mniejsza niż szkła. **Opakowania z poliestrów mogą służyć do wyrobów przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej i termicznej.** W przypadku **sterylizacji tlenkiem etylenu** należy pozostawić **dostęp dla czynnika sterylizującego.**

Wybór właściwego opakowania dla leku lub sprzętu medycznego jest zagadnieniem bardzo istotnym dla przemysłu. Dopóki jedynym materiałem opakowaniowym było szkło lub papier, decydował stan skupienia pakowanego preparatu. Obecnie, kiedy technolog ma do dyspozycji tak wielką różnorodność materiałów głównie polimerowych, istotnym zagadnieniem staje się zgodność specyfiku z materiałem opakowaniowym i dobór właściwego opakowania dla określonego czynnika sterylizującego

Wprowadzenie sprzętu jednorazowego użytku miało na celu wykluczenie ponownego użycia wyrobu. W trudnej sytuacji naszej służby zdrowia Instytut Leków często spotyka się z pytaniem, czy przeterminowane wyroby medyczne mogą być resterylizowane. Odpowiedź jest jedna - nie powinny, ponieważ tworzywo starzeje się, a czynnik sterylizujący może dodatkowo pogorszyć jego jakość. W żadnym wypadku nie można resterylizować tlenkiem etylenu /np. w przypadku uszkodzenia opakowania/ sprzętu, który uprzednio był sterylizowany radiacyjnie. Istnieje bowiem obawa, że powstały produkt radiolizy - chlorowodór - będzie reagował z tlenkiem etylenu i może

powstać silnie toksyczna chlohydryna etylenu; aby temu zapobiec nie dopuszcza się powtórnej sterylizacji.

Wykaz niemodyfikowanych tworzyw odpornych na promieniowanie jonizujące wybranych z AAMI/ISO 11137, stosowanych w produkcji sprzętu medycznego:

- kopolimery akrylonitrylu z butadienem i styrenem
- polistyren
- kopolimer akrylonitrylu ze styrenem
- polietyleny niskiej, wysokiej i ultrawysokiej gęstości
- poliamidy
- poliuretany
- poliestry
- wulkanizaty kauczuku naturalnego
- silikony

Tabela 1

Rodzaj kontaktu		Czas kontaktu	Toksyczność komórkowa	Działanie ... drażniące	Działanie uczulające	O Ostra toks. systemowa	Toksycz.sub-chroniczna	Genotok-syczność	Wszczepianie	Krwiozgodność	Toksyczność chroniczna	Karcinogenność
Powierzchniowy	Skóra	A	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		B	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
	Śluzówka	A	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		B	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		C	x	x	x	-	x	x	-	-	-	-
	Tkanka uszkodzona	A	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		B	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		C	x	x	y	-	x	x	-	-	-	-
Zewnętrzny	Pośrednio z krwiobiegiem	A	x	x	x	-	-	-	-	x	-	-
		B	x	x	x	-	-	-	-	x	-	-
		C	x	-	x	x	x	x	-	x	x	x
	Tkanka, kość dentyna	A	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		B	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-
		C	x	-	x	-	-	x	x	-	-	x
	Krew	A	x	x	x	x	-	-	-	x	-	-
		B	x	x	x	x	-	x	-	x	-	-
		C	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
Implanty	Kość/ tkanka	A	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
		B	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-
		C	x	-	-	-	-	-	-	-	x	x
	Krew	A	x	x	x	x	-	-	x	x	-	-
		B	x	x	x	x	-	x	x	x	-	-
		C	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

A - kontakt do 24 godzin, B - kontakt do 30 dni, C - kontakt stały.

98

Tabela 2

Podział tworzyw na grupy wg odporności na promieniowanie (AAMI/ISO 11137)

doskonała	dobra	słaba
polistyren	polichlorek winylu	polipropylen
polietyleny	polichlorek winylu/polioctan winylu	fluoropolimery
poliamidy	polichlorek winylidenu	celuloza i jej estry
poliestry	kopolimer akrylonitrylu ze styrenem	poliacetale
poliuretany	poliwęglany	pochodne akrylowe
polisulfony	poliestry	
poliimidy	wulkanizaty kauczukowe	
	żywice fenolowe	
	żywice epksydowe	
	silikony	

NEXT PAGE(S) left BLANK.

MATERIAŁY OPAKOWANIOWE STOSOWANE W TECHNOLOGIACH RADIACYJNYCH

doc. dr hab. inż. Hieronim Kubera

Centralny Ośrodek Badawczo Rozwojowy Opakowań

Problem zapewnienia możliwie trwałej niezmienności cech zapakowanego produktu musi być rozpatrywany łącznie z technologiami utrwalania. Postęp w tej dziedzinie wiąże się przede wszystkim z zastosowaniem najnowocześniejszych metod sterylizacji zapewniających wysoką skuteczność procesu. Do najefektywniejszych metod stosowanych do niedawna w stosunkowo małej skali, a obecnie coraz częściej wykorzystywanych w przemyśle, należy metoda radiacyjna. Metoda ta jak wiadomo polega na pożądanych zmianach stanu energetycznego wyrobu uzyskiwanego już po zapakowaniu. Stąd też powstaje problem zabiegów sterelizacyjnych nie tylko na produkt, ale także na jego opakowanie.

Poradiacyjne przemiany materiałów polimerowych, stanowiących główny składnik wielu opakowań są stosunkowo dobrze rozpoznane zarówno w aspekcie ochrony produktu jak i zachodzących w nich zmian fizyko-chemicznych.

Opakowania medyczne do środków farmaceutycznych i przyrządów medycznych mają poważny udział w produkcji przemysłowej na świecie. Wynika to z faktu, iż nakłady na ochronę zdrowia systemtycznie rosną, a wkrajach wysoko rozwiniętych stanowią od 6% w Japonii do 10% w USA%.(1)

Sytuacja ta powoduje, że następuje szybki rozeój materiałów opakowaniowych, jak również metod pakowania. Bezpośrednimi przyczynami dużych zmian w dziedzinie opakowań medycznych jest dążenie do zachowania aseptyczności w całym cyklu produkcyjnym, począwszy od produkcji preparatu medycznego a skończywszy na jego zapakowaniu. Jedną z dróg prowadzących do zachowania pełnej aseptyczności jest stosowanie właściwych metod sterelizacji.

Dobór właściwego opakowania, nawet bez żadnych zabiegów sterylizacyjnych przedłuża jego trwałość, chroni przed niekorzystnymi narażeniami orza podwyższa jego walory estetyczno-reklamowe. Jednakże nawet najlepsze opakowanie nie jest w stanie zapobiec naturalnym procesom biologicznym i fizyko-chemicznym wpływających na jego sterylność.

Najczęściej sterylizacji poddawane są:
- igły
- strzykawki
- cewniki
- nici chirurgiczne
- przyrządy do przetaczania krwi
- rękawice
- odzież
- inne.

Wymagania w stosunku do opakowań produkowanych w skali masowej oraz zachowanie całkowitej sterylności w trakcie produkcji i obrotu towarowego, są bardzo wysokie. Niewłaściwa jakość opakowań może spowodować zwiększenie ryzyka zakażenia pacjęta, utrudnienia pracy w czasie zabiegu medycznego, wzrost kosztów szpitalnych z tytułu braków oraz wzrost kosztów producenta z powodu reklamacji.

Do radiacyjnej sterylizacji wyrobów medycznych stosowane są zazwyczaj opakowania z tworzyw sztucznych, rzadziej z papieru. Tworzywa sztucznewykorzystywane są w postaci torebek, produkowanych z rękawa lub taśmy wykonanych z folii jdnowarstwowych lub laminatów. Zazwyczaj w laminatach, jedną z warstw stanowi polietylen małej lub średniej gęstości umożliwiający wykonanie szczelnego zamknięcia w postaci zgrzewu. Konstrukcja torebek determinowana jest postacią folii. W przypadku rękawa torebki z folii formowane są poprzez zgrzew gorny i dolny, natomiast dla folii w postaci taśmy wykonuje się dodatkowo zgrzew boczny.

Zakłady produkujące sprzęt medyczny jednorazowego użytku, zazwyczaj stosują poziome systemy pakowania. Umożliwiają one formowanie, napełnianie i zamykanie. Na tego typu maszynach wykonywać można metodą próżniową opakowania pęcherzowe (blister - pack) z folii miękkiej lub twardej, zazwyczaj przezroczystej o wysokiej barierowości, w których dolną warstwę stanowi część termoformowana. Te ostatnie dominują nad pozostałymi typami opakowań medycznych przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej. Z opakowań termoformowanych najczęściej produkowane są tacki do pakowania sprzętu medycznego.

Dlatego też sterylizacja, a w tym sterylizacja sprzętu medycznego za pomocą zabiegu napromienienia jest ściśle powiązana z problemem opakowań. Promieniowanie jonizujące dzięki swojej przenikliwości umożliwia umożliwia przeprowadzenie procesu napromienienia w opakowaniu sterylizując jednocześnie produkt i opakowanie. Dobór opakowań przy założeniu stosowania techniki radiacyjnej musi uwzględniać skutki procesów radiolitycznych w tak traktowanym

materiale. Powstające wskutek radiolizy produkty rozpadu energetycznego materii mogą stymulować efekty nie zawsze korzystne z punktu widzenia wymagań. Zmiany właściwości fizyko-chemicznych materiałów opakowaniowych pod wpływem dawek sterylizacyjnych dla niektórych materiałów są dość istotne i w niektórych przypadkach decydują o powodzeniu procesu sterylizacji.

W opakowaniach jednorazowego użytku pod wpływem omawianych dawek nie występuje problem degradacji materiału, natomiast w opakowaniach zbiorczych, które mogą być wykorzystywane wielokrotnie, sprawa ta ma istotne znaczenie.

Z uwagi na rodzaj sterylizowanego wyrobu w stosunku do opakowania stawiane są różne wymagania.Inne właściwości musi mieć opakowanie chroniące produkty sztywne nie powodujące wymywania związków niskocząsteczkowych dodawanych w celach technologicznych do materiałów opakowaniowych, takich jak przeciwutleniacze, stabilizatory czy pigmenty, a inne dla produktów płynnych lub pastowatych powodujące ich migrację z tworzywa sztucznego do pakowanego wyrobu. Ważnym elementem przy doborze opakowania do produktu jest także możliwość wchłaniania zapachów przez pakowany produkt. W procesie napromieniania, jak wiadomo, w materiale zachodzą reakcje radiolityczne, w wyniku których z polimerów opakowaniowych wydzielane są substancje lotne, które mogą być wchłaniane przez produkt dyskwalifikując jego stosowanie.

Stosowane w praktyce materiały służące do produkcji opakowań medycznych obejmują szerki asortyment polimerów, wśród których wyróżnić należy polietylen występujący jako materiał samodzielnie oraz w laminatach jako warstwa zgrzewalna. Produkowany jest on w postaci jednorodnej lub jako kopolimer. Bardzo często do produkcji opakowań wykorzystuje się inne tworzywo poliolefinowe - polipropylen, jak również jego kopolimery. Ponadto ze stosowanych do celów radiacyjnych materiałów opakowaniowych można wymienić: poliestry, nieplastyfikowany PCV, polimery akrylowe, kopolimery nitrocelulozowe i in.

Wpływ promieniowania jonizującego na materiały opakowaniowe jest różny dla różnych materiałów, jednakże we wszystkich rodzajach tworzywa mają miejsce zmiany radiacyjne, których stopień zależny jest od natury chemicznej materiału, natężenia promieniowania, a czasem nawet od rodzaju stosowanego źródła. Skutki wpływu promieniowania przy stosowaniu dawek sterylizacyjnych na właściwości wytrzymałościowe i barierwe są stosunkowo niewielkie i zazwyczaj nie stanowią przeszkody w wykorzystaniu tych materiałów w technologii radiacyjnej. Zmiany chemiczne oceniane sensorycznie i chromatograficznie, mogą w określonych przypadkach w istotny sposób ograniczyć ich stosowanie do pakowania wyrobów sterylizowanych za pomocą promieniowania jonizującego. Zastosowanie różnych źródeł

promieniowania jonizującego do sterylizacji może spowodować powstanie niewielkich różnic we właściwościach napromienianych materiałów opakowaniowych. Wpływ źródła gamma na zmiany parametrów materiału opakowaniowego jest silniejszy niż akceleratora, szczególnie pod kątem właściwości chemicznych. Upływ czasu nie wpływa zasadniczo na ich właściwości, choć zmiany fizyko-chemiczne są bardziej widoczne. Zauważalna jest tendencja do przyspieszonego starzenia się materiałów opakowaniowych w porównaniu z nienapromienionymi. Proces ten jest wynikiem rozpadu niskocząsteczkowych substancji stabilizujących wskutek działania promieniowania

Jak było powiedziane wyżej do najczęściej stosowanych materiałów opakowaniowych należą poliolefiny: poletylen i plipropylen. Różne rodzaje polietylenu w zależności od budowy chemicznej i dodatków uszlachetniających w zróżnicowany sposób regują na promieniowanie. Właściwości wytrzymałościowe LDPE (polietylen małej gęstości), HDPE (polietylen dużej gęstości), LLDPE (polietylen liniowy) po napromienieniu dawkami sterylizującymi zmieniają się w niewielkim stopniu. W początkowej fazie przechowywania parametry fizyko-chemiczne napromienionych polietylenów są nieco wyższe, niż przed napromienieniem, aby z upływem czasu uzyskać tendencje spadkową. Starzenie sie napromienionych PE przebiega szybciej, niż nienapromienionych.

Odmiennie kształtują się właściwości chemiczne omawianych polimerów. Charakterystyki chromatograficzne wykazują zmiany występujące w tych materiałach pod wpływem zabiegu radiacyjnego w zależności od struktury chemicznej materiału. Najbardziej stabilnym pod względem odporności chemicznej materiału jest LLDPE, nastepnie HDPE, a na końcu usytuowany jest LDPE.

Polipropylen przy stosowaniu dawek sterylizacyjnych nie zachowuje swoich właściwości wytrzymałościowych, zaś zmiany chemiczne są stosunkowo niewielkie. Z PP (polipropylen) wdziela się natomiast wodór, który w większości przypadków nie stanowi zagrożenia dla zapakowanego produktu.

Jednym z najczęściej stosowanych materiałów do pakowania produktów farmaceutycznych jest polichlorek winylu (PCV). Właściwości fizuko-mechaniczne folii PCV pod wpływem dawek sterylizacyjnych ulegają wyraźnej poprawie, natomiast właściwości chemiczne ulegają pogorszeniu, powodując wydzielanie się szkodliwych substancji lotnych. W przypadku PCV zalecana jest duża ostrożnośćprzy stosowaniu w sterylizacji radiacyjnej. Wykorzystywać go można wyłącznie po analizie możliwości jego reakcji z pakowanym produktem.

Często stosowana w opakowalnictwie folia wiskozowa (tomofan) jest nieprzydatna w technice sterylizacji radiacyjnej, ze względu na spadek właściwości wytrzymałościowych i pogorszenie jej właściwości chemicznych. Właściwości papierów pod wpływem promieniowania ulegają pogorszeniu, chociaż tektura falista pomimo pewnego zmniejszenia się właściwości wytrzymałościowch może być do tego celu wykorzystywana.

Materiały wielowarstwowe stosowane najczęściej w opakowaniach medycznych charaktryzują się zazwyczaj dobrą odpornością na promieniowanie jonizujące, a odporność ich zależna jest od składu surowcowego poszczególnych warstw.

Laaminat poliester metelizowany / polietylen (PET/PE) w zasadzie przy stosowaniu dawek sterylizacyjnych nie zmienia swoich właściwości fizycznych i chemicznych. Materiał ten posiada najlepszą odporność na promieniowanie jonizujące.

Sztywne opakowania w postaci metalowych puszek, pojemników czy słoików są bardziej odporne na promieniowanie jonizujące niż opakowania giętkie. Różne typy opakowań sztywnych nie tracą swych właściwości wskutek zabiegi radiacji, jakkolwiek szkło ulega brązowemu zabarwieniu. Nie stanowi to przeszkody w stosowaniu go w technologii radiacyjnej, choć można uniknąć powyższego efektu poprzez specialne dodatki wprowadzane do masy szklanej.

Wiadomo, że nie wystepuje indukcja radioaktywności przy traktowaniu materiału opakowaniowego dawkami sterylizacyjnymi. Jednakże istnieje możliwość migracji lotnych i nielotnych produktów radiolizy z napromienionego opakowania do wyrobu. W przypadku pakowania wyrobów tworzywowych czy metalowych fakt powyższy może nie mieć istotnego znaczenia, jednakże przy sterylizacji wyrobów płynnych lub półpłynnych może występować reakcja pakowanego wyrobu z migrującymi z opakowania produktami radiolizy. Dlatego też dobór opakowań do produktów sterylizowanych radiacyjnie pod względem materiału opakowaniowego, wielkości i kształtu ma bardzo duże znaczenie. Opakowanie powinno zabezpieczać produkt przed szkodliwymi wpływami zewnętrznymi i umożliwiać przechowywanie produktu przez czas dłuższy. Przy wyborze danego rodzaju opakowania do wyrobu sterylizowanego radiacyjnie należy brać pod uwagę zadania, jakie ma ono do spełnienia w powiązaniu ze specjalnymi właściwościami produktu oraz specyficznymi warunkami w jakich będzie się znajdować w czasie napromieniania i przechowywania po napromienieniu.

W przypadku sterylizacji radiacyjnej, opakowanie powinno zabezpieczać produkt przed ponownym zainfekowaniem, a więc musi być nieprzepuszczalne dla mikroorganizmów. Materiały te powinny być dostatecznie przepuszczalne dla promieniowania a jednocześnie muszą się wykazywać odpornością na działanie stosowanych dawek, a zmiany w nich występujące pod wpływem promieni gamma, bądź strumienia elektronów, zarówno w składzie chemicznym jak i właściwościach chemicznych powinny być jak najmniejsze. Również materiały opakowaniowe nie powinny powodować żadnych zmian w pakowanych produktach czy to podczas napromieniania, czy podczas przechowywania po napromienieniu.

Zwykle stosowane do sterylizacji radiacyjnej dawki mogą wpływać na materiały opakowaniowe i dlatego każdorazowo należy oceniać materiały wytypowane do ochrony produktu, a także interakcję napromieniowaniego opakowania i produktu.

STERYLIZACJA RADIACYJNA W PRAKTYCE BANKÓW TKANEK

Janusz Komender*, Hanna Malczewska i Andrzej Komender***

**Zakład Transplantologii, Instytutu Biostruktury,*
***Zakład Histologii i Embriologii, Instytutu Biostruktury,*
Akademia Medyczna w Warszawie,
ul. Chałubinskiego 5, 02-004 Warszawa.

1.Bankowanie tkanek.

Rozwój technik operacyjnych w wielu gałęziach medycyny klinicznej umożliwił szerokie wprowadzenie transplantacji tkanek. Okazało się jednak, że dostępność tkanek autologicznych do przeszczepiania jest ograniczona i powstała potrzeba posłużenia się tkankami allogenicznymi, głównie ze zwłok. Od dziesiątków lat przygotowaniem takich przeszczepów zajmują się wyspecjalizowane laboratoria, t.zw. *"banki tkanek"*. Techniki konserwacyjne, kontrole materiału przygotowywanego do przeszczepienia oraz zastosowania kliniczne przeszczepów konserwowanych stały się nową, interdyscyplinarną specjalnością medyczną (J.Komender, Przeszczepy Biostatyczne, PZWL, 1981).

Tkanki konserwowane stanowią przede wszystkim materiał ulegający powolnej resorpcji i zastępowaniu tkankami biorcy. Procesami biologicznymi, które zachodzą po przeszczepieniu tkanek konserwowanych i które uzasadniają takie formy leczenia są:

(1) Pobudzanie regeneracji tkanek biorcy w miejscu przeszczepienia np. kości.

(2) Spełnianie funkcji podporowych do czasu odtworzenia się tkanek biorcy w miejscu wszczepienia, np. przez kość i chrząstkę.

(3) Zastąpienie mechanicznych funkcji fizjologicznych, uszkodzonych narządów np. kosteczek słuchowych i zastawek serca.

(4) Ochrona przed zakażeniem i utratą płynów tkankowych, przez przeszczepy konserwowanej skóry allo- lub ksenogenicznej.

Wybór metody konserwacji jest zależny od rodzaju tkanki i roli przeszczepu. Ważna jest kwalifikacja dawców przeszczepów, ze względu na możliwość przeniesienia chorób infekcyjnych przeszczepem oraz kontrola sterylności. Metod konserwacyjnych jest wiele (A.Komender,1981) przeważają jednak: (a) zamrażanie do temperatury ciekłych gazów i przechowywanie w tej temperaturze do czasu zastosowania przeszczepu, (b) liofilizacja przeszczepu lub (c) jego stabilizacja różnymi czynnikami chemicznymi np. aldehydem glutarowym. Przeszczep biostatyczny powinien być sterylny a więc większość metod

konserwacji tkanek przewiduje ich sterylizaję, głównie przy użyciu energii promieniowania, wysokiej temperatury lub czynników chemicznych, takich jak np. tlenek etylenu. Zalety i niedogodności poszczególnych technik konserwowania są przedmiotem licznych badań i dyskusji, zwłaszcza, że wobec procesów integracyjnych w różnych dziedzinach życia w Europie i te sprawy podlegają standaryzacji (*"General Standards for Tissue Banking", EATB, Wiedeń 1994*).

Banki tkanek zajmują się głównie przygotwywaniem biostatycznych przeszczepów pozbawionych żywych komórek. Coraz częściej jednak dochodzi do konserwowania żywych komórek i tkanek do przeszczepienia. Można tu wymienić: bankowanie żywych keratynocytów, zachowanie żywotności śródbłonka w zastawkach serca (A.Dziatkowiak i wsp.1991, R.Cichoń 1991), konserwowanie żywych chrząstek powierzchni stawowych i badania nad konserwowaniem wysp Langerhansa (M.Sabat i wsp. Transplantologiia Dzisiaj, 1991). Te metodyczne możliwości zbliżają problematykę konserwowania narządów żywych i bankowanie tkanek. Ponadto istnieje już wizja, tworzenia poza usrtojem, żywych, funkcjonujących narządów poza ustrojem i wszczepianie ich pacjentom (R.Langer, P.J.Vacanti, Artificial Organs, Scientific American, Sept.1995, 100-103). Można zatem przewidywać, że współpraca praktyki transplantologicznej z laboratoriami przygotowywującymi tkanki do przeszczepienia będzie stale się wzmacniać.

Od roku 1963 działają w Polsce banki tkanek, przygotowujące przeszczepy biostatyczne, allo- lub ksenogeniczne dla potrzeb wielu działów medycyny zabiegowej (J.Komender, PTL,XLV,46,1990). Obecnie, ponad 250 szpitali w kraju korzysta z ich usług. Do tej pory liczba przygotowanych w bankach tkanek przeszczepów sięga blisko 300 tysięcy, wszystkie zostały użyte do różnego typu operacji odtwórczych.

Działalność w dziedzinie konserwacji tkanek, dla potrzeb klinicznych w Polsce, rozpoczoł w roku 1963 Centralny Bank Tkanek przy Akademii Medycznej w Warszawie, Bank Tkanek przy Centralnym Szpitalu Klinicznym WAM w Warszawie utworzono w roku 1966, Bank Tkanek przy Wojewódzkiej Stacji Krwiodawstwa w Katowicach rozpoczoł działalność w roku 1967, a Ośrodek Kriobiologiczny Wojewódzkiej Stacji Krwiodawstwa w Kielcach w roku 1979. Ponadto istnieją także lokalne banki tkanek przygotowujące przeszczepy dla potrzeb własnego oddziału, są to np: rogówki lub kosteczki słuchowe. Banki tkanek przygotowują również inne produkty tkankowe np. ksenogeniczną chrząstkę sproszkowaną, kolagen i inne, pochodzące z tkanek preparaty które są używane w lecznictwie.

2.Prawne aspekty bankowania tkanek.

Prawo polskie zezwala na pobieranie tkanek ze zwłok w celach leczniczych *(Ustawa z dn. 30 sierpnia 1991 roku o zakładach opieki zdrowotnej, art.24, punkt 2. "Dopuszcza się pobranie ze zwłok narządów lub tkanek dla celów leczniczych, jeżeli osoba zmarła nie wyraziła za życia sprzeciwu.")*. Ten sam akt (Art.25, punkty 2 i 3) upoważnia lekarzy do pobrania narządów lub tkanek przed upływem 12 godzin od chwili śmierci pod warunkiem komisyjnego stwierdzenia zgonu, przy czym lekarze którzy mają narząd lub tkankę przeszczepić nie mogą uczestniczyć w komisji stwierdzającej zgon.

Środowiska medyczne, zainteresowane problematyką transplantologiczną, przygotowały projekt specjalnej *"Ustawy o pobieraniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów"*, który został przyjęty przez Sejm R.P. jako projekt rządowy, zgłoszony przez Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (w sierpniu 1995 roku, ale proces legislacyjny nie jest jeszcze zakończony). Ustawa ta powinna rozstrzygnąć kilka ważnych problemów, które nie zostały omówione w *"Ustawie o zakładach opieki zdrowotnej"* i wraz z zarządzeniami wykonawczymi stanowić podstawę prawną dla działalności banków tkanek.

3. Zachowanie czy modyfikacja własności tkankowych?

W pierwszym okresie działania banków tkanek dominowała opinia, że tkanki w czasie konserwowania powinny zachować swoje składniki i cechy fizyczne w możliwie niezmienionym stanie, chociaż wiadomo było, że konserwowane tkanki mają np. obniżoną immunogenność. Z czasem jednak pojawiało się coraz więcej doniesień o tym, że zmieniona charakterystyka tkanek korzystnie wpływa na skutki transplantacji. Najbardziej znanym przykładem jest stosowanie od lat kilkudziesięciu tzw. "zdemineralizowanej macierzy kostnej", opisanej przez M.Urista w 1963 roku. Okazało się, że tkanka kostna allogeniczna po częściowym odwapnieniu łatwiej wywołuje indukcję osteogenezy i przyspiesza regenerację kości w warunkach klinicznych. Dzisiaj mechanizm biologiczny prowadzący do pobudzania osteogenezy, w przypadku przeszczepienia odwapnionej macierzy kostnej, jest zrozumiały a nawet doprowadzono do wyodrębnienia substancji (BMP - morfogenetyczne białka kostne) pobudzających regenerację kości. Białka te należą do rodziny tzw.transforming growth factors, zidentyfikowano siedem takich białek i mogą być one uzyskiwane metodami biotechnologicznymi.

Innym przykładem może być znane od lat zjawisko zmiany charakteru kolagenu wszczepialnego pod wpływem sterylizacji. Kolagen sterylizowany radiacyjnie cechuje się

szybszą resorpcją i większą immunogenością (w układzie ksenogenicznym) niż kolagen sterylizowany termicznie (A.Śliwowski i wsp. 1978). Z obecnie prowadzonych badań wiemy, że można modyfikować również powierzchnię kolagenu tak aby komórki mogły wykazywać zwiększoną adhezyjność do podłoża kolagenowego i zwiększoną proliferację w warunkach in vitro (E.Lesiak-Cyganowska, w druku 1994).

Stosowane niekiedy w operacjach plastycznych powłok brzucha powięzie ksenogeniczne po wytrawieniu trypsyną wykazują zmniejszoną immunogenność i lepiej wgajają się w warunkach klinicznych (A.Komender i E.Lesiak -Cyganowska 1978, Arch. Immunol.Ther. Exp.,26; 1065).

Allogeniczna chrząstka, stosowana często w operacjach plastycznych przez laryngologów, ulega czasami przyspieszonej resorpcji, co negatywnie wpływa na wynik operacji. Jeśli jednak chrząstka przed konserwacją jest inkubowana w kwasie solnym lub detergentach staje się bardzo oporna na resorpcję (A.Pawłowski i wsp. Otolaryngol.Pol.,40; 25,1986).

Wiadomo, że konserwowane glutaraldehydem zastawki serca stosowane w klinice człowieka ulegają często uwapnieniu, doprowadzając do usztywnienia zastawek i zaburzeń krążenia. Jeśli jednak zastawki serca konserwowane w ten sam sposób są przed przeszczepieniem inkubowane w kwasie solnym lub detergentach (odwapniane), to w warunkach doświadczalnych szybkość mineralizacji jest dwukrotnie mniejsza (D.Śladowski i wsp., Problems of Tissue Banking and Clinical Applications, ed. R.v.Versen, Berlin 1991,pp 96).

Z przedstawionych powyżej przykładów wynika, że tkanki przeszczepiane w układzie allo- lub ksenogenicznym mogą nabywać korzystniejszych cech z punktu widzenia zastosowania w transplantacjach klinicznych. Można więc sądzić, że współczesna konserwacja tkanek polega raczej na celowej modyfikacji ich składu i własności niż na pełnym ich zachowaniu.

4. Sterylizacja radiacyjna przeszczepów biostatycznych.

Trudno w tym miejscu przedstawiać szczegóły techniczne związane ze sterylizacją radiacyjną. Większość rozdziałów tej publikacji opisuje je bardzo precyzyjnie. Najważniejsze zasady stosowania sterylizacji w procedurze bankowania tkanek zostały podane w wielu łatwo dostępnych artykułach (A.Dziedzic-Gocławska w Przeszczepach Biostatycznych t. I,str.50, t II str.53,1981). Przeszczepy sterylizuje się w dwóch urządzeniach: w źródle kobaltowym w Instytucie Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej i w akceleratorze

elektronów w Instytucie Chemii i Techniki Radiacyjnej na Żeraniu. W badaniach doświadczalnych przed laty ustalono, że skuteczną dawką promieniowania jonizującego, w naszych warunkach jest około 30 kGy. Dawka ekspozycyjna jest stosowana zwykle z dokładnością około 10 procent i dlatego chcemy, żeby wynosiła ona około 33 kGy. Ze względu na charakterystykę promieniowania w źródle kobaltowym można sterylizować przeszczepy niezależnie od ich rozmiarów, natomiast w akceleratorze elektronów, gdzie przenikliwość promieniowania jest ograniczona (J.Komender i wsp. Nukleonika, 1979), grubość warstwy sterylizowanej musi być uwzględniana przy planowaniu parametrów sterylizacji. Przenikliwość jest zależna od jakości materialu i od zawartości wody w sterylizowanej tkance. Warstwa kości poddawana sterylizacji nie może być grubsza niż 12 mm natomiast warstwa liofilizowanej tkanki łącznej włóknistej może mieć 40 mm. W czasie napromieniowania rośnie nieco temperatura materiału jest to zwłaszcza wyraźne przy sterylizacji materiału zamrożonego. Wiadomo, że w czasie 40 sekudowej ekspozycji w akceleratorze elektronów temperatura zamrożonego w suchym lodzie materiału rośnie o 27° C. W źródle kobaltowym w czasie kilkugodzinnej ekspozycji temperatura rośnie o około 10° C. Należy pamiętać, że im niższa jest temperatura zamrożonego materiału tym większy jest wzrost temperatury w czasie ekspozycji. Zasady konserwowania tkanek wymagają aby raz zamrożony materiał nie był ogrzewany w czasie procedur konserwacyjnych lub transportu powyżej -30°C. Należy się liczyć z możliwością pewnego efektu ochronnego w stosunku do drobnoustrojów w czasie sterylizacji radiacyjnej zamrożonych przeszczepów. Jednak przy dawce około 30 kGy ten efekt nie został potwierdzony, w stosunku do drobnoustrojów, które mogą znajdować się w tkankach. Zasady sterylizacji radiacyjnej obejmują również sprawę wrażliwości na promieniowanie i na zamrażanie materiałów służących do opakowania przeszczepów (J.Komender i wsp.Opakowania,1979,7:8).Przede wszystkim, ze względu na przenikliwość promieniowania i specyficzne pochłanianie go przez materiał, należy uwzględniać grubość warstwy opakowania przy sterylizowaniu w akceleratorze elektronów. Drugą ważną sprawą jest ustalenie czy materiał służący do opakowania przeszczepów nie zmienia istotnie swoich cech fizycznych w trakcie napromieniowania i zamrażania i czy nadal zabezpiecza skutecznie przeszczep przed zakażeniem. Z reguły stosuje się do opakowań laminaty, których charakterystyka mechaniczna nie ulega istotnym zmianom pod wpływem zamrażania i napromieniowania.

Sterylizacja radiacyjna ma jedną bardzo ważną cechę: można mianowicie sterylizować materiał do przeszczepienia po opakowaniu, co chroni go skutecznie przed wtórnym

zakażeniem. Takich gwarancji nie dają metody sterylizacji chemicznej, które muszą poprzedzać opakowanie przeszczepów. Rozwój techniki radiacyjnej i rozwój technik konserwowania tkanek decydują o tym, że metoda sterylizowania przeszczepów staje się coraz bardziej powszechna.

5. Indukowane radiacyjnie centra paramagnetyczne w badaniach tkanek zmineralizowanych i w ocenie losów przeszczepów.

W niektórych przypadkach zmiany zachodzące w czasie konserwowania tkanek np. kości pozwalają na obserwowanie ich losów. Promieniowanie jonizujące, stosowane do sterylizacji przeszczepów, indukuje trwałe centra paramagnetyczne w krystalicznej sieci hydroksyapatytu minerału tkanki kostnej. Obecność tych defektów można stwierdzić, a także ilościowo ocenić, przy pomocy spektrometrii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) (M.Geofroy i wsp. Int.J.Rad.Biol., 48;621,1985, K.Ostrowski i wsp. w W.Pryor "Free radicals in Biology", Acad.Press 1980,p 321). Te centra, ze względu na swą trwałość sięgającą kilkudziesięciu lat, służyć mogą jako nowy rodzaj znacznika biologicznego napromieniowanych tkanek zmineralizowanych. Analogiczne sygnały zostały znalezione w ludzkich kościach wykopaliskowych z przed kilku tysięcy lat, które powstały na skutek promieniowania kosmicznego lub naturalnych izotopów radioaktywnych zawartych w glebie (K.Ostrowski, 1995).

Posłużono się tym nowym znacznikiem w czterech obszarach badań materiału biologicznego:

1. Przy jego pomocy oceniono krystaliczność minerału kości. Stwierdzono mianowicie zależność pomiędzy wielkością krystalitów minerału a ilością paramagnetycznych defektów indukowanych promieniowaniem jonizującym. Krystaliczność minerału jest parametrem zmieniającym się w przebiegu rozwoju i starzenia się tkanek a także w przebiegu tworzenia się kostniny i niektórych schorzeń metabolicznych kości. Zmiany tego parametru można ilościowo określić przy pomocy spektrometrii rezonansu paramagnetycznego (A.Dziedzic-Gocławska i wsp. Nova Acta Leopoldina, 44;217, 1976).

2. Centra paramagnetyczne służą jako znacznik procesów resorpcji i pełzającego zastępowania przeszczepów w procesie przebudowy przeszczepionej kości. Tą metodą można oddzielnie mierzyć szybkość resorpcji przeszczepu kostnego (poprzez zmierzenie procentu utraconych spinów na skutek resorpcji) oraz oddzielnie zmierzyć szybkość procesu pełzającego zastępowania przez regenerującą tkankę kostną (poprzez pomiar zmian w

stężeniu spinów w obszarze przeszczepu) (A.Dziedzic-Gocławska i wsp. Metab.Bone Dis.Relat.Res., 2; 33,1979, Bas.Appl.Histochem., 28; 21,1984).

3. Szkielet kostny jest biologicznym dozymetrem zaabsorbowanej dawki promieniowania jonizującego. W bardzo szerokim zakresie istnieje liniowa zależność pomiędzy stężeniem indukowanych centrów a zaabsorbowaną dawką promieniowania (K.Ostrowski i wsp. Nukleonika, 20;877,1975).

4. Ponadto radiacyjnie indukowane centra paramagnetyczne znalazły zastosowanie w kontroli żywności, konserwowanej promieniowaniem jonizującym (H.M.Swartz i wsp. w J.Wileya "Biological application of electron spin resonace",1972, p.127).

Z przedstawionych powyżej faktów wynika, że konserwowanie tkanek jest żywo rozwijającą się specjalnością z pogranicza wielu dziedzin nauki i wymaga w obecnym czasie przygotowania zawodowego.

Metody konserwowania są zależne od rodzaju tkanki, jej przeznaczenia, sposobu pobierania materiału ze zwłok i możliwości technicznych danego ośrodka konserwacji.

Najpopularniejsze obecnie metody konserwacji tkanek oparte są o techniki kriogeniczne (A.Komender, Przeszczepy Biostatyczne, PZWL, 33, 1977). Opracowano także technikę sterylizacji radiacyjnej zamrożonych przeszczepów biostatycznych (J.Komender i H.Malczewska, Przeszczepy Biostatyczne, PZWL, 67, 1981). Korzysta się z niej konserwując kości, chrząstki, skórę i inne. Sterylizacja radiacyjna jest efektywną i bardzo wygodną metodą w praktyce banków tkanek (A.Dziedzic-Gocławska, Przeszczepy Biostatyczne, PZWL, 50, 1977). Stosowanie jej łączy problematykę badawczą konserwowania tkanek z zagadnieniami radiobiologicznymi. Sterylizacja radiacyjna, chociaż jest metodą podstawową nie stanowi jednak jedynej metody wyjaławiania przeszczepów. Nadal stosowane są metody sterylizacji chemicznej np. z użyciem tlenku etylenu, cialitu lub innych roztworów antyseptycznych (A.Kukwa i A.Jeziorny, Przeszczepy Biostatyczne, PZWL, 111, 1981).

W wielu sytuacjach sterylizacja przeszczepów nie jest możliwa. Np: przy przeszczepianiu anatomicznych fragmentów kości z powierzchniami stawowymi zachowuje się żywe komórki chrząstki stawowej (R.G.Burwell i wsp., Clin.Orthop.,268: 141, 1985). Również, przy przeszczepianiu allogenicznych zastawek serca wg. obecnych zasad należy zachować żywe komórki śródbłonka (D.Śladowski, w druku). Sterylizacja jest także wykluczona w przypadku bankowania żywych keratynocytów (E.Bell,E.Rosenberg, Transpl.Proc.,22:971,1990) lub komórek szpiku (P.J.Stiff i wsp., Cryobiology, 20: 17,

1983). Wtedy , dla ochrony pacjenta przed przeniesieniem zakażenia, stosuje się postępowanie antyseptyczne lub dodaje odpowiednie antybiotyki do roztworów konserwujących. Jeśli jednak stosowanie sterylizacji nie jest możliwe, powstaje konieczność wielokrotnych, skrupulatnych kontroli bakteriologicznych i biologicznych. Zwłaszcza ogromny nacisk kładzie się na wyeliminowanie możliwości przeniesienia wirusa HIV, wywołującego niesłychanie groźny *"zespół nabytej niewydolności układu immunologicznego"* - AIDS.

Nadal, jedną z podstawowych technik konserwacyjnych jest liofilizacja tkanek. Zliofilizowane tkanki można bowiem przechowywać bardzo długo, a także przesyłać w normalnych warunkach. Jest ona także najpewniejszą techniką przechowywania dużego zapasu przeszczepów, zwłaszcza na wypadek masowych urazów. Kości liofilizowane wykazują jednak mniej korzystne własności mechaniczne w porównaniu z przeszczepami zamrożonymi (A.Komender, Materia Med. Pol.,26: 1, 1976).

Wiele zamrożonych lub liofilizowanych tkanek ulega po przeszczepieniu szybkiej resopcji, co nie zawsze jest pożądanym efektem leczniczym, dlatego niektóre przeszczepy wymagają zastosowania innych metod konserwacji np. stabilizacji w alkoholu lub aldehydzie glutarowym i przechowywania w odpowiednich płynach. Tak są konserwowane między innymi chrząstki allogeniczne i zastawki serca.

Istotnymi ulepszeniami wprowadzonymi od niedawna do niektórych metod konserwacji tkanek są: inkubacja z enzymami (A.Komender i E.Lesiak-Cyganowska, Arch.Imm. Ther.Exp., 26: 1065, 1978), lub kwasem solnym i detergentami (A.Pawłowski i wsp., Otolaryng.Pol., 40: 25, 1986). Takie traktowanie powoduje usunięcie niektórych komponentów tkankowych bądź komórkowych w celu obniżenia immunogenności lub szybkości resorpcji przeszczepów.

Przeszczepy biostatyczne i inne produkty tkankowe znajdują zastosowanie w wielu specjalnościach medycznych, szczególnie do wszelkiego rodzaju zabiegów chirurgii odtwórczo-naprawczej. Najczęściej stosowane są w rekonstrukcjach narządów ruchu, trzewioczaszki, opon mózgowo-rdzeniowych, odtworzeniu aparatu przenoszącego pobudzenia dźwiękowe, operacjach serca, gałki ocznej, leczeniu oparzeń i owrzodzeń. Należy podkreślić, że przeszczepy biostatyczne umożliwiają wykonywanie wielu operacji odtwórczych u dzieci, u których pobranie autoprzeszczepu jest utrudnione lub wręcz niemożliwe.

Konserwacja tkanek wymaga współdziałania specjalistów z wielu dziedzin. Oprócz

lekarzy , także mikrobiologów, immunologów, farmaceutów, chemików radiacyjnych i kriobiologów. Stanowi więc ona specjalność integrującą wiele gałęzi nauki.

6. Wyniki kliniczne osiągane przy stosowaniu przeszczepów konserwowanych.

Efektywność terapeutyczna przeszczepiania tkanek w układzie allogenicznym ulega stałej poprawie. Ocena wyników uzyskiwanych przy przeszczepianiu narządów żywych nie jest przedmiotem tego opracowania. Należy jednak wspomnieć, że wyniki uzyskiwane przy przeszczepianiu nerek i serca są porównywalne z uzyskiwanymi w Europie zachodniej.

Przeszczepy biostatyczne służą głównie w odtwórczych operacjach ortopedycznych, zwłaszcza u młodocianych. Analizy skutków terapeutycznych przeszczepiania konserwowanych kości świadczą o wysokiej skuteczności. Dla przykładu warto wspomnieć ocenę skuteczności przeszczepiania liofilizowanej, radiacyjnie sterylizowanej kości allogenicznej (J.Komender i wsp., Clin Orthop., 272: 38, 1991). Opierając się o analizę 27 zmiennych cech 1014 pacjentów, którym wszczepiono kości stwierdzono, że: (1) w 91,2% przypadków wynik lecznia był bardzo dobry lub dobry a u 5,2% niezadawalający, (2) chociaż przewagę stanowili pacjenci młodzi lub dzieci, nie ma prostej zależności pomiędzy wiekiem i wynikiem przeszczepiania kości, (3) wyraźna natomast zależność dotyczyła wyniku leczenia i rozpoznania klinicznego, lepsze wyniki uzyskano przy operowaniu guzów łagodnych i zniekształceń wrodzonych niż w chorobach degeneracyjnych lub zmianach pourazowych, (4) lokalizacja zmian również miała znaczenie dla wyników leczenia, lepsze wyniki uzyskano przy operacjach biodra, ramienia i kręgosłupa niż podudzia lub przedramienia, (5) liczba niezadawalających wyników wzrasta wraz z czasem obserwacji po operacji, jest też większa im dłuższy jest czas choroby przed operacją, (6) choroby towarzyszące nie zwsze są przeciwwskazaniem do przeszczepienia kości, (7) najważniejszymi czynnikami przy prognozowaniu wyników leczenia jest postęp w przebudowie wszczepionej kości, dobry stan ogólny i miejscowy po operacji.

Z innych analiz (A.A.Czitrom, A.E.Gross - Allografts in Orthopaedic Practice, Williams & Wilkins, Baltimore 1992, W.Zasacki, Clin.Orthop., 272: 82, 1991) wynika, że konserwowane przeszczepy kostne dobrze służą w licznych operacjach odtwórczych, nie wywołując niekorzystnych zmian w okresie pooperacyjnym natomiast skracając okres leczenia i usuwając lub zmniejszając bardzo kalectwo.

Nowe kierunki badań pozwalają przypuszczać, że w niedługim czasie zwiększy się znacznie zastosowanie nowych, sztucznych materiałów implantacyjnych, które być może w

niektórych sytuacja zastąpią tkanki naturalne. Szczególna rola przypadnie tu biodegedacyjnym polimerom, które staną się zarówno zrębem dla tworzonych narządów i tkanek jak i wszczepialnymi pojemnikami z lekami, które stopniowo będą uwalniane do tkanek (R.Langer i J.P Vacanti, Scientific Amer, 1995 Sept., 100-103).

Opracowywane radiacyjnie polimery uzyskują szereg interesujących cech dzięki czemu stają się coraz bardziej przydatne jako materiały wszczepialne (M.Lewandowska-Szumieł i I.Kałuska, Polimery w Medycynie, 25(1-2), 57-67,1995). Należy więc spodziewać się, że bliska współpraca techniki radiacyjnej i biologii medycznej przyniesie rozwiązanie ważnych dla medycyny problemów.

POLIPROPYLEN ODPORNY RADIACYJNIE

Jerzy Bojarski, Zbigniew Zimek

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej
ul.Dorodna 16, Warszawa

W ochronie zdrowia metody sterylizacji sprzętu medycznego jednorazowego użytku decydują o jego jakości, która oprócz jałowości powinna zapewniać bezpieczeństwo pacjenta przed wprowadzeniem substancji szkodliwych dla zdrowia. Postęp w tej dziedzinie w krajach uprzemysłowionych należy do sterylizacji radiacyjnej. Zapewnia ona najwyższą jakość sprzętu medycznego dzięki silnym właściwościom bakteriobójczym promieni jonizujących i ich zdolnościom do przenikania przez opakowania i sterylizowane materiały polimerowe umożliwiając ich całkowitą jałowość.

Polipropylen (PP) stosowany jest do sprzętu medycznego, w tym w dużych ilościach do produkcji strzykawek jednorazowego użytku. Jego podstawowe właściwości fizyczne przedstawiają się następująco:
- homopolimer PP stanowi układ dwufazowy (faza amorficzna i krystaliczna)
- zakres fazy krystalicznej objętościowo od 0.35-0.65
- gęstość fazy amorficznej d = 854 kg/m^3
- gęstość fazy krystalicznej d= 946 kg/m^3
- sferulity o wymiarach od 0.1-300 μm
- lepkość w stanie stopionym wyrażona wskaźnikiem szybkości płynięcia od 5 -10 g/10 min.

Należy zwrócić uwagę na szeroki zakres struktury krystalicznej i zmiany gęstości i wielkości sferulitów. Znajomość tych cech fizycznych i ich współzależność jest konieczna dla opanowania prawidłowego przebiegu procesów technologicznych, jak i przewidywania właściwości użytkowych wyrobów, zwłaszcza sprzętu medycznego.

Homopolimer PP nie jest odporny radiacyjnie i pod wpływem promieniowania jonizującego w czasie sterylizacji tworzą się w nim rodniki. Schemat tego procesu pokazano na rys.1. Rodniki te jako trwałe umiejscowione są w fazie krystalicznej i jako nietrwałe w fazie amorficznej (rys.2). Jedne i drugie prowadzą do degradacji łańcuchów homopolimeru PP, zmian w strukturze chemicznej i fizycznej aż do wystąpienia kruchości wyrobów. Różnica nimi polega jedynie na przebiegu tego procesu w czasie. Pierwsze działają w krótkim czasie, drugie po kilku miesiącach magazynowania wyrobów.

Odporność radiacyjna i jakość medyczna PP-M

W IChiTJ opracowano PP-M odporny radiacyjnie o jakości medycznej (zgłoszenie patentowe P-295304 z dnia 1992-07-16). Istotą i zaletą modyfikacji PP (Malen P-J601) jest zastosowanie w t6ym procesie dodatków polimerowych zdolnych do blokowania rodników oraz wzajemnych połączeń chemicznych składników.

W ten sposób uzyskano dwie istotne cechy fizyczne PP-M, t.j. odporność radiacyjną przy dawkach sterylizacyjnych 25-35 kGy oraz jakoś medyczną potwierdzoną w badaniach

kwalifikacyjnych Instytutu Leków. Odporność radiacyjną określono na podstawie pomiarów EPR (elektronowy rezonans paramagnetyczny oraz wytrzymałości mechaniczne przy ściskaniu korpusu strzykawek do 70% odkształcenia w okresach 1, 3, 12, 24 miesiącach składowania w warunkach otoczenia.

Zakres badań kwalifikacyjnych prowadzonych w Zakładzie Materiałów Medycznych Instytutu Leków przedstawia Tabl.1. Badania te oprócz oznaczeń analitycznych, chemicznych i biologicznych samego materiału obejmują również oznaczenia właściwości fizycznych strzykawek po sterylizacji radiacyjnej.

Zastosowanie

Odporny radiacyjnie PP-M o jakości medycznej o symbolu PP-MKE93 po uzyskaniu zezwolenia MZiOS, znalazł zastosowanie do produkcji strzykawek jednorazowego użytku sterylizowanych radiacyjnie. W 1993 roku PZ "TiMED" na zlecenie IChiTJ z 1,5 tony otrzymanego w Instytucie granulatu wyprodukował
200 tys.sztuk strzykawek o pojemności 20 i 10 cm^3. Zmiana sterylizacji z tlenku etylenu na sterylizację radiacyjną pozwoliła również na zmianę pojedyńczego opakowania strzykawki z papieru-folii ns bardzo trwałe opakowania folia-folia, zapewniając bezpieczny transport i przechowywanie przez 5 lat.
Obecnie prowadzone są rozmowy z PZ "TiMED" wprowadzenia do produkcji pełnego asortymentu strzykawek z polipropylenu odpornego radiacyjnie PP-MKE93 przygotowanego w IChiTJ w ilości 5 ton/miesiąc oraz sterylizacji radiacyjnej wiązką elektronów. Z 250 kg PP-MKE93 wykonano metodą wtrysku obudowy do filtrów biologicznych, które następnie sterylizowano wiązką elektronów dawką
25 kGy.

Zastosowania PP-M w przetwórstwie wyrobów różniących się kształtem, grubością ścianek, wymiarami itp., jest ułatwione ze względu na duże możliwości otrzymania odmian o określonych właściwościach przetwórczych i użytkowych, w tm lepkości w stanie stopionym oznaczonej wartością wskaźnika płynięcia WSP. Odmiany te można uzyskiwać na drodze zmian w składzie surowców wyjściowych zachowując jednocześnie odporność radiacyjną i jakość medyczną PP-M. Ma to duże znaczenie przy produkcji strzykawek o różnej pojemności korpusów.

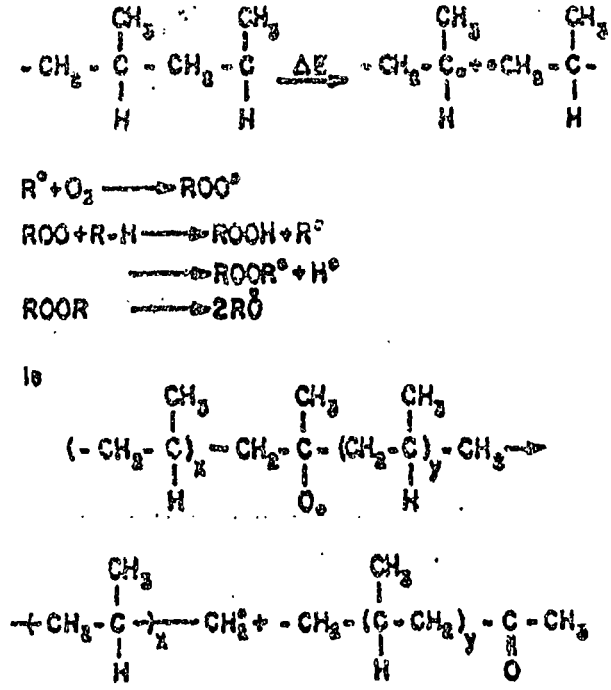
Informacje ogólne

Możliwości technologiczne IChiTJ pozwalają na otrzymanie odpornego radiacyjnie PP-M o symbolu PP-MKE93 w ilości około ok. 100 ton/rok w postaci granulatu. Należy zaznaczyć, że MZRiP w Płocku produkują tylko jedną odmianę Malenu P J60 o wskaźniku płynięcia
WSP=5.5-8.5g/10min, przeznaczoną do strzykawek sterylizowanych tlenkiem etylenu. Jak już wspomniano istnieje możliwość otrzymywania odmian PP-M o zmiennych właściwościach przetwórczych, t.j. wskaźniku płynięcia WSP powyżej 6 g/10 min., np. 12-25 g/10 min do produkcji strzykawek o małych pojemnościach zgodnie z zaleceniami producentów zagranicznych.

W zależności od potrzeb przewiduje się otrzymywanie i stosowanie koncentratu PP-M, którego dodatek w stosunku 1:1 do Malenu P J601 pozwoli na produkcję strzykawek i innego sprzętu medycznego, jednocześnie obniżając koszt jednostkowy PP-MKE93.
W ICHiTJ prowadzone są prace mad dalszym rozszerzeniem zastosowań PP-MKE93, m.in. przygotowano 1.120 kg tego tworzywa do produkcji obudowy w sprzęcie laryngologicznym do pobierania wymazu.

Na temat opinii Zakładu Materiałów Medycznych Instytutu Leków o polipropylenie PP-MKE93 oraz wyrobów medycznych sterylizowanych radiacyjnie prosimy zapoznać się z referatem dr T.Achmatowicz "Zasady dopuszczania wyrobów sterylizowanych radiacyjnie do stosowania w medycynie".

Produkcją PP odpornego na promieniowanie jonizujące w dawek sterylizujących zajmują się dwie firmy w Europie: BASF w Niemczech i Himont we Włoszech . BASF produkuje PP o nazwie handlowej Novolen 1300L o wskaźniku płynięcia WSP=5.0g/10min. Firma ta zaleca mieszanie Novolenu 1300L z Novolenem 1100 o WSP=11.0g/10min w zależności od pojemności strzykawek dwuczęściowych oraz dodatek Novolenu 13 Konc.. SL02, tj. koncentratu ze środkiem poślizgowym. Firma Himont produkuje dwie odmiany PP odpornego radiacyjnie Moplen F11G o WSP=12g/10min do strzykawek dwuczęściowych do 5ml i Moplen F30G o WSP=12g/10min do strzykawek dwuczęściowych powyżej 5ml. Na rynek amerykański firma dostarcza PP o nazwach Pro-Fax PD921 o WSP=10g/10min i Pro-Fax PD o WSP=12g/10min do produkcji strzykawek dwuczęściowych sterylizowanych radiacyjnie.



Rys.1. Schemat tworzenia się rodników polipropylenu PP.

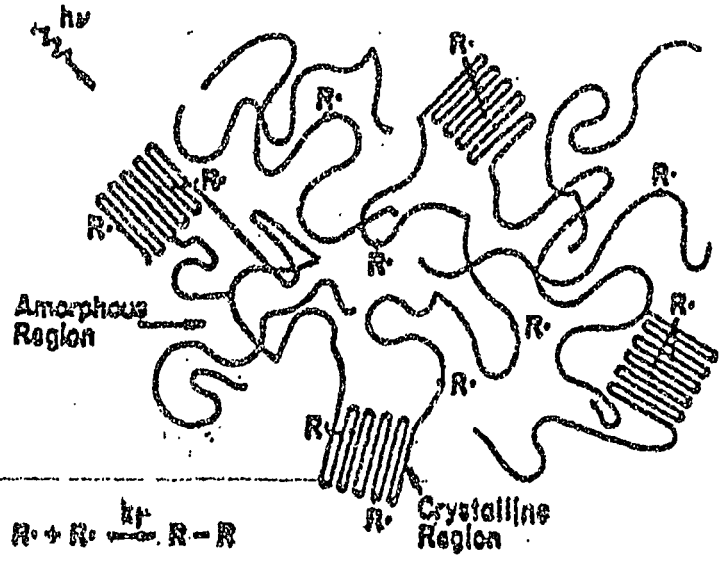


Fig. 1. Schematic representation of radicals induced by γ-irradiation in isotactic polypropylene.

Rys.2. Schemat umiejscowienia rodników w polipropylenie PP.

Tablica 1. Zakres badań kwalifikacyjnych Instytutu Leków

I. **BADANIA CHEMICZNE** produktów lub zanieczyszczeń migrujących do:

A. Wyciągów wodnych:

1. Cechy badane organoleptycznie /smak, zapach, barwa, zmętnienie/.
2. Pojemność buforowa:
   - alkaliczność, ml 0.01N HCl
   - kwasowość, ml 0.01N NaOH
3. Związki redukujące - produkty radiolizy, ml 0.01N $Na_2S_2O_3$
4. Związki absorbujące światło UV w zakresie 220-360 nm
5. Zanieczyszczenia jonami: NH_4 i Cl^-,
6. Zanieczyszczenia jonami metali ciężkich w przeliczeniu na Pb^{2+}
7. Zanieczyszczenia nielotne z parą wodną
8. Chromatografia cienkowarstwowa

B. Wyciągów heksanowych:

10. Absorbcja w UV, max. 280 nm
11. Związki rozpuszczalne w heksanie, w %

II. **BADANIA BIOLOGICZNE** wyciągów wodnych:

1. Toksyczność
2. Działanie homolizujące, w %
3. Jałowość

III. **BADANIA FIZYCZNE:**

1. Szczelność opakowań strzykawek.
2. Wytrzymałość zgrzewu opakowań.
3. Wymagania ogólne strzykawek wg normy.
4. Siła niezbędna do rozpoczęcia przesuwu tłoka w strzykawce
5. Opory przy przesuwie tłoka w korpusie strzykawki przed i po ekstrakcji 95% etanolem (ocena praktyczna migracji substancji ze strzykawek do roztworu modelowego).
6. Szczelność strzykawek przy aspiracji i przy kompresji.
7. Pojemność strzykawki nominalna, resztkowa i znamionowa zgodnie z normą krajową.
8. Średnia siła przesuwu tłoka w strzykawce wg normy ISO7886/90 projekt.
9. Średnia siła przesuwu tłoka w strzykawce wg normy ISO7886/90 projekt z płynami modelowymi - wodą destylowaną, olejem arachidowym i olejem arachidowym z dodatkiem 10% etanolu.

BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TREKOWYCH MEMBRAN FILTRACYJNYCH

Marek Buczkowski , Alfred Fiderkiewicz ,Wojciech Starosta

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej , Zakład Badań Strukturalnych

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono charakterystykę trekowych membran filtracyjnych znanych również jako "filtry jądrowe". Membrany takie stanowiące produkt zaawansowanej technologii (wykorzystanie wiązki ciężkich jonów z cyklotronu) znajdują szereg zastosowań w zakresie mikrofiltracji. Przeprowadzono badania odporności radiacyjnej membran trekowych wykonanych z poliestru (PETP), poliwęglanu (PC) i polipropylenu (PP). Bardzo wysoką odporność radiacyjną wykazują membrany wykonane z PETP, nieco niższą membrany z PC, natomiast nie są odporne radiacyjnie membrany z typowego PP. Sterylizację radiacyjną można prowadzić tylko w przypadku membran trekowych wykonanych z folii PETP i PC.

Przedstawiono biomedyczne zastosowanie membran trekowych: w nierozbieralnej nasadce filtracyjnej na strzykawkę lekarską oraz w opatrunkach medycznych. W pierwszym przypadku po zgłoszeniu patentowym rozpoczęte zostało seryjne wytwarzanie nasadek filtracyjnych z membranami trekowymi o średnicy porów: 0,20; 0,45 lub 1,3 μm.

W przypadku opatrunków uzyskano pozytywne wyniki badań klinicznych i podjęto działania nad uruchomieniem ich wytwarzania w warunkach przemysłowych.

1. WSTĘP

Współczesna biotechnologia i takie dziedziny jak medycyna, mikrobiologia , farmacja , biochemia nie mogą obejść się bez stosowania procesów membranowych do filtracji i separacji substancji . Coraz ważniejszą rolę zaczynają odgrywać w tym zakresie tzw." membrany trekowe" (w lit. ang. określane jako "ion track", "particle track" czy też "track etched"- membranes), stanowiące produkt współczesnej techniki akceleratorowej.[1] Wydaje się, że proponowana powyżej nazwa jest bardziej adekwatna niż stosowana dotychczas w tym przypadku -"filtry jądrowe" (ang. nuclear filtres).

Nieliczne ośrodki na świecie zajmują się pracami badawczymi i wytwarzaniem membran trekowych. Należą do nich :CYCLOPORE WHATMAN (Belgia), COSTAR Co. (USA), GANIL (Francja), GSI-Darmstadt (RFN), HM-Rossendorf (RFN) i wreszcie wiodący w tej dziedzinie ZIBJ-Dubna (Rosja).[2,3] Z tym ostatnim ośrodkiem od wielu lat współpracuje Zakład Badań Strukturalnych IChiTJ w zakresie tematyki dot. trekowych membran filtracyjnych i ich zastosowań.

W pracy przedstawiono: charakterystykę trekowych membran filtracyjnych, wyniki badań dotyczące odporności radiacyjnej tych membran oraz omówiono ich zastosowania biomedyczne.

2. CHARAKTERYSTYKA TREKOWYCH MEMBRAN FILTRACYJNYCH

2.1. Wytwarzanie membran trekowych

Membrany trekowe (MT) wytwarzane są przez oddziaływanie wiązki ciężkich jonów, przyspieszanych z reguły w cyklotronie, z cienką folią polimerową. Wiązka ciężkich jonów powoduje powstanie w przewijanym pasie folii sieci utajonych śladów czyli inaczej mówiąc "treków" (ang. tracks) o charakterze stochastycznym. Energię jonów wybiera się tak, aby ich zasięg przekraczał grubość folii. Najczęściej stosowane są w tym celu jony ^{40}Ar, ^{59}Co, ^{63}Cu ^{84}Kr, ^{129}Xe przyspieszone do energii od 2 do 5 MeV/u .[4]

Naświetloną w cyklotronie folię poddaje się następnie obróbce foto-chemicznej, gdzie najważniejszą fazę stanowi proces trawienia chemicznego (NaOH lub KOH w przypadku folii PETP). Wykorzystywany jest tu efekt zwiększonej szybkości trawienia (nawet 10^3x) wzdłuż treku w porównaniu z szybkością trawienia materiału poza obrębem treku. Dobór parametrów kąpieli trawiącej pozwala na precyzyjne sterowanie parametrami końcowymi mikroporów .[5] Omówione powyżej procesy zobrazowane są na rys. 1.

2.2. Własności i parametry membran trekowych

Membrany trekowe wytwarzane są z reguły z takich materiałów polimerowych jak: polietylenotereftalan (PETP), poliwęglan (PC), polipropylen (PP). Typowa grubość folii z takich materiałów zawiera się w zakresie od 8 do 15 μm. MT charakteryzują się takimi unikalnych własnościami w porównaniu z klasycznymi materiałami stosowanymi w mikrofiltracji jak:

- dobrze zdefiniowany kształt i wielkość mikroporów (najczęściej wytwarzane są mikropory cylindryczne),
- dobra gładkość powierzchni membrany.

Inne istotne parametry to:

- wysoka odporność chemiczna i termiczna,
- niewystępowanie aktywności biologicznej ,
- brak wydzieleń materiału filtru do filtratu.

Podstawowe parametry charakteryzujące membranę trekową to średnica porów i gęstość powierzchniowa porów. W przypadku typowych MT parametry te zawierają się odpowiednio w zakresach: (0,1 - 3,0)μm oraz (10^9 - 10^5) porów /cm^2 (Tabela I) .[6,7]

Można również wprowadzić parametr pochodny, porowatość, definiowany jako część powierzchni membrany zajętą przez pory (wyrażona w %). Dla MT porowatość zawiera się w zakresie: (8-15)%.

W tabeli I podano również wielkości strumienia wody i powietrza przepływającego przez MT o podanych wyżej parametrach, przy ciśnieniu zewnętrznym wynoszącym 1 bar.

2.3. Wyznaczanie parametrów oraz możliwe zastosowania MT

Celem wyznaczania parametrów MT wykorzystuje się mikroskopię optyczną (przy większych średnicach porów), mikroskopię elektronową (z reguły SEM) [3], metody rentgenowskie SAXS i WAXS [8] i in. Przykładowe zdjęcia ze skaningowego mikroskopu elektronowego obrazujące widok powierzchni oraz przełomu fragmentu MT są na rys.2.

Otrzymanie pełnej charakterystyki MT jest możliwe dzięki zastosowaniu zautomatyzowanej metody pęcherzykowej w przyrządzie Coulter Porometr II [9]. Przyrząd ten umożliwia szybkie uzyskanie danych dot.: średnicy porów (wartość średnia, minimalna, maksymalna) , rozkładu różniczkowego średnicy porów , rozkładu gęstości powierzchniowej porów, wartości przepływu powietrza. Przykładowe wydruki przedstawione są na rys.3.

Na podstawie przytoczonych tu pozycji literaturowych przedstawiono zakres proponowanych zastosowań trekowych membran filtracyjnych w zależności od wielkości porów (Tabela II)

Tabela I. Parametry trekowych membran filtracyjnych.

Średnica porów, [μm]	Gęstość powierzchniowa [liczba porów/cm^2]	Wielkość strumienia przy 1 bar	
		Woda [ml/min × cm^2]	Powietrze [l/min×cm^2]
5	5,0 * 10^5	2500	60
3	1,4 * 10^6	2000	50
2	3,2 * 10^6	1000	30
1	1,3 * 10^7	350	18
0,8	2,0 * 10^7	230	13
0,6	3,5 * 10^7	130	9
0,45	6,3 * 10^7	70	6
0,20	3,2 * 10^8	14	2,6
0,10	1,3 * 10^9	4	1,1

Tabela II

Zakres zastosowań trekowych membran filtracyjnych w zależności od wielkości porów

Wielkość porów [μm]	Zakres zastosowań
0,03-0,08	Separacja wirusów i protein , dializa
0,1	Filtracja wirusów, analiza materiałowa w mikroelektronice
0,2	Wyznaczanie składu mikrobiologicznego , ogólna filtracja sterylna kropli do oczu, uszu i nosa, badania komórkowe i tkankowe, immunologia, mikroskopia epifluorescencyjna, separacja bakterii z zawiesin wirusowych, sterylna filtracja reagentów do diagnozy, biosensorów i elektrod enzymowych
0,45	Bakteriologia wodna, analiza drożdży i grzybów pleśniowych, badania komórkowe i tkankowe, immunologia, mikroskopia epifluorescencyjna, filtracja azbestów, analiza zanieczyszczeń w agresywnych roztworach i rozpuszczalnikach
0,6	Plazmoforeza, badania mikrobiologiczne składników komórek, wina, piwa i mleka
0,8	Oczyszczanie cieczy wskaźnikowych, olejów immersyjnych, próbek i roztworów reagentów do pomiarów fotometrycznych i spektroskopowych, oczyszczanie smarów do miniaturowych łożysk i precyzyjnych instrumentów
1,0	Badania planktonu, prefiltracja surowicy, przygotowanie ultraczystych cieczy, wykrywanie drożdży i grzybów pleśniowych
2,0	Chemotaxis
3,0	Cytologia (diagnoza komórek nowotworowych), ogólna mikrofiltracja i oczyszczanie

3. ODPORNOŚĆ RADIACYJNA MEMBRAN TREKOWYCH

3.1.Wprowadzenie i założenia eksperymentu

Jak już było wspomniane wcześniej MT mogą znaleźć szerokie zastosowanie w takich dziedzinach gdzie zalecana jest sterylizacja radiacyjna gotowych wyrobów. W związku z tym niezbędna stała się znajomość odporności radiacyjnej MT. Brak było danych na ten temat w dostępnej literaturze tak więc zaszła potrzeba przeprowadzenia odpowiednich badań.[10,11]

W tym celu próbki folii wyjściowych i membran trekowych zostały naświetlone wiązką elektronów w akceleratorze liniowym LAE 13 w Zakładzie Chemii i Techniki Radiacyjnej IChiTJ.

Przebadane zostały próbki folii i MT z następujących materiałów:

-poliester (PETP) firmy NITRON-ERG (Polska), nazwa ESTROFOL-ET, średnica porów:0,2; 1,5 i 2,8 μm;

- poliwęglan (PC) firmy BAYER (RFN), nazwa MACROFOL oraz firmy CYCLOPORE-WHATMAN (Belgia), średnica porów; 0,2 μm;

-polipropylen (PP) firmy TORAY (Japonia); nazwa TORAYFAN, średnica porów 0,2 μm .

W eksperymentach dawki radiacyjne zwiększano od wartości 10 kGy aż do 3000 kGy w przypadku poliestru oraz do 1000 kGy dla pozostałych materiałów. Celem zachowania równowagi niezbędnej do właściwego pomiaru dawki w czasie naświetlania próbki zostały obłożone grubszą warstwą materiału wyjściowego (rys. 3).

3.2. Metody pomiarowe i wyniki eksperymentów

Badanie wytrzymałościowe naświetlonych próbek zostały przeprowadzone na tensometrze MONSATO TENSOMETER w Instytucie Polimerów w Moskwie zgodnie z zaleceniami normy ASM D638-89.

Mierzono wytrzymałość na zerwanie oraz wydłużenie przy zerwaniu. Dla każdej próbki wykonano od 6 do 10 pomiarów a wyniki zostały przedstawione w postaci wartości średniej z odpowiednim średnim odchyleniem standardowym.

Test ciśnieniowy został przeprowadzony dla próbek o powierzchni 1 cm^2 , umocowanych w specjalnym uchwycie. Do uchwytu podawany był gaz przy wzrastającym ciśnieniu , aż do momentu pęknięcia próbki.

Wyniki pomiarów przedstawione są na kolejnych rysunkach. Rys. 4. przedstawia wytrzymałość na zerwanie od dawki pochłoniętej w przypadku folii poliestrowej Estrofol-ET oraz MT wykonanych z tej folii. Widoczny jest spadek wytrzymałości o charakterze liniowym z tym, że wartości znaczące tego spadku następują przy dawkach o rząd wielkości przekraczających dawkę sterylizacyjną, wynoszącą ok. 30 kGy.

Rys. 5. przedstawia zależność ciśnienia gazu przy którym występowało rozrywanie próbek folii i MT o średnicy porów 0,2μm, wykonanych z różnych materiałów, od pochłoniętej dawki. Widoczne jest, że poliwęglan wykazuje dobrą odporność radiacyjną natomiast w przypadku polipropylenu parametry mechaniczne folii i MT w sposób drastyczny pogarszają się już przy dawce sterylizacyjnej.

Badania strukturalne przeprowadzono na skaningowym mikroskopie elektronowym JEOL 840 w Laboratorium Reakcji Jądrowych ZIBJ w Dubnej. Wykonano szereg zdjęć powierzchni folii i próbek MT oraz ich przekrojów, uzyskanych przez złamanie próbek w ciekłym azocie.

Zdjęcia z mikroskopu elektronowego wykonane przed i po naświetleniu próbek MT z folii poliestrowej Estrofol-ET dawką 3 MGy przedstawione są na rys.6 i 7. W przypadku próbki

naświetlonej, wyraźnie widoczne są mikropęknięcia zarówno na powierzchni membrany jak i w przekroju. Amorfizacja zachodząca podczas naświetlania takiego polimeru jak PETP prowadzi zaniku struktur krystalicznych. Zniszczenie łańcuchów oraz sieciowanie w czasie i po naświetlaniu niszczy krystality dwuosiowo orientowanego polimeru i zamienia je w strukturę ziarnistą. Taka struktura staje się bardzo słabo związana co powoduje kruchość folii czy membrany.

4. ZASTOSOWANIE MEMBRAN TREKOWYCH

4.1. Wprowadzenie

Jak wspomniano już wcześniej z danych literaturowych wynika, że MT mogą znaleźć wszechstronne zastosowanie w wielu dziedzinach. W ramach prac prowadzonych w IChiTJ skoncentrowano się na: nasadce filtracyjnej na strzykawki lekarskie oraz opatrunkach medycznych.

Prowadzenie prac aplikacyjnych w zakresie biomedycznym stało się możliwe dzięki przeprowadzeniu odpowiednich badań wstępnych. Z Instytutu Leków w Warszawie uzyskano analizę Nr 471-474/92 , która stwierdza, że membrany trekowe wykonane z folii poliestrowej "Estrofol" w zakresie badań chemicznych i biologicznych odpowiadają wymaganiom stawianym surowcom i półproduktom dla wyrobów medycznych.

4.2. Nasadki filtracyjne

Nasadki filtracyjne na strzykawki lekarskie zostały opracowane i przebadane po wykonaniu serii prototypowej ,w ramach współpracy z Politechniką Warszawską (Wydz. Chemii , Z-d Syntezy i Przetwórstwa Polimerów) oraz Głównym Instytutem Górnictwa w Katowicach (b. Z-d Technologii Chemicznych) . Prace te zakończyły się zgłoszeniem patentowym.[12]

Przekrój nasadki filtracyjnej przedstawiony jest na rys. 8. Najistotniejszym zespołem nasadki jest pakiet filtracyjny zawierający (patrząc od strony wlotu) : prefiltr , membranę trekową oraz podkład z tkaniny poliestrowej . Pakiet filtracyjny zaciśnięty jest między dwoma korpusami posiadającymi na wewnętrznych stronach kanały rozpływowe. Zewnętrzny pierścień obtryskowy zapewnia odpowiednią wytrzymałość mechaniczną i szczelność całego układu. Korpusy oraz pierścień zaciskowy zostały wykonane z PP modyfikowanego, odpornego radiacyjnie (wniosek pat. w Z-dzie Chemii i Techniki Radiacyjnej IChiTJ).

Wlot i wylot nasadki zostały wykonane w systemie LUER. Próby wytrzymałościowe z efektem pozytywnym przeprowadzono przy ciśnieniu wprowadzanego gazu do 8 barów.

W Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie przeprowadzono badania skuteczności filtracji jałowej przez MT wg. normy USP XXII, Suppl. 7/92. W badaniach zastosowano kulturę bakterii *Pseudomonas diminuta* przesączając hodowlę bulionową o gęstości 10^7/ml przy ciśnieniu 2,5 bar. We wszystkich 14-tu przypadkach przy zastosowaniu membran o średnicy mikroporów 0,2 μm stwierdzono jałowość przesączu.

Wytwarzanie nasadek na skalę przemysłową zostało uruchomione w PPHU "Q-3" w Łodzi, w ramach umowy licencyjnej. Obecnie wytwarzane są trzy rodzaje nasadek zawierające membrany trekowe o średnicach porów: 0,2; 0,45 i 1,3 μm .

Omawiane nasadki filtracyjne zostały przetestowane z efektem pozytywnym w praktyce laboratoryjnej w szeregu instytucji takich jak:

- Zakłady Farmaceutyczne " POLFA" - pracownia insuliny, dział kontroli jakości,
- Szpital Wojewódzki w Siemianowicach Śl. - filtr ochronny w aparacie do wytwarzania ozonu;
- Centralny Szpital kliniczny Śl. AM - Zakłady Produkcyjne Płynów Infuzyjnych w Katowicach
- Centralny Szpital Kliniczny WAM w Warszawie - Zakład Transplantologii,
- Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie - filtracja i sterylizacja roztworów biomedycznych
- IChiTJ , Z-d Chemii Analitycznej - filtracja roztworów do kolumny chromatograficznej.

4.3. Opatrunki medyczne

W ramach współpracy z GIG w Katowicach opracowano modele opatrunków wielowarstwowych zawierających membranę trekową. Założeniem było to aby MT pełniła rolę bariery bakteriologicznej, umożliwiając zarazem cyrkulację powietrza i pary wodnej w obrębie rany. Pozostałe elementy opatrunku to materiały: chłonne , osłonowe i wiążące.[13]

Zaproponowanych zostało szereg wariantów opatrunków wielowarstwowych spośród których najbardziej charakterystyczne przedstawione są na rys. 9. W dwóch pierwszych wariantach MT ma przylegać bezpośrednio do rany. W wariantach b) i c) zastosowana włóknina metalizowana pełni rolę izolacji termicznej. Prototypowe opatrunki w wariantach wymiarowych: 8x10, 10x12 i 10x20cm zostały wykonane w Czechowickich Zakładach Materiałów Opatrunkowych w Czechowicach. W IChiTJ przeprowadzono sterylizację radiacyjną partii prototypowych różnych wariantów opatrunków.

Wykonane partie prototypowe opatrunków w różnych wariantach zostały przekazane do odpowiednich testów i badań klinicznych. Podstawowe prace w tym zakresie zostały przeprowadzone w GIG (Zakład Medycyny Górniczej) oraz w Szpitalu Górniczym w Siemianowicach Śl. na Oddziale Leczenia Oparzeń. Przeprowadzono tam testy skórne, kontaktowo-uczuleniowe oraz w szerokim zakresie badania kliniczne.

Dalsze opinie lekarskie uzyskano z Dep. Ochrony Zdrowia i Warunków Pracy Wyższego Urzędu Górniczego w Katowicach, CSK WAM w Warszawie oraz Kliniki Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii AM w Łodzi.

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- poliestrowa MT nie powoduje uczuleń u pacjentów,
- bardziej przydatne są opatrunki wielowarstwowe zawierające włókninę absorbującą,
- dobre wyniki uzyskano w leczeniu: oparzeń powierzchniowych, drobnych zranień, ran

pooperacyjnych jak też podczas zabiegów chirurgicznych,

- opatrunki z MT przylegające bezpośrednio do zranienia czy oparzenia zmniejszają dolegliwości bólowe przy zmianie opatrunku i mogą przyspieszać proces gojenia,
- opatrunki o większych rozmiarach zawierające tkaninę metalizowaną zalecane są w pomocy doraźnej podczas wypadków czy katastrof,
- omawiane opatrunki nie nadają się do bezpośredniego stosowania na rany zakażone, ropiejące i głębokie oparzenia.

W opiniach wskazano również na potrzebę prowadzenia dalszych badań klinicznych oraz użytkowych omawianych opatrunków, a zarazem na celowość podjęcia ich produkcji.

W przygotowaniu jest wniosek patentowy na opatrunki medyczne zawierające MT jak też podjęto niezbędne kroki celem seryjnego wytwarzania różnych wersji takich opatrunków.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Membrany trekowe znane również pod nazwą "filtry jądrowe" stanowią produkt zaawansowanej technologii (zastosowanie cyklotronu) i charakteryzują się szeregiem unikalnych własności. Są to membrany o działaniu powierzchniowym , a ich charakterystyczną cechą jest precyzyjnie określona średnica porów z przedziału (0,1-3,0)μm. Membrany te zostały wytworzone w ZIBJ-Dubna z krajowej folii poliestrowej Estrofol-ET o grubości 12 μm i uzyskały atest Instytutu Leków w Warszawie dopuszczający je do zastosowań medycznych.

Przeprowadzone badania wykazały bardzo dobrą odporność radiacyjną membran trekowych wykonanych z folii poliestrowej (PETP) co daje podstawy do stosowania w ich przypadku sterylizacji radiacyjnej jak też - możliwość zastosowania ich w polu silnego promieniowania jonizującego. Dobrą odpornością radiacyjną charakteryzują się membrany trekowe wykonane z poliwęglanu (PC), natomiast membrany wykonane ze standardowego polipropylenu (PP) nie mogą być poddawane rutynowej sterylizacji radiacyjnej.

W Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej przy współpracy zewnętrznej podjęto prace nad zastosowaniem membran trekowych w zakresie biomedycznym, gdzie mogą pełnić rolę bariery mikrobiologicznej.

Przy współpracy z PW i Głównym Instytutem Górnictwa (GIG) w Katowicach, opracowano i przebadano nierozbieralną nasadkę filtracyjną na strzykawki lekarskie zawierającą wkład filtracyjny z membraną trekową, zgłaszając odpowiedni wniosek patentowy. Przeprowadzono z wynikiem pozytywnym testy filtracji jałowej standardowych roztworów kultur bakteryjnych.

Seryjne wytwarzanie powyższych nasadek z końcówkami typu LUER zostało uruchomione w PPHU "Q-3" w Łodzi na zasadzie umowy licencyjnej. Nasadki takie znajdują coraz szersze zastosowania przy: mikrofiltracji sterylizującej roztworów biomedycznych, oczyszczaniu preparatów do kolumn chromatograficznych itd. Obecnie najpoważniejszym odbiorcą nasadek są Z-dy Farmaceutyczne "POLFA" .

Drugi wyrobem zawierającym membranę trekową jest wielowarstwowy opatrunek medyczny. Prace w tym zakresie podjęto przy współpracy z GIG i Czechowickimi Zakładami Materiałów Opatrunkowych. Oracowano i wykonano serie prototypowe kilku wariantów

opatrunków medycznych. Badania kliniczne wykazały, że spełniają one wszystkie wymagania dobrego opatrunku, zarówno przy długotrwałym stosowaniu jak i do zastosowań doraźnych. Podstawowe dziedziny zastosowań to: powierzchniowe zranienia, rozległe lekkie oparzenia, rany pooperacyjne.

Obecnie podjęto niezbędne kroki celem wdrożenia produkcji seryjnej omawianych opatrunków w wytypowanym zakładzie produkcyjnym.

LITERATURA

1. R. Spohr, "Ion Tracks and Microtechnology, Principles and Application" , Vieweg, Braunschweig 1990.

2. "Particle track membranes and their applications", Proc. of the 2 nd Meeting, 2-6 Dec 1991 Szczyrk, Poland, Ed. by W. Starosta, M. Buczkowski, Warsaw/ Katowice 1992.

3. "Particle track membranes and their applications" Proc. of the 3 rd Int. Conf. , 26-29 Oct. 1993 Jachranka, Poland, Ed. by W. Starosta, M. Buczkowski, INChT Warsaw.

4. B.E.Fischer, R. Spohr, "Production and use of nuclear tracks: imprinting structure on solids", Rev. of Modern physics, Vol. 55, Nr 4, Oct. 1983.

5. H. B. Lueck et al., "Productions of particle-track membranes by means of a 5MV tandem accelerator", Nuc. Instr. and Methods in Physics Res. B50/1990/, Els. Sc. Publ. 3. V.

6. "Jadernye membrany" - katalog OIJI Dubna 1989.

7. "RoTrac-Capillary Pore Membranes", Prod. Inf. Zentralist. fur Kernforschung, Rossendorf b/Dresden, DDR-8051

8. S. Rabiej, A. Włochowicz, "SAXS and WAXS examinations of the crystallinity in polymers", Angew. Macromol. Chem., 175, 81-97, 1990

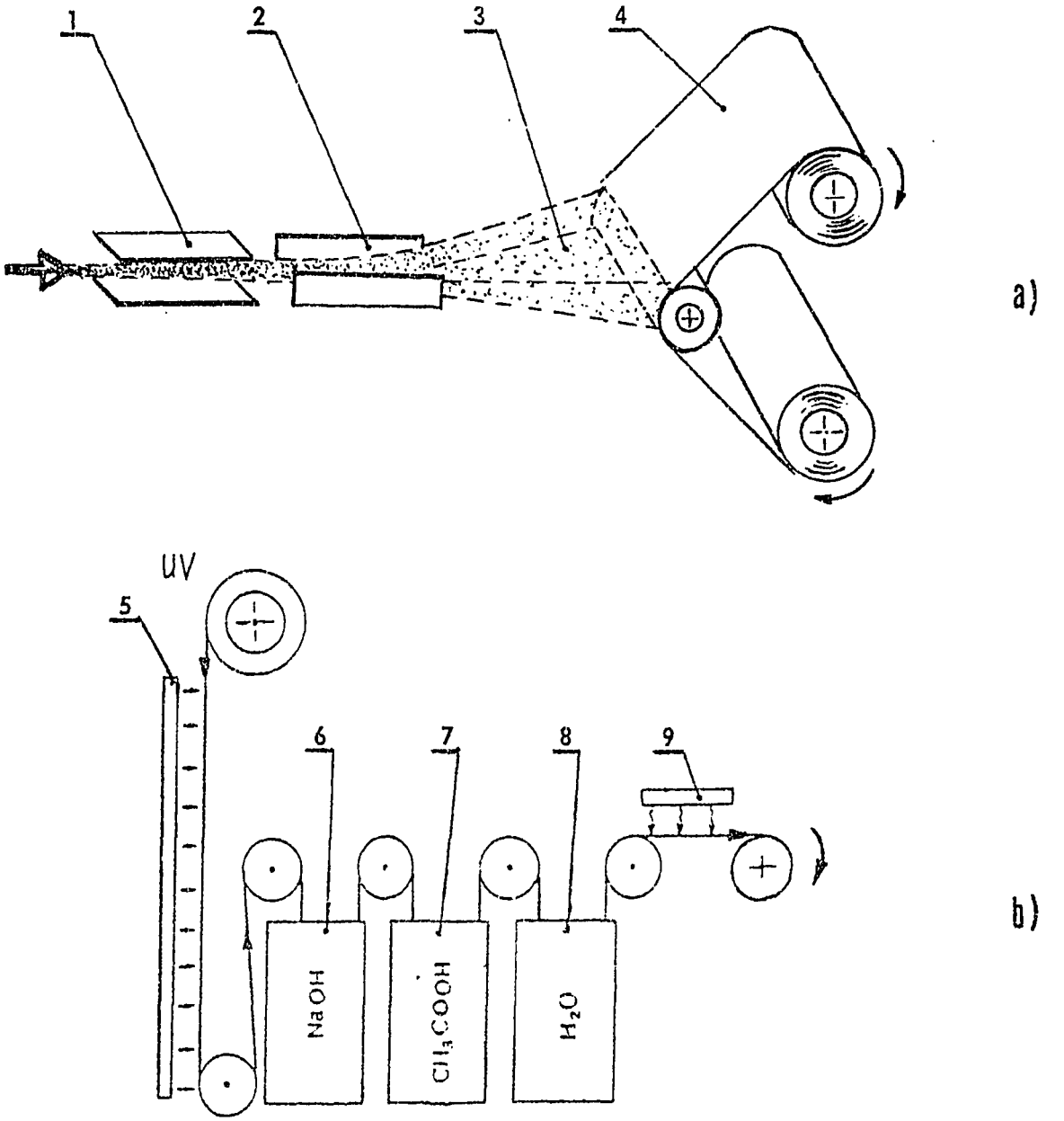
9. Prosp. f-my Coulter Elektronics Ltd , Northwell Drive, England n/t "Coulter Potometer II"

10. M. Buczkowski, A. Fiderkiewicz, et al. , "Some properties of foils and PTM made of different polymers irradiated by electrons", pp. 94-5, INChT Ann. Rep. 1992 Warsaw

11. N.I.Zhitariuk, A. Fiderkiewicz, M. Buczkowski, G. N. Kovalev, O.L.Orelovich, T. Żółtowski, "Tensile properties of electron irradiated track membranes", Eur. Polym.J. (in print)

12. Zgłoszenie pat. Nr P 302 895 z dn. 06.04.94, "Sposób wytwarzania nasadek filtracyjnych oraz nasadka filtracyjna" , J. Kiełkiewicz i in.

13. E. Meinhardt z Zesp. BF-2, "Badania nad przydatnością akceleratorowych membran kapilarnych do układów filtracyjnych w medycynie i technice", Opr. Nr 744 110 3L2, GIG, Katowice 1993 (Zlec. IChiTJ).

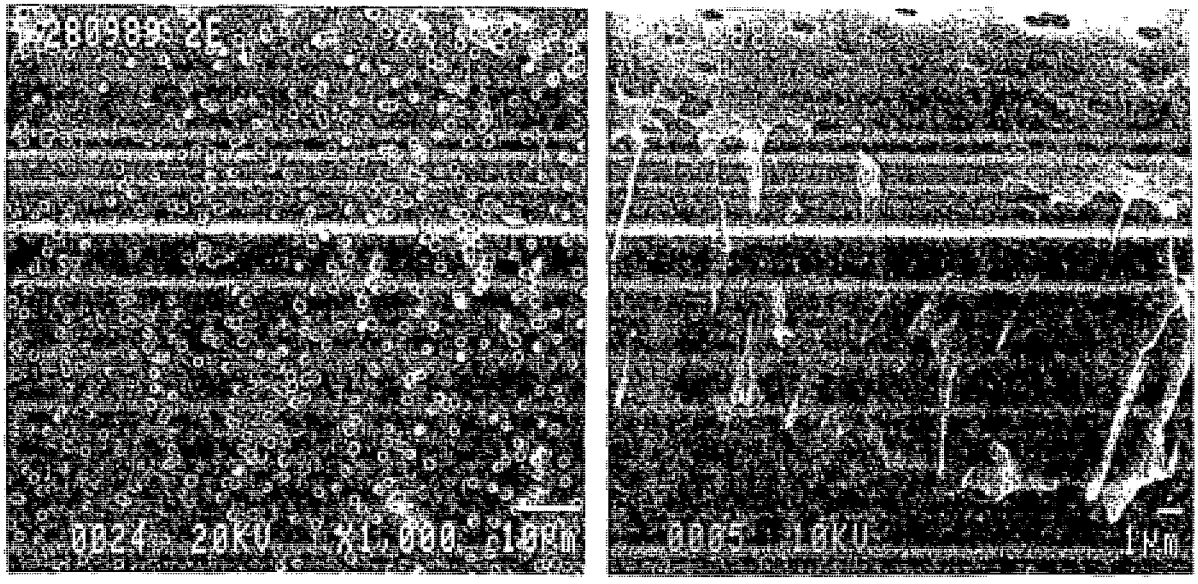


Rys.1. Schemat wytwarzania trekowych membran filtracyjnych z folii PETP :

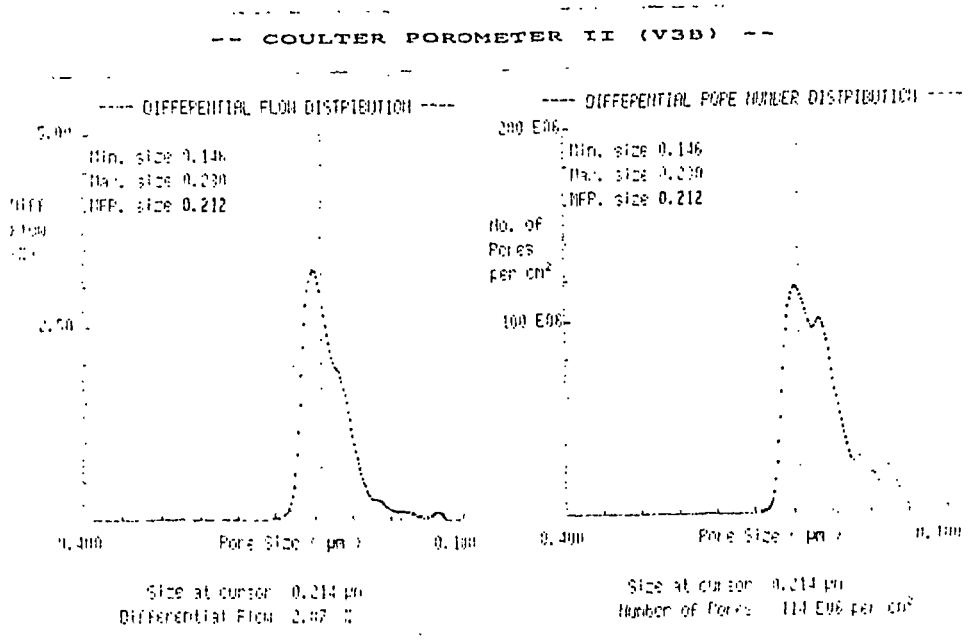
a/ naświetlanie przewijanego pasa folii wiązką ciężkich jonów z cyklotronu,

b/ obróbka foto-chemiczna naświetlonej folii.

1 - płytki odchylania pionowego, 2 - płytki odchylania poziomego, 3 - rozmyta wiązka ciężkich jonów, 4 - pas przewijanej folii /w próżni/, 5 - sensybilizacja /naświetlanie UV/, 6 - trawienie treków, 7 - zobojętnianie czynnika trawiącego, 8 - płukanie, 9 - suszenie

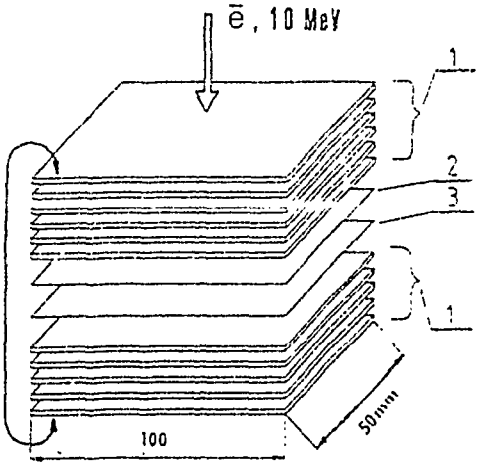


Rys.2. Widok powierzchni próbki membrany trekowej o średnicy porów 1 µm /a/ oraz przełomu takiej próbki w ciekłym azocie /b/. /Zdjęcia ze skaningowego mikroskopu elektronowego/



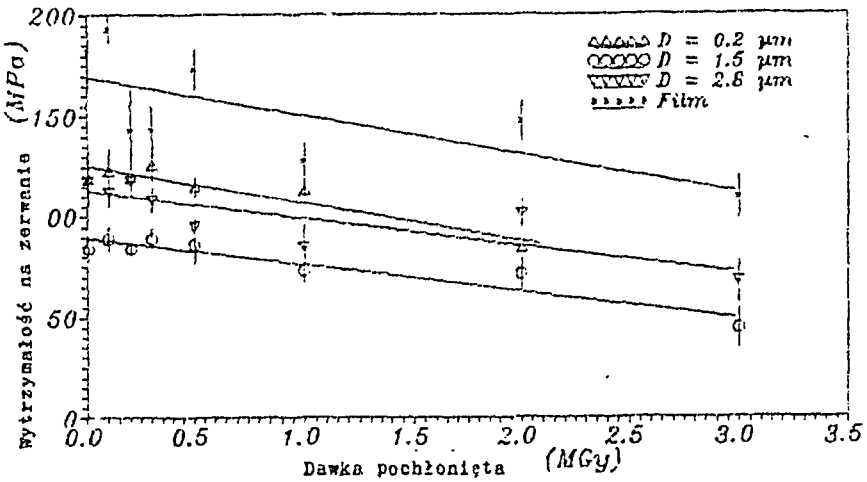
Rys.3. Przykładowe wydruki z porozymetru Coulter Porometer II, przedstawiające: różniczkowy rozkład strumienia oraz różniczkowy rozkład liczby porów w zależności od ich średnicy /średnia wartość średnicy porów wynosi: 0,21 µm/

Przyrząd powyższy został zakupiony z funduszy Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

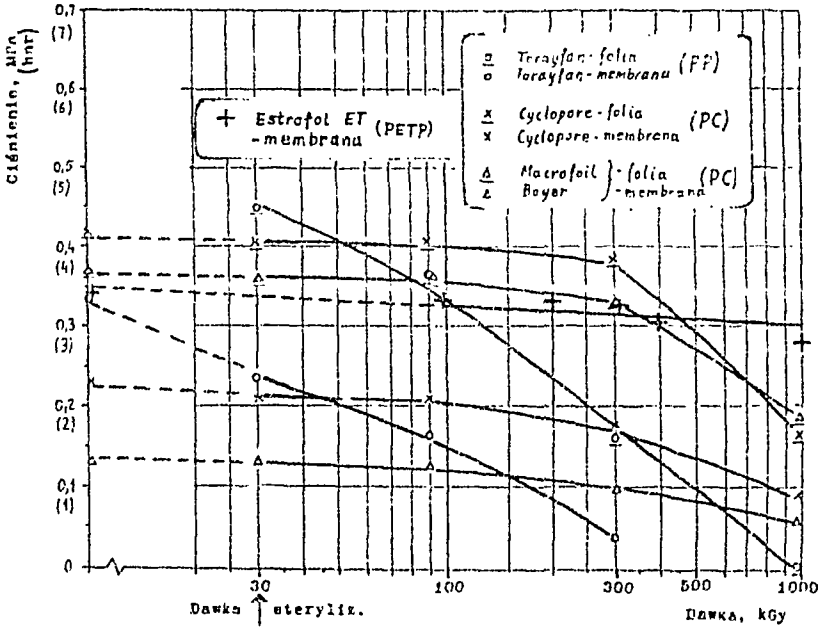


Rys.4. Elementy składowe próbki przeznaczonej do eksperymentów w zakresie odporności radiacyjnej MT

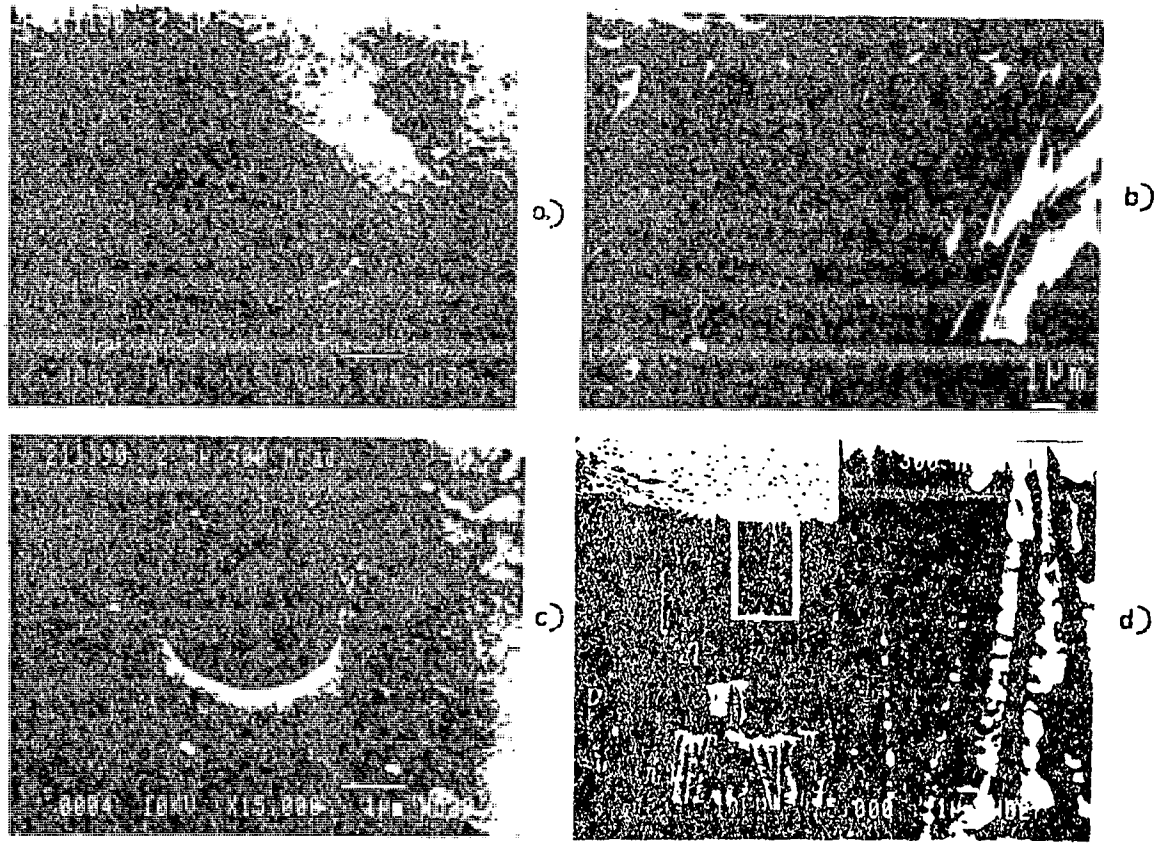
1 - okładki z 5-ciu warstw folii "Estrofol", ≠ 175 μm,
2 - próbka MT, 3 - próbka folii "Estrofol", ≠ 12 μm.



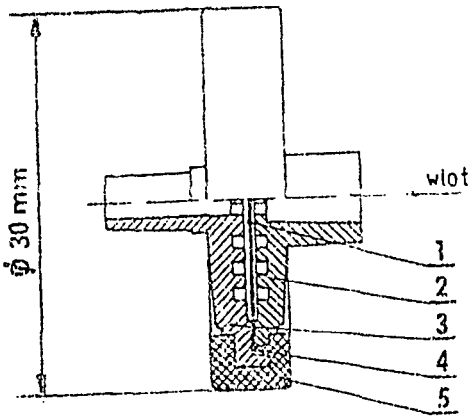
Rys.5. Zależność wytrzymałości na zerwanie od dawki pochłoniętej w przypadku folii poliestrowej "Estrofol" o grubości 12 um oraz membran trekowych o różnych średnicach porów, wykonanych z tej folii



Rys.6. Zależność ciśnienia gazu przy którym następowało rozrywanie próbek folii i membran trekowych o średnicy porów 0,2 μm od pochłoniętej dawki przy naświetlaniu wiązką elektronów /próbki wykonano z różnych materiałów polimerowych/.

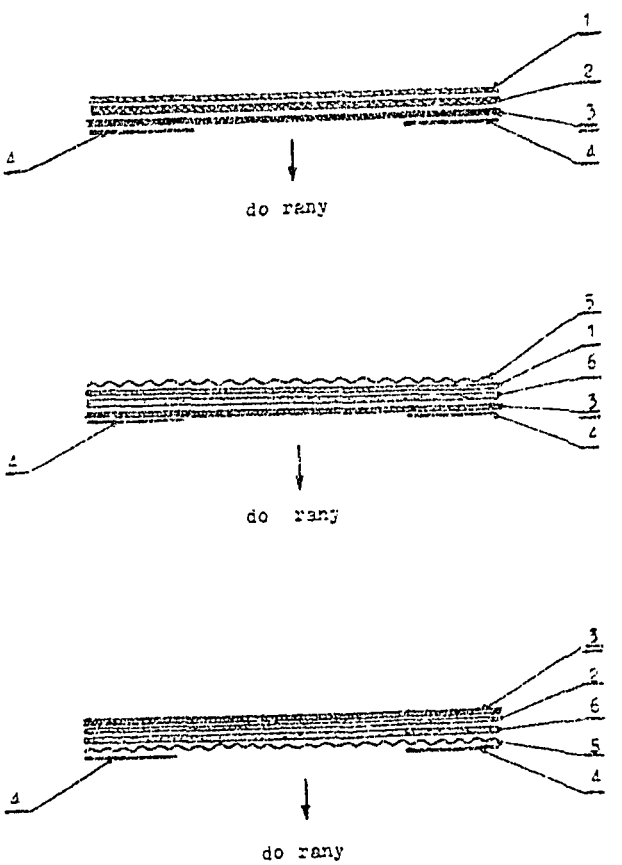


Rys.7. Zdjęcia z mikroskopu elektronowego obrazujące powierzchnię i przełom próbek MT wykonane przed /a,b/ oraz po /c,d/ naświetleniu próbek szybkimi elektronami przy dawce: 3 MGy



Rys.8. Przekrój nasadki filtracyjnej na strzykawkę lekarską

1 - pakiet filtracyjny z MT,
2 - korpus wlotowy,
3 - korpus wylotowy,
4 - uszczelnienie,
5 - pierścień zaciskowy



Rys. 9. Różne warianty wielowarstwowych opatrunków medycznych

1 - włóknina osłonowa, 2 - gaza lub warstwa chłonna, 3 - membrana trekowa, 4 - przylepiec, 5 - włóknina metalizowana, 6 - absorber

TECHNOLOGIE RADIACYJNE ORAZ TECHNIKI JĄDROWE PRZYJAZNE DLA CZŁOWIEKA I ŚRODOWISKA NATURALNEGO

Andrzej G. Chmielewski, Lech Waliś

Technologie radiacyjne

Wiązka elektronów jest cudownym piórem kreślącym obraz na ekranie naszego odbiornika telewizyjnego. Energia elektronów wystrzeliwanych z elektrody kineskopu sięga 25-40 tys.elektronowoltów, moc wiązki nie przekracza wata.

Podobna wiązka elektronów wytwarzana w urządzeniu zwanym akceleratorem o mocy sięgającej setek kilowatów i energii sięgającej kilkunastu milionów elektronowoltów staje się potężnym narzędziem powodującym pożądane zmiany fizykochemicznych i biologicznych właściwości materiałów.

Na świecie w zastosowaniach technicznych i badawczych pracuje ponad 1000 akceleratorów, a w samej Japonii ponad 300. Japończycy , którzy bez wątpienia przejęli od Amerykanów poza przemysłem zbrojeniowym, gałązkę pierwszeństwa w zastosowaniu nowości technologicznych, czując dobry interes wykupili wszystkie liczące się w świecie firmy produkujące akceleratory elektronów (USA, Francja, etc.).

Polska mimo, że jej potencjał gospodarczy i naukowo-techniczny jest nieporównywalnie mniejszy od potencjału takich potęg jak Japonia czy USA posiada w kraju 11 akcelartorów elektronów, których sumaryczna moc sięga 200kW.

Pierwszy akcelerator elektronów został uruchomiony w IChTJ w 1971r i stworzył podstawy rozwoju szeregu nowych technologii.

POLSKIE SUKCESY TECHNOLOGICZNE

POLIOLEFINOWE WYROBY TERMOKURCZLIWE Z "PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU"

Poliolefiny poddane działaniu promieniowania jonizującego podlegają wtórnemu sieciowaniu . Poprzez napromieniowanie i rozdmuch rurek czy też rękawa foliowego uzyskuje się odpowiednie kształtki termokurczliwe. Po podgrzaniu rurka lub taśma kurczy się i obciska izolowany przewód czy też przedmiot.

Wyroby te stosowane są szeroko w elektrotechnice, elektronice, w budownictwie, w pracach instalacyjnych etc., m.in. do naprawy przewodów i kabli, łączenia kabli, osłon antykorozyjnych, łączenia przewodów wentylacyjnych

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej wspólnie z Przedsiębiorstwem Budowlano-Rozwojowym "Energokabel" w Ożarowie opracował technologie produkcji i oprzyrządowanie, które są chronione trzema patentami

Ponadto IChTJ samodzielnie opracował technologię i oprzyrządowanie do produkcji taśm termokurczliwych, na które to rozwiązanie uzyskał dwa dalsze patenty.

Licencję na produkcję rur termokurczliwych zakupił ZUT Człuchów, który w oparciu o akcelerator o macy 20kW i energii elektronów o wiązce 10MeV ma możliwość rocznej produkcji ok. 100 ton tych wyrobów.

Przemysłowe linie ciągłej obróbki wyrobów termokurczliwych wyposażone w podobny akcelerator znajdują się na Żeraniu i ich zdolności produkcyjne wynoszą 1000 km rur i 100 km taśm rocznie.

IChTJ wraz OBR"Energokabel"-Ożarów sprzedały poprzez BHZ Elektrim licencję i maszyny do:

- Niemiec
- Szwajcarii
- Jugosławii
- Rumunii
- Słowacji.

TYRYSTORY SZYBKIE

Zakłady Elektronowe UNITRA-LAMINA wspólnie z IChTJ opracowały nowoczesną technologię wytwarzania tyrystorów szybkich, wykorzystując napromienianie strumieniem szybkich elektronów odpowiednio wyselekcjonowanych struktur półprzewodnikowych.

Pozwala to na zastosowanie tyrystorów do urządzeń pracujących przy podwyższonej częstotliwości do ok. 10kHz (wymagany czas wyłączenia 1,5.....63 mikrotrakcji).

Tyrystory szybkie stosuje się w trakcji elektrycznej (napędy z odzyskiem energii elektrycz- ej), górnictwie (lokomotywy dołowe, automatyzacja ruchu), hutnictwie (grzanie indukcyjne), telepomiarach (stacje radarowe). Oszczędności energii elektrycznej w kraju wynikające ze stosowania powyższych tyrystorów sięgają 32GWh. Jest to zatem najlepszy sposób ochrony środowiska - zmniejszenie zużycia (i produkcji) energii elektrycznej.

Obie powyższe technologie, w odróżnieniu od obróbki chemicznej materiałów są czystymi technologiami, w trakcie modyfikacji materiałów nie powstają żadne odpady.

STERYLIZACJA RADIACYJNA

Tradycyjne metody sterylizacji utensyliów medycznych opierają się o stosowanie tlenku etylenu w mieszance z dwutlenkiem węgla lub freonem.

Tlenek etylenu jest gazem palnym, wybuchowym a przede wszystkim wysoce toksycznym (ponad wszelką wątpliwość udowodniono jego kancerogenne działanie). Sprzęt opakowany w półprzezroczystą folię jest traktowany w komorze gazowej wcześniej wymienioną mieszanką gazową. Następnie musi on być przechowywany przez kilka tygodni tak,aby "wywietrzały" pozostałości gazu.

Pozostałości te jednak mogą sięgać nawet 50 ppm, podczas gdy normy Wspólnot Europejskich dopuszczają zawartość 5 ppm a USA 1 ppm. Zdarzają się przypadki, że sprzęt

np. strzykawki jednorazowego użytku etc.), w którym stwierdzono przekroczenia eksportowany jest z krajów zachodnich do krajów b.bloku wschodniego (również Polski).

Gazy z komory sterylizacyjnej należy oczyszczać przy użyciu skomplikowanych systemów absorpcyjnych, bądź poprzez dopalanie katalityczne. Często instalacje oczyszczające gazy mają zbyt małą efektywność lub po prostu nie są stosowane, co stwarza duże zagrożenie dla człowieka i środowiska.

Wad tych pozbawiona jest sterylizacja radiacyjna z wykorzystaniem promieniowania gamma lub elektronów. Proces prowadzony jest w opakowaniach zbiorczych i sprzęt może być przekazywany do dystrybutora.

W MITR Politechniki Łódzkiej wykorzystywane jest do sterylizacji nieduże źródło gamma (Co-60), w IChTJ od lat osiemdziesiątych proces prowadzony jest przy użyciu akceleratora laboratoryjnego. Jego wydajność pozwala na wysterylizowanie w ciągu roku 22,5 mln strzykawek lub 4 mln rękawic lub 15 mln cewników.

W tym roku uruchomiono pierwszą pilotową przemysłową stację sterylizacji radiacyjnej wyposażoną w akcelerator 13 kW/10 MeV. Wydajność stacji wynosi 50 mln sztuk strzykawek lub

10 mln rękawic lub 40 mln sztuk cewników.

Poza sprzętem medycznym prowadzona jest sterylizacja przeszepów kostnych, skóry, wycinków żył.

Polipropylen - odporny radiacyjnie

W IChTJ opracowano i zgłoszono do opatentowania mieszankę polipropylenu, którą można stosować do wyrobu produktów sterylizowanych radiacyjnie.

Uruchomiono ciąg technologiczny do produkcji tego materiału, który uzyskał atest Instytytu Leków. Na rynek wprowadzono pilotową serię kilkudziesięciu tysięcy strzykawek jednorazowego użytku wyprodukowanego z nowego materiału.

Opatrunki hydrożelowe

W Międzyresortowym Instytucie Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej opracowano opatrunki hydrożelowe.

Opatrunek hydrożelowy stanowi przezroczysty płat żelu o grobości 3,5 mm, który uzyskuje się przez napromieniowanie wodnego roztworu polimerów syntetycznych (poliwinylopirolidon, glikol polietylenowy) i naturalnych (agr). W procesie naświetlania promieniowaniem gamma lub elektronami uzyskuje się sieciowanie (żelowanie) oraz sterylizację opatrunku.Opatrunek stanowi barierę dla bakterii, zapewnia dostęp tlenu do rany, przylega dokładnie a nie przylepia się do skóry,absorbuje wysięki i toksyny, łagodzi ból.

W 1993 roku wartość produkcji w trzech przedsiębiorstwach sięga 2 mld zł.

Wyrób uzyskał wyróżnienie na Targach Wynalazczości "INPRO 93".

"HITY" APARATUROWE - RADIOMETRYCZNE MIERNIKI DLA OCHRONY ATMOSFERY

Mierniki radiometryczne wykorzystują zasadę oddziaływania promieniowania z materią. Wyposażone są w niskoaktywne źródło promieniowania i detektor promieniowania połączony z systemem rejestracji, np. komputerowanej. Są z reguły urządzeniami bezkontaktowymi t.zn.

nie jest wymagany bezpośredni kontakt z mierzonym medium (np. pomiar przez ściankę rurociągu).

MIERNIK STĘŻENIA KWASU SIARKOWEGO

Emisja dwutlenku siarki z instalacji do produkcji kwasu siarkowego (ze spalania siarki lub odzysku dwutlenku siarki i instalacji oczyszczających gazy odlotowe) może być ograniczone przez optymalizację procesu technologicznego, co nie jest możliwe bez stosowania dokładnego miernika stężenia kwasu.

W IChTJ opracowano miernik stężenia kwasów działający na zasadzie spowalniania neutronów.

W Siarkopolu - Tarnobrzeg, Hutach Miedzi w Legnicy i w Głogowie, PZCh Luboń, ZCh Police, ZGH Bukowno, HMN-Szopienice, ZA Tarnów pracują 42 takie mierniki.

MIERNIKI ZAPYLENIA POWIETRZA

Monitoring zanieczyszczenia powietrza jest podstawą działań dążących do ograniczenia emisji..

W IChTJ opracowano automatyczny miernik zapylenia, którego zasada działania opiera się na zasadzie pomiaru absorpcji promieniowania jądrowego w pyle zebranym na taśmie filtracyjnej.

W Polsce pracuje już 12 takich przyrządów, jeden z nich w Świętokrzyskim Parku Narodowym.

RADIOZNACZNIKI POMAGAJĄ UTRZYMYWAĆ TECHNOLOGIE CZYSTYMI I BEZPIECZNYMI

Wprowadzenie niewielkiej ilości znacznika promieniotwórczego do strumienia materiału pozwala na śledzenie jego ruchu. Pozwala też szybko znaleźć miejsce, w którym nawet niewielkie ilości toksycznych chemikaliów (np. ropy, benzyny) wydostają się do środowiska.

BADANIE EFEKTYWNOŚCI OCZYSZCZALNI ŚCIEKÓW I ROZPŁYWÓW ZANIECZYSZCZEŃ W WODNYCH ODBIORNIKACH NATURALNYCH

Ścieki zbierane z instalacji przemysłowych dużych zakładów przemysłowych są poddawane obróbce chemicznej lub biologicznej i następnie odprowadzane do rzeki, jeziora, morza.

Znaczniki promieńotwórcze pozwalają na sporządzenie dokładnych bilansów wodno-ściekowych oraz pozwalają na stwierdzenie czy urządzenia oczyszczalni ścieków (piaskowniki, uśredniacze, komory biologiczne i urządzenia chemiczne, osadniki) działają prawidłowoi jak można je usprawnić.

Prace te były lub są prowadzone dla MZRIP Płock, Rafinerii Gdańskiej, ZWCh Elana Toruń, ZCh Police etc.

Zrzucane z oczyszczalni do wód ścieki dalej zawierają niewielkie ilości zanieczyszczeń. Jeśli ścieki te zostaną szybko wymieszane z dużą ilością wody mikroorganizmy żyjące w środowisku poradzą sobie z nimi w procesie samooczyszczania. Gorzej, jeśli miejsce zrzutu nie zostało wybrane prawidłowo - wtedy następuje trwałe zniszczenie życia biologicznego w określonym obszarze akwenu wodnego.

Przy użyciu dwu znaczników, barwnikowego i radioizotopowego, można łatwo wybrać optymalne miejsce zrzutu ścieków oczyszczonych oraz określić szybkość przebiegu samooczyszczania.

IChiTJ posiada łodzie wyposażone w odpowiedni sprzęt do prowadzenia tego typu prac. Prace były prowadzone dla EC Połaniec, Rafinerii Gdańskiej, MZRiP Płock etc.

IZOTOPOWA KONTROLA SZCZELNOŚCI I LOKALIZACJA MIEJSC NIESZCZELNYCH W INSTALACJACH, ZBIORNIKACH I RUROCIĄGACH

Niewielkie choćby nieszczelności w instalacjach przemysłu naftowego, chemicznego etc. zagrażają bezpieczeństwu ich pracy oraz stwarzają zagrożenie dla środowiska.

W wyniku nieszczelności zbiorników magazynowych należących do stacji benzynowych i zakładów przemysłowych występuje zanieczyszczenie gruntu oraz wód gruntowych. Wiele razy słyszeliśmy o studniach, w których woda zawiera produkty naftowe a niedawny wybuch gazu wypływającego z nieczczelności rurociągu przy jednej z ruchliwych tras komunikacyjnych zwrócił uwagę i na ten problem.

IChTJ opracował odpowiednie metody oraz sprzęt do wykrywania nieszczelności. Do instalacji, zbiorników lub rurociągów dozowany jest związek znaczony, którego adsorpcja w miejscach nieszczelności jest określana przy użyciu sprzętu radiometrycznego. W przypadku rurociągów są to specjalne poruszające się w ich wnętrzu sondy detekcyjne.

- W przypadku podziemnych rurociągów do transportu cieczy (ropa naftowa, benzyna, oleje) o średnicy 200 do 600 mm wykrywane są nieszczelności nie większe niż 1 dm_3/godz. wycieku. W przypadkach podziemnych i nadziemnych rurociągów do transportu gazu czułość metody wynosi 100 cm^3godz. Wartość usług, które świadczy IChTJ w tym zakresie wynosiła w roku 1992 700 mln zł.

Główni odbiorcy to: MZRiP Płock, Rafineria Gdańska, Przedsiębiorstwo Eksploatacji Rurociągów Naftowych, Oddziały CPN i ZA Puławy.

Modyfikacje metody, używające innych znaczników i sprzętu służą do badań szczelności dużych zbiorników wodnych, co jest jednym z elementów kontroli ich bezpieczeństwa. Prace takie prowadzono dla zbiornika wodnego w Żarnowcu, zapory Przeczyce, uśredniacza ścieków w ZCh Elana etc.

TECHNOLOGIA WYKORZYSTUJĄCA WIĄZKĘ ELEKTRONÓW DO USUWANIA DWUTLENKU SIARKI I TLENKÓW AZOTU Z GAZÓW SPALINOWYCH

W Polsce w wyniku spalania paliw kopalnych, głównie węgla, do atmosfery emitowanych jest przeszło 4 mln ton SO2 i ponad 1 mln ton NOx. Drugie z zanieczyszczeń jest bardziej szkodliwe od
dwutlenku siarki i określając jego wpływ na środowisko należy użyć mnożnika 3. Jego negatywna rola jest zatem również wysoka tak jak rola dwutlenku siarki, o której słyszymy tak dużo.

Kwaśne deszcze prowadzą do niszczenia lasów, ziem uprawnych, a wdychane zanieczyszczenia rujnują zdrowie.

Jedną z metod walki z tym wielce szkodliwym zjawiskiem jest oczyszczanie spalin emitowanych z elektrowni i ciepłowni. Wcześniej wspomniany wpływ wiązki elektronów na materię powoduje, że związki zawarte w gazach stają się niezwykle reaktywne. Poprzez reakcję z amoniakiem oba zanieczyszczenia przekształcane są w nawóz sztuczny.

W EC Kawęczyn zbudowano stację pilotową, jedyną w Polsce, w której usuwane są jednocześnie SO_2 i NO_x o wydajności 20.000 Nm3/godz. Jest ona jedną z dwóch instalacji pilotowych działających w świecie (druga instalacja działa w Japonii). Niektóre z rozwiązań wyprzedzają nawet rozwiązania światowe, czego dowodem jest zaangażowanie się w badaniach w EC Kawęczyn, również finansowe, Japonii, Niemiec i USA.

Uzyskane sprawności sięgające 90-95% (SO_2 i NO_x) za nawiasem dowodzą, że jest to proces mogący mieć duże znaczenie dla ograniczenia emisji kwaśnych zanieczyszczeń gazowych. Prace optymalizacyjne dążą do redukcji zużycia energii oraz usprawnienia trudnego procesu filtracji produktu.

Prowadzone są przygotowania do budowy, w oparciu o pomoc finansową z zagranicy, instalacji przemysłowej EC Pomorzany.

Technologia ta jest świetnym przykładem dla zilustrowania tzw. "fall out" (opadu) technologicznego.

Instalacje według rozwiązań IChTJ zaprojektowało BSP PROATOM przy udziale Betonstalu i Energoinstalu.

Filtr workowy zaprojektował Biprohut a zbudowała firma prywatna Golanko, filtr żwirowy zaprojektował Proatom a zbudowała firma prywatna Morawski.

System komputerowy zbierania danych zaprojektowała i zbudowała firma Vitra przy współpracy z IPJ Świerk.

TECHNOLOGIA WYKORZYSTUJĄCA WIĄZKĘ ELEKTRONÓW DO HIGIENIZACJI OSADÓW Z OCZYSZCZALNI BIOLOGICZNEJ

Osady z oczyszczalni biologicznych ścieków komunalnych mogą być stosowane po dodatku soli potasu jako dobre nawozy rolnicze. Ponieważ są one skażone biologicznie (jaja pasożytów, bakterie coli etc.), są składowane przes szereg lat w starych wyrobiskach etc., co nie zabezpiecza przed roznoszeniem chorób (np. przez dzikie ptactwo). Dla rozwiązania tego problemu niezbędne jest wprowadzenie termicznej lub wykorzystującej wiązkę elektronów higienizacji osadów. Wspólnie z IOS i BP Stolica IChTJ przygotował założenia takiej instalacji.

40 cm^3 osadów na dobę (miasto wielkości Otwocka może być higienizowane przy zastosowaniu akceleratora o mocy 10 kW i energii 10 MeV.

HIGIENIZACJA I UTWALANIE ŻYWNOŚCI

Dla higienizacji i utrwalania żywności stosowane są metody chemiczne (np benzoesan sodowy, gazowanie tlenkiem etylenu etc.). Ślady tych substancji sterylizujących i konserwujących żywność są wykrywane nawet po długim okresie czasu.

Z drugiej strony, np. z uwagi na bardzo duże skażenie biologiczne żywność (np. przypraw, sea-food, kurczaków, owoców etc.) praktzki takie muszą być stosowane. Skażenie biologiczne żywności prowadzi do ciężkich chorób, a nawet zgonów. Zjawisko to nie jest chyba zbyt dostrzegane a przez to czasami lekceważone.

Utrwalanie żywności zapobiega z drugiej strony jej psuciu a więc również wpływowi na zdrowie konsumenta i posiada aspekt ekonomiczny.

Ciekawą metodą chemiczną (a bez wprowadzania dodatków chemicznych) jest metoda napromieniowania żywności niewielkimi dawkami promieniowania gamma i elektronów.

Metody te stosowane są szeroko w Holandii, Francji i USA. Jest to również metoda wykorzystywana przy przygotowywaniu porcji żywnościowych dla konsumentów lub pacjentów z brakiem odporności (po przeszczepach).

IChTJ zbudował i uruchomił stację pilotową do higienizacji oraz utrwalania żywności wyposażoną w akcelerator 10 kW/10 MeV (importowany) oraz badawczy 1 kW/10MeV (rozwiązania polskie ZDAJ - IPJ Świerk). Prowadzone są tam prace testowe.

MZiOS wydało zezwolenie na stosowanie tej metody dla przypraw, czosnku, cebuli, pieczarek i ziemniaków.

BADANIA WPŁYWU PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO NA WŁAŚCIWOŚCI SAMOPRZYLEPNYCH KLEJÓW AKRYLOWYCH

Elżbieta Wojtyńska*, Wojciech Głuszewski**
- **Instytut Chemii Przemysłowej,* Warszawa, ul. Rydygiera 8.
** *Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,* Warszawa, ul. Dorodna 6.

Jedną z właściwości przylepców medycznych kontaktujących się z żywą tkanką, powinna byc odporność na sterylizację, zwłaszcza radiacyjną. Odporne powinno być zarówno podłoże jak i klej samoprzylepny.

W wyrobach medycznych stosuje się następujące gatunki klejów samoprzylepnych:

- kleje kauczukowe
- termotopliwe (kopolimery EVA)
- kopolimery kwasu akrylowego i akrylanu 2-etyloheksylowego

Dwa pierwsze kleje są nieodporne na działanie wysokich temperatur i promieniowania UV. Pod wpływem tych czynników ulegają degradacji, zmieniają kolor i tracą swoje właściwości użytkowe. Nie nadają się więc do stosowania do wyrobu np. serwet czy szwów chirurgicznych.

Kopolimery akrylowe nie ulegają łatwo degradacji termicznej i nie zmieniają koloru pod wpływem promieniowania UV, mogą być więc z natury odporne na sterylizację promieniowaniem wysokiej częstotliwości.

Jednym z zadań prowadzonych prac nad opracowaniem technologii samoprzylepnych klejów akrylowych w formie emulsji wodnej było otrzymanie kleju odpornego na sterylizację radiacyjną.

Odporny tzn. nie tylko nie ulegający degradacji, ale też nie zmieniający swoich właściwości klejących : adhezji, lepkości i kohezji. Związane są one z subtelną strukturą polimeru.

Parametry te, których wartości oznacza się różnymi metodami w zależności od przeznaczeń, dla przylepców medycznych bada się następująco:

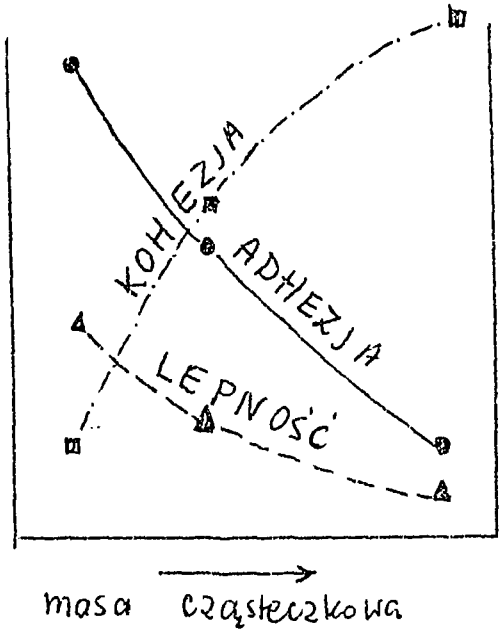
adhezję - za pomocą pomiaru siły potrzebnej do oderwania połączenia klejowego między gładką płytką chromowaną a przylepcem o szerokości 25 mm. Plastry medyczne winny mieć adhezję 3 - 7 N/25mm.

kohezję - za pomocą pomiaru czasu, w którym przylepiec o szerokości 25mm przyklejony do płytki szklanej umieszczony w komorze o temp. 70°C i obciążony ciężarem 0,5 kg, odklei się. Kohezja kleju medycznego powinna być niemniejsza niż 1 godz.

lepność - (ang. tack) mierzona za pomocą toczącej się kulki stalowej, spuszczonej z równi pochyłej o nachyleniu 45° . Kulka powinna potoczyć się 3 - 15 cm.

Powyższe właściwości klejów samoprzylepnych zależą od wielu różnych czynników. Adhezja i lepność związana jest ze zjawiskami dyfuzji łańcuchów swobodnych polimeru, przyciąganiem Van der Waalsa i przyciąganiem elektrostatycznym związanym z obecnością grup funkcyjnych na powierzchni kleju.

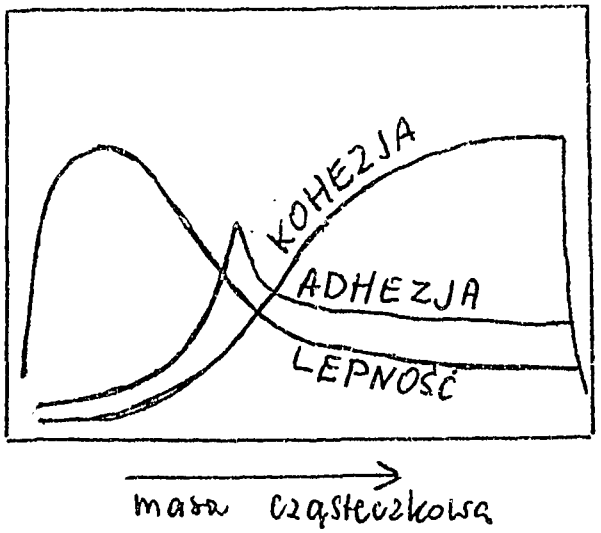
Kohezja zależy od masy cząsteczkowej polimeru. Przy znormalizowanych pomiarach i użyciu identycznych receptur na kleje, można założyć, że parametry te zależą od masy cząsteczkowej średniej i rozkładu. Adhezja i lepność są większe przy niższych masach, kohezja wyższa przy wyższych.



Rys.1. Zależność właściwości kleju samoprzylepnego od masy cząsteczkowej polimeru *(za M. Krenceski, J.J. Johnson, S.C. Temin, Macromol. Chem. Phys. C 26(1),1986).*

Z rysunku widać więc, że klej o dobrych właściwościach powinien charakteryzować się pewną optymalną masą cząsteczkową: średnią i rozkładem. Gdyż gdy rośnie adhezja i lepność maleje kohezja i na odwrót.

Podobne zależności właściwości klejów od mas cząsteczkowych wyznaczone dla większej ilości danych przedstawiono na rys. 4.



Rys.2. Zależność właściwości kleju samoprzylepnego od masy cząsteczkowej polimeru dla szerokiego zakresu zmian mas cząsteczkowych (*ibidem)*

Widać więc, że polimer po napromienieniu nie powinien ulec degradacji ani sieciowaniu, gdyż zbyt duża zmiana masy cząsteczkowej kleju pociąga za sobą zmianę właściwości klejących.

Przygotowanie próbek do badań.

Sporządzono powlekaty klejowe z udziałem klejów o różniącej się adhezji (od 1 do 15 N/2.5 cm) i kohezji (od 2 min do >1 h). Powleczono różne podłoża: folię poliestrową, tkaninę, włókniny. Próbki te poddano napromienieniu jedną, zalecaną dawką 25 kGy (tab1). Następnie, wybrano jeden klej o nienajlepszych właściwościach, zrobiono z jego udziałem powlekaty na folii poliestrowej i napromieniono je różnymi dawkami od 20 do 40 kGy.

Dla wszystkich próbek przed i po napromienieniu oznaczono adhezję, kohezję i lepność.

Warunki napromienienia powlekatów klejowych.

Proces napromienienia prowadzono w STACJI STERYLIZACJI RADIACYJNEJ SPRZĘTU MEDYCZNEGO I PRZESZCZEPÓW przy użyciu akceleratora Elektronika 10/10 o następujących parametrach:

energia elektronów	10 MeV
moc średnia wiązki	10 kW
szerokość przemiatania	65 cm
częstotliwość przemiatania	5 Hz

niestabilność energii	+5%
niestabilność prądu wiązki	+5%
częstotliwość powtarzania	25 - 400 Hz
częstotliwość robocza	1.8 GHz
długość impulsu	4 - 8 ms

Próbki sterylizowano zalecaną dawką 25 kGy . Część próbek poddano napromienieniu zwiększającymi się dawkami: 20, 25, 20, 35 , przy szybkości transportera 53, 42, 36 i 30 cm/min.Wielkość dawki pochłoniętej promieniowania ustalano za pomocą metody kalorymetrycznej z dokładnością +10%. Rozkład dawki pochłoniętej określono przy pomocy folii dozymetrycznej PVC. Stopień zaciemnienia tworzywa wyznaczano spektrofotometrycznie przy długości fali 395 nm.

Wyniki przedstawiono w tabeli 1 i 2.

Tab.1. Właściwości powleczenia klejowego dla różnych próbek kleju napromienionych dawką 25 kGy.

próbka	przed napromienieniem		po napromienieniu	
	adhezja N/2.5 cm	kohezja (czas)	adhezja N/2.5 cm	kohezja (czas)
1.	3.5 - 10	2 min	3.5-6.5	>1 h
2.	3.0 -5.8	3 h	3.6-4.8	3 h
3.	3.3- 6.2	1h	3.6- 4.8	1 h
4.	7.0-10	3h	7.3-9.0	3 h
5.	3.0 - 5.8	7 min	3.0-4.7	>12 h

Tabela 2. Właściwości powleczeń klejowych sporządzonych z wybraną partią kleju napromienionych różnymi dawkami.

dawka (kGy)	adhezja N/2.5 cm	kohezja (czas)
0	3.5 - 5.4	33 min
22.9	3.5 - 6.2	> 1 h
26.1	3.5 - 5.7	>1 h
31. 5	5.0 - 7.2	> 1h
38.5	3.0- 4.55	> 1h

Wnioski:

1. Przylepce sporządzone z udziałem akrylowych emulsyjnych klejów samoprzylepnych są odporne na promieniowanie jonizujące do dawki ~40 kGy.

2. Właściwości kleju po napromienieniu ulegają poprawie: adhezja nie zmienia się, wewnętrzna spoistość kleju - kohezja zwiększa się . Klej nadaje się do stosowania w przylepcach kontaktujących się z żywą tkanką.

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego Nr 7 7707 91 02 pt:

" Opracowanie technologii otrzymywania bezrozpuszczalnikowych klejów dla medycyny".