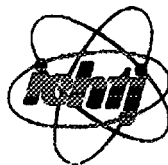
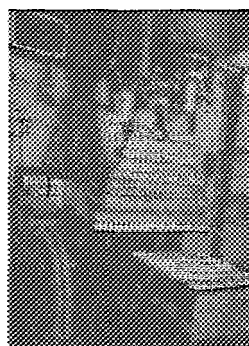




INIS-PL--005

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ**IV WIOSENNA SZKOŁA****STERYLIZACJI RADIACYJNEJ
SPRZĘTU MEDYCZNEGO, PRZESZCZEPÓW,
FARMACEUTYKÓW I KOSMETYKÓW****26 - 27 maja 1997 rok****Warszawa**

**We regret that
some of the pages
in this report may
not be up to the
proper legibility
standards, even
though the best
possible copy was
used for scanning**

METODY STERYLIZACJI MEDYCZNEJ

Wacław Stachowicz

*Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
Laboratorium Identyfikacji Napromieniowania Żywności
Warszawa*

WPROWADZENIE

Podstawą skutecznej higieny medycznej, której celem jest przeciwdziałanie zakażeniom i szerzeniu się epidemii, jest sterylność sprzętu stosowanego przez personel medyczny, leków, odżywek, a nawet powietrza, gdy w grę wchodzi operacje chirurgiczne i hospitalizacja osób o ograniczonej odporności immunologicznej. W celu zapewnienia sterylności wymienionych materiałów i środowiska, stosowane są odpowiednie metody wyjaławiania. W współczesnym świecie potrzeby w tym zakresie są ogromne, w związku z czym metody sterylizacji stosowane lokalnie np w szpitalach, przez lekarzy oraz przez wykwalifikowany personel pielęgniarstwa, które dawniej stanowiły podstawę higieny medycznej, dziś już nie wystarczają i stanowią tylko niewielki procent tego, co się w tym zakresie robi. Natomiast większość materiałów o gwarantowanym stopniu sterylności dostaje obecnie lekarz jako gotowy produkt jednokrotnego użytku, który wyjmuje z opakowania tuż przed zastosowaniem. Wielkoprzemysłowe metody wyjaławiania mają tę przewagę nad stosowanymi lokalnie, że w zakładach sterylizujących wyroby medyczne obowiązują rygorystyczne zasady, dzięki czemu eliminowane są w zarodku przypadki niedokładności zabiegu sterylizacyjnego. Przypadki takie mogą sporadycznie wystąpić przy wyjaławianiu materiałów medycznych w małej skali i dlatego wymagane są w takich przypadkach testy mikrobiologiczne.

W Polsce ciągle jeszcze w zbyt małym zakresie stosowany jest sprzęt medyczny jednokrotnego użytku co powoduje, iż rejestrujemy wysoki poziom zakażeń żółtaczką zakaźną, także w szpitalach i przychodniach.

Używając terminu *sterylizacja* mamy zwykle na myśli pełne wyjałowienie materiału t.j. całkowite wyeliminowanie zeń drobnoustrojów i wirusów. Współczesne pojęcie sterylności oparte na wieloletnich badaniach i doświadczeniu wynikającym z praktyki, jest interpretowane nieco inaczej. Bezwzględna sterylność materiałów uznawana jest dziś jako pojęcie prawie abstrakcyjne, ponieważ dezaktywacja bakterii w procesie wyjaławiania przebiega w większości przypadków wykładniczo, co oznacza, że stężenie drobnoustrojów

nigdy nie osiąga poziomu zerowego, natomiast nawet krótkotrwała styczność materiału z normalnym powietrzem powoduje osadzanie się drobnoustrojów na jego powierzchni, niwecząc tym samym stan najwyższej nawet jego jałowości po otwarciu opakowania. Przy zachowaniu właściwej ostrożności manipulacji sterylnym sprzętem, nie pociąga to sobą niebezpieczeństwa zakażeń.

Sterylność medyczna w dzisiejszym rozumieniu tego terminu to obniżenie zawartości drobnoustrojów w produkcie do poziomu gwarantującego całkowite zabezpieczenie przed rozwojem w materiale produktu lub na jego powierzchni drobnoustrojów chorobotwórczych. Nie oznacza to, że wszystkie drobnoustroje obecne w produkcie muszą być unicestwione lecz, że produkt jest całkowicie pod względem medycznym bezpieczny. Zgodnie z przyjętą normą, na milion bakterii obecnych w materiale przed sterylizacją może zachować się jedna o ograniczonej zdolności rozwojowej. Produkt spełniający takie wymaganie określany jest jako sterylny. Zagadnienie sterylności materiałów medycznych jest omawiane szczegółowo w innym referacie niniejszej broszury.

Obok skuteczności wyjaławiania czyli eliminacji drobnoustrojów chorobotwórczych, metody sterylizacji muszą zapewniać niezmienność własności użytkowych materiałów poddawanych temu zabiegowi oraz muszą być nieszkodliwe dla pacjenta i lekarza. Dzisiaj bardzo ostre wymagania stawiane są również odnośnie ekologicznej czystości przebiegu przemysłowej sterylizacji medycznej (zanieczyszczanie powietrza, gleby, wody) oraz bezpieczeństwa załogi zatrudnionej przy tym procesie.

Współczesne metody przemysłowej sterylizacji medycznej można podzielić na trzy grupy. Wyróżniamy mianowicie:

- 1) Metody fizyczne
- 2) Metody mechaniczne
- 3) Metody chemiczne

Obecnie zdecydowanie preferowane są metody fizyczne i mechaniczne z uwagi na to, że nie wprowadza się w trakcie wyjaławiania tymi metodami żadnych składników obcych, które w mniejszym lub większym stopniu mogą reagować ze składnikami produktu i są osadzane na powierzchni materiałów i opakowań podczas sterylizacji prowadzonej metodami chemicznymi.

METODY FIZYCZNE STERYLIZACJI

Metody fizyczne sterylizacji charakteryzują się tym, że czynnikiem wyjąłwiającym produkty medyczne i ich opakowania jest dostarczana w odpowiednich porcjach energia, najczęściej w postaci niewidzialnego, przenikliwego promieniowania, przy czym jest to promieniowanie w szerokim zakresie długości fal, od podczerwieni do promieniowania jonizującego.

Sterylizacja termiczna

Ta metoda sterylizacji może być stosowana w odniesieniu do materiałów i produktów, które nie ulegają zmianom mechanicznym i chemicznym w podwyższonej temperaturze. Dlatego jest ona tylko w ograniczonym zakresie stosowana, kiedy sprzęt medyczny wykonany jest w całości lub częściowo z tworzyw sztucznych.

W ostatnich czasach wprowadzane są do użycia tworzywa sztuczne odporne na działanie temperatury, z których produkuje się pojemniki i naczynia. Jak stwierdzono, mogą one być w niektórych przypadkach dezynfekowane (dezynfekcja to proces w trakcie przebiegu którego zabijane są drobnoustroje, lecz nie są eliminowane przetrwalniki bakterii), a nawet sterylizowane metodami termicznymi.

Stosowane są głównie dwie metody sterylizacji cieplnej: sterylizacja suchym powietrzem i powietrzem nasyconym parą wodną.

W przypadku sterylizacji powietrzem nasyconym parą wodną, destrukcja mikroorganizmów przebiega w procesie nieodwracalnej denaturacji enzymów i białek. Temperatura denaturacji zależy od zawartości wody w parze.

Sterylizacja suchym powietrzem charakteryzuje się mniejszą efektywnością, ponieważ zabijanie drobnoustrojów polega w tym przypadku na stopniowym utlenianiu składników komórki bakteryjnej, prowadzącym do jej śmierci. Ponadto dyfuzja i przewodnictwo cieplne suchego powietrza są znacznie gorsze niż pary wodnej. Dlatego proces ten wymaga stosowania wyższych temperatur oraz dłuższego czasu ogrzewania w porównaniu ze sterylizacją termiczną parą wodną. I tak, sterylizacja parą wodną przeprowadzana jest w temperaturach od 120° do 135°C z czasem wygrzewania, w zależności od rodzaju produktu od 3 do 15 minut, podczas gdy sterylizacja suchym powietrzem wymaga temperatur od 160° do 180°C i czasu wygrzewania od 30 do 120 minut.

Sterylizacja suchym powietrzem ma jednak określone zalety: jest stosunkowo prosta technologicznie, umożliwia penetrację gorącego powietrza w najmniejsze szpary i nie wywołuje korozji. Wysoka temperatura procesu ogranicza stosowalność tej techniki tylko do materiałów bardzo odpornych termicznie, takich jak naczynia szklane, proszki, sprzęt w całości metalowy.

Przy sterylizacji małych partii sprzętu medycznego, ciepło może być przekazywane przy pomocy **lamp podczerwieni** powierzchni wyjaławianego przedmiotu, umieszczonego na powoli przesuwającej się taśmie transportera, skąd wnika ono stopniowo wgłąb wyjaławianego przedmiotu zasadzie przewodnictwa cieplnego. Opracowano prostą i skuteczną metodę, umożliwiającą sterylizację do 600 strzykawk szklanych dziennie. Optymalne warunki to temperatura 180°C i czas napromieniowania 15 min. Burzliwy rozwój produkcji jednorazowych strzykawk z tworzyw sztucznych w latach sześćdziesiątych praktycznie wyeliminował tę metodę z rynku.

Sterylicacja parą wodną jest procesem znacznie wydajniejszym w unicestwianiu drobnoustrojów nie tylko w porównaniu z suchym powietrzem, lecz także z gotującą wodą. W temperaturze 100°C para wodna przekazuje sterylizowanemu obiektowi siedem razy więcej ciepła niż gorąca woda w tym samym czasie. Obecność powietrza w parze wpływa na wydajność sterylizacji poprzez zmiany zależności ciśnienie - temperatura; np przy ciśnieniu 1 bara temperatura pary nasyconej wynosi 210°C, podczas gdy po rozcieńczeniu jej powietrzem w stosunku 1:1 - tylko 120°C. Obecność powietrza w materiałach porowatych, np w bieliznie chirurgicznej, utrudnia penetrację pary wgłąb materii, z której bielizna jest uszyta i może powodować niepełną sterylizację tego wyrobu. Dlatego sterylizację parą wodną przeprowadza się w autoklawach laboratoryjnych lub przemysłowych, które zapewniają możliwość usuwania powietrza metodą podciśnieniową, na ogół w kilku kolejnych cyklach.

W celu obniżenia temperatury sterylizacji nawet do 50-60°C stosuje się komory z obniżonym ciśnieniem oraz dodatek formaldehydu. Formaldehyd jest znanym środkiem dezynfekującym, stymulującym w tych warunkach silnie działanie bakteriobójcze pary. Poważnym mankamentem metody jest polimeryzacja formaldehydu, objawiająca się obecnością białego proszku na sterylizowanych przedmiotach. Sterylizacja termiczna z parą wodną i formaldehydem lub innym dezynfektantem nie jest już jednak metodą fizyczną, w której czynnikiem sterylizującym jest wyłącznie dostarczana energia, lecz metodą chemiczną z wszystkimi jej niedogodnościami (obecność pozostałości w materiale po sterylizacji).

Gotowanie instrumentów medycznych w wrzącej wodzie przez 5-10 minut zabija bakterie chorobotwórcze, nie unicestwiając bardziej odpornych form przetrwalnikowych. Dlatego wyjaławiane we wrzącej wodzie przedmioty muszą być używane natychmiast po zakończeniu ogrzewania.

Ciekawym rozwinięciem termicznej metody sterylizacji jest **tyndalizacja**, polegająca na działaniu pary wodnej w temperaturze 100°C. Przedmioty wyjaławiane poddaje się działaniu pary w odpowiednio skonsowanej komorze w ciągu 30-45 minut w okresie kolejnych trzech dni. W pierwszym dniu zabijane są wegetatywne bakterie, a ich formy przetrwalnikowe pobudzane są do przyspieszonego rozwoju. W ciągu kolejnej doby powstają z nich nowe formy

wegetatywne, eliminowane w kolejnych dwóch cyklach tyndalizacji. W ten sposób uzyskuje się sterylność poddawanych tej procedurze wyrobów.

Pasteryzacja jest procesem szeroko stosowanym w przemyśle spożywczym, zapobiegającym psuciu się pod działaniem bakterii produktów żywnościowych, głównie płynnych. Pierwszy zastosował metodę Ludwik Pasteur, wstrzymując proces kwaśnienia wina przez podgrzewanie go do temperatury 50-60°C.

Na dużą skalę są obecnie pasteryzowane mleko, piwo, soki, odżywki. Proces zgodnie z obowiązującą normą powinien być prowadzony w temperaturze pomiędzy 62,2°C a 65,6°C w ciągu co najmniej 30 minut, a następnie produkt powinien być szybko schłodzony do temperatury nie wyższej niż 10°C. Inną wersją pasteryzacji, to ogrzewanie do temperatury 71,7°C w ciągu 15 minut i szybkie schładzanie, jak wyżej. Pasteryzacja nie jest procesem równoważnym sterylizacji - nie eliminuje ona drobnoustrojów odpornych na ciepło oraz form przetrwalnikowych bakterii.

Także promieniowanie mikrofalowe o typowej częstotliwości 2450 MHz, tj. takiej, jaką stosuje się w kuchenkach domowych, działa podobnie jak podczerwień bakteriobójczo, jednak do dziś nie ma jednoznaczności co do efektywności i skuteczności tego procesu w eliminacji określonych szczepów bakterii chorobotwórczych. Dlatego technika ta nie jest stosowana w praktyce.

Sterylizacja przy pomocy światła ultrafioletowego

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest promieniowaniem niejonizującym, a energia tego promieniowania jest przekazywana przez pojedyncze kwanty światła UV padające na naświetlany obiekt w postaci wzbudzenie cząsteczkowego. Do celów medycznych stosowane jest promieniowanie ultrafioletowe o długości fali w przedziale 220 - 300 nm. Działanie bakteriobójcze promieniowania ultrafioletowego polega na wytwarzaniu przez nie w obrębie DNA komórki bakteryjnej różnego rodzaju fotoproduktów, wpływających destrukcyjnie na integralność strukturalną kwasów nukleinowych. Człony pirymidynowe DNA są najbardziej wrażliwe na działanie promieniowania ultrafioletowego, wskutek czego między resztami pirymidynowymi powstają najliczniej wiązania poprzeczne, stanowiące w dużym stopniu o bójczym działaniu ultrafioletu na komórki drobnoustrojów. Siła działania bakteriobójczego ultrafioletu zależy od natężenia światła i długości fali promieniowania ultrafioletowego; najbardziej efektywne jest promieniowanie o długości fali ok. 250 nm.

W praktyce stosowane są najczęściej silne lampy rtęciowe, emitujące 95% energii w postaci promieniowania o długości fali 253,7 nm. Bakteriobójcze lampy ultrafioletowe instalowane są w boksach mikrobiologicznych, w salach

operacyjnych, w liniach technologicznych do produkcji leków, sprzętu medycznego i wód mineralnych. Należy zdawać sobie sprawę, że działanie promieni ultrafioletowych jest w odniesieniu do ciał stałych i cieczy wyłącznie powierzchniowe, stąd istotne ograniczenia w ich stosowalności jako czynnika sterylizującego. Stwierdzono np, że naświetlanie przy pomocy uv powierzchni aluminiowych i szklanych powoduje skuteczne ich wyjaławianie, natomiast nawet długotrwałe naświetlanie powierzchni drzewa, gumy, papieru, nie jest dostatecznie efektywne. Promieniowanie ultrafioletowe powoduje inaktywację bakterii w powierzchniowych warstwach cieczy. Opracowano metodę kurtynowego odkazania wody przepływającej wąskim strumieniem w pobliżu szeregowo ustawionych rur kwarcowych z zainstalowanymi wewnątrz niskociśnieniowymi lampami rtęciowych.

Niekiedy równolegle do naświetlania ultrafioletem, stosowane jest odkazanie wewnętrznych powierzchni przedmiotów lub przemywanie ich płynami dezynfekującymi, co nie zapewnia jednak uzyskania w pełni zadowalającej sterylności medycznej.

Stosowanie ultrafioletu w liniach technologicznych do produkcji sprzętu medycznego i leków ma często na celu obniżenie wstępnego zakażenia bakteriologicznego, wpływającego na skuteczność finalnej metody sterylizacji, na przykład termicznej lub radiacyjnej. Pozwala to na obniżenie wydatku energetycznego na rzecz sterylizacji (krótsze ogrzewanie, obniżona dawka promieniowania).

Jedynie wówczas, gdy linia technologiczna zainstalowana w tunelu izolującym ją od otoczenia jest w pełni zautomatyzowana i wyposażona w system lamp ultrafioletowych na całej długości - od surowca do produktu końcowego zamkniętego w szczelnym opakowaniu - można mówić o zadowalającej sterylności wyrobu traktowanego promieniowaniem ultrafioletowym.

Stosując światło ultrafioletowe do wyjaławiania materiałów medycznych, trzeba mieć zawsze na uwadze fakt, że różne rodzaje drobnoustrojów wykazują bardzo różną wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, wynikającą z ich cech gatunkowych. Ponadto przetrwalniki bakterii, wirusy i zarodniki grzybów wykazują dużą odporność na działanie promieni ultrafioletowych, co należy brać zawsze pod uwagę przy korzystaniu z tej metody. Wszelkie zastosowania medyczne ultrafioletu muszą być w związku z tym zawsze poprzedzone drobiazgowymi badaniami mikrobiologicznymi, adresowanymi do konkretnych warunków i konkretnego produktu.

Omawiając metody fizyczne sterylizacji należy także wspomnieć o wykorzystywaniu niekiedy **ultradźwięków** do wyjaławiania płynów oraz niektórych materiałów medycznych o charakterze pomocniczym. Odporność bakterii i form zarodnikowych na ultradźwięki jest jednak znaczna. Dlatego w celu uzyskania zadowalających wyników, konieczne jest dobieranie odpowiedniej częstości drgań oraz muszą być przykładane odpowiednio wysokie moce do generatora drgań.

Stosowaniu bardzo **wysokich ciśnień** towarzyszy efekt bakteriobójczy. Prowadzone są obecnie w wielu ośrodkach prace, zmierzające do wykorzystania tego efektu w praktyce. Najlepsze rezultaty uzyskiwane są w odniesieniu do produktów ciekłych i stałych zanurzonych w cieczach. W tych przypadkach ciśnienie rozkłada się równomiernie i jego wzrostowi nie towarzyszą niepożądane odkształcenia.

Do metod fizycznych należy także rozwijana obecnie w wielu krajach metoda sterylizacji przy pomocy **zimnej plazmy**. Zimna plazma stanowi gazowy obłok złożony z elektronów, jonów, wolnych rodników oraz zdysocjowanych oraz wzbudzonych atomów i cząsteczek, powstający wskutek wyładowań elektrycznych. Energia elektronów zimnej plazmy mieści się w granicach od jednego do 10 elektronowoltów. Poza elektronami, wszystkie pozostałe zjonizowane lub wzbudzone indywidua obecne w zimnej plazmie działają bakteriobójczo. Urządzenia do generacji zimnej plazmy oparte są na wyładowaniach koronowych wzbudzanych pod ciśnieniem atmosferycznym, bądź są to komory podciśnieniowe z silnymi generatorami o częstościach radiowych w zakresie od 1 do 30 MHz. Bywają także stosowane generatory o częstościach wyższych - od 100 do 300.000 MHz. Gazami nośnymi są zwykle argon, ksenon, azot, tlen, dwutlenek węgla. Stosuje się dodatek aldehydów i tlenków azotu, co zwiększa bakteriobójcze działanie plazmy. Sterylność uzyskuje się po 10 - 30 minutach aplikacji. Dobrą penetrację plazmy wgłąb przewężeń i otworów uzyskuje się metodą cyklicznych zmian ciśnienia. Zasadniczą wadą tej metody jest to, iż w praktyce mogą być przy jej pomocy sterylizowane jedynie przedmioty nieopakowane.

Wiodącym tematem naszego studium jest metoda **sterylizacji radiacyjnej** lub inaczej **metoda sterylizacji przy pomocy promieniowania jonizującego**, która jest również typową metodą fizyczną. Wykorzystywane są w tej metodzie silne własności bakteriobójcze strumieni fotonów o energiach od 0,5 do 5,0 MeV (promieniowanie gamma i X) oraz wiązek przyspieszonych elektronów o energiach 8 -10 MeV (akceleratory elektronów). Indywidua te wnikając wgłąb napromieniowanego obiektu, generują kaskadowo tysiące aktów jonizacji i wzbudzeń elektronowych atomów i cząsteczek, czemu towarzyszy powstawanie nowych generacji bakteriobójczych działających fotonów i szybkich elektronów. Stąd wysoka wydajność sterylizacji radiacyjnej. Działanie bakteriobójcze promieniowania jonizującego polega głównie na nieodwracalnym uszkodzaniu cząsteczek DNA w jądrze, prowadzącym nieuchronnie do śmierci komórki. Istotną zaletą metody radiacyjnej sterylizacji jest, iż jest to t.zw. "metoda zimna" co oznacza, że napromieniowaniu nie towarzyszy znaczący wzrostu temperatury sterylizowanego przedmiotu. Drugą niezwykle ważną zaletą sterylizacji radiacyjnej jest fakt, że promieniowanie przenikając na wskroś poddawany jego działaniu sprzęt medyczny, sterylizuje zarówno obiekt napromieniowania, jak

również warstwę powietrza znajdują się wewnątrz opakowania oraz także samo opakowanie. Oznacza to, że metoda ta umożliwia sterylizowanie sprzętu medycznego zaspawanego w szczelnych opakowaniach jednostkowych, a ponadto większych zbiorczych kartonów zawierających dziesiątki czy setki pojedynczych opakowań jednostkowych, które nie są naruszane ani przed, ani w trakcie, ani po sterylizacji. Dlatego metoda ta jest z powodzeniem stosowana do sterylizacji różnego rodzaju utensyliów medycznych, przeszczepów i farmaceutyków. Więcej informacji o specyfice sterylizacji radiacyjnej, sposobach napromieniowania fotonami gamma i przyśpieszonymi elektronami, właściwościach bakteriobójczych obu rodzajów promieniowania jonizującego oraz doborze właściwych, odpornych radiacyjnie materiałów do wyrobu sprzętu i opakowań, znajdzie czytelnik w kolejnych opracowaniach zamieszczonych w niniejszej broszurze.

METODY MECHANICZNE STERYLIZACJI

Metody mechaniczne sterylizacji, to przede wszystkim różne formy *filtracji płynów i gazów*, umożliwiające eliminowanie drobnoustrojów. Stosowane są filtry wykonane z ziemi okrzemkowej, metalowe, szklane, porcelanowe, celulozowe, papierowe, pergaminowe, z materiałów zwierzęcych i z tworzyw sztucznych odpowiednio spreparowanych. Znana jest np metoda radiacyjna otrzymywania doskonałych filtrów bakteriologicznych otrzymywanych metodą bombardowania cienkich folii polimerowych strumieniem ciężkich jonów. Filtry te charakteryzują się dużą jednorodnością rozkładu wielkości otworków w membranie filtracyjnej, ponieważ powstają wskutek wypalenia dziurek w folii polimerowej przez jony o identycznej charakterystyce masowo-energetycznej. Jednorodność wymiarów otworów w filtrze zapewnia ich dobrą wydajność i selektywność.

Na podstawie wieloletnich badań i testów doświadczalnych ustalono, że sterylną filtrację cieczy i gazów zapewniają filtry o wymiarach otworów nie przekraczających 0,2 μm . Jednakże całkowitą pewność eliminacji bakterii daje dopiero filtr z otworkami o średnicach nie większych niż 1 μm . Szybkość przepływu wyjaławianego medium przez filtr (objętość w jednostce czasu) jest funkcją lepkości, różnicy ciśnień z obu stron filtra i powierzchni filtracyjnej. Z tego względu stosowane są w praktyce filtry o rozwiniętej powierzchni nawet do kilku metrów kwadratowych i o takich rozwiązaniach konstrukcyjnych, które umożliwiają przykładanie odpowiednich ciśnień na powierzchnię filtra. Typowa wydajność sterylizującego filtra powietrznego wynosi 30 m^3 na minutę.

METODY CHEMICZNE STERYLIZACJI

Powszechnie znaną metodą wyjaławiania chemicznego jest dezynfekcja powierzchniowa, czyli uwalnianie od wegetatywnych drobnoustrojów zewnętrznych powierzchni utensyliów medycznych, najczęściej przy pomocy cieczy, lecz także gazów. Metody dezynfekcji są również stosowane do odkażania wody, ścieków i pomieszczeń, w celu zapobiegania zakażeniom i epidemiom. Typowe chemiczne czynniki dezynfekujące zabijają tylko formy wegetatywne drobnoustrojów nie niszcząc ich form przetrwalnikowych. Skuteczność dezynfekcji zależy od struktury chemicznej i reaktywności środka dezynfekującego, jego stężenia, jak również charakteru odkażanego środowiska i cech fizjologicznych drobnoustrojów. Na efektywność działania bakteriobójczego środka chemicznego mają wpływ czas zetknięcia z odkażaną powierzchnią, stężenie aktywnej substancji, temperatura otoczenia, ilość i jakość substancji organicznych znajdujących się na odkażanej powierzchni, wilgotność powierzchni.

Środek dezynfekujący nie zabija od razu drobnoustrojów lecz oddziałuje stopniowo, etapami. Im dłuższy czas kontaktu środka chemicznego z odkażaną powierzchnią, tym większa liczba komórek bakterii znajdujących się na niej zostaje zabita. Przedłużanie kontaktu nie zawsze jednak jest wskazane, zarówno ze względów zdrowotnych jak i technologicznych.

Obecność różnych substancji organicznych, przede wszystkim tłuszczów, które mogą znajdować się na powierzchniach przedmiotów, zmniejsza drastycznie skuteczność działania środków dezynfekujących. Zachodzą bowiem wówczas:

- reakcje chemiczne powodujące unieczynnienie środka dezynfekującego z wytworzeniem produktów reakcji, często toksycznych;
- adsorpcja środka dezynfekującego na materiałach organicznych o rozwiniętej powierzchni, obniżająca lokalne stężenia tego środka w pobliżu bakterii;
- wytwarzanie przez niektóre substancje organiczne (głównie tłuszcze) powłok ochronnych na bakteriach, utrudniających niszczące działanie środka dezynfekującego w kontakcie z błoną komórkową bakterii.

W medycynie stosowana jest znaczna liczba środków dezynfekujących, organicznych i nieorganicznych o działaniu utleniającym. Należą do nich podchloryny, nadmanganian potasowy, chloramina T oraz alkohole, krezole, fenole, formaldehyd, aktywne detergenty. Należy podkreślić, że większość środków dezynfekujących (z wyjątkiem alkoholu etylowego) ma określone własności toksyczne, w związku z czym należy zachowywać ostrożność przy ich używaniu, ograniczając stosowanie tylko do koniecznych przypadków.

Do dezynfekcji pomieszczeń stosuje się środki chemiczne w postaci par, aerozoli i gazów. Środki bakteriobójcze rozproszone w powietrzu, stykając się z zawieszonymi w fazie gazowej lub przyczepionymi do powierzchni przedmiotów

bakteriami, ulegają kondensacji na zewnętrznych błonach komórkowych drobnoustrojów. Następnie, po osiągnięciu odpowiedniego zagęszczenia powierzchniowego wymagającego określonego czasu kontaktu, przenikają one wgłąb struktury komórkowej i niszczą ją.

Do wytwarzania par i aerozoli dezynfekujących pomieszczenia stosuje się najczęściej:

- metodę płytkową, polegającą na nakraplaniu roztworu środka dezynfekującego na rozgrzaną płytkę metalową o temperaturze ok. 150°C;
- metodę glikostatową, polegającą na wytwarzaniu pary wodnej, która wydmuchiwana z urządzenia, porywa z sobą cząsteczki środka dezynfekującego;
- metodę atomizacji, czyli stosowanie różnego rodzaju mechanicznych urządzeń rozpylających. Ta metoda jest obecnie najczęściej stosowana w praktyce.

Gazy stosowane do dezynfekcji są wprowadzane do pomieszczeń z butli ciśnieniowych, obsługiwanych przez przeszkolony personel, pracujący w maskach ochronnych.

Najbardziej znaną metodą chemiczną, szeroko stosowaną jeszcze dziś do wyjaławiania sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, jest **metoda sterylizacji gazowym tlenkiem etylenu (EtO)**. Uwzględniając kryteria, stosowane przy klasyfikacji metod sterylizacji, należałoby właściwie określić metodę EtO jako metodę chemiczno-mechaniczną, ponieważ obok nasycania tlenkiem etylenu przestrzeni wokół wyjaławianego przedmiotu, wymaga ona stosowania półprzepuszczalnych opakowań, przez które odprowadzane jest powietrze oraz wprowadzany jest tlenek etylenu, zastępowany z kolei gazem obojętnym. Procedura ta zapewnia zadowalające efekty sterylizacji tylko w odniesieniu do produktów o gładkich ściankach, nie posiadających szczelin i wąskich wgłębień. W żadnym przypadku nie jest polecana sterylizacja tlenkiem etylenu do wyjaławiania materiałów porowatych. Silnie bakteriobójczy, lecz jednocześnie toksyczny, mutagenny i kancerogeny tlenek etylenu (CH_2)₂O, jest w warunkach normalnych bezbarwną, łatwo wrzącą cieczą (temperatura wrzenia 10,7°C) o słodkawym, drażniącym zapachu. Bezpośrednia reakcja organizmu przy wdychaniu tlenku etylenu jest podobna, jak w przypadku wdychania amoniaku. Są to mianowicie duszność, ból głowy, wymioty, podrażnienia skóry. Czuje się tlenek etylenu przy stężeniu od 700 ppm. Jako w miarę bezpieczne dla człowieka przyjmuje się stężenie 1 ppm EtO w powietrzu, jednak nie w ciągłym kontakcie. Tlenek etylenu jest związkiem niezwykle reaktywny, wykorzystywanym także w przemysłowej syntezie chemicznej. Przykładem reaktywności EtO jest przebiegająca wybuchowo reakcja z tlenem już w temperaturze znacznie poniżej zera oraz z wodą, z którą tworzy wodzian o temperaturze topnienia +10°C, przechodzący następnie w glikol. Aby osłabić reaktywność tlenku etylenu i wyeliminować niebezpieczeństwo wybuchu, do sterylizacji stosuje się mieszaninę

gazową, zawierającą 15% tlenu etylenu i 85% dwutlenku węgla lub freonu, z której usuwane są uprzednio ślady wilgoci i tlenu. W praktyce nie daje się uniknąć całkowicie obecności w wysterylizowanym tą metodą materiale niewielkich ilości glikolu oraz innych stałych produktów reakcji tlenu etylenu z obecnymi w produkcie związkami chemicznymi. Należy do nich bardzo niebezpieczna, silnie kancerogenna etylenochlorohydryna, powstająca w reakcji EtO z związkami chloru obecnymi np w polichloroku winylu, stosowanym bardzo często do wyrobu sprzętu medycznego jednokrotnego użytku. Glikole i etylenochlorohydryna jako produkty stałe, nie dają się usuwać wraz z tlenkiem etylenu przez półprzepuszczalne, zatrzymujące bakterie ścianki opakowań i pozostają po sterylizacji na powierzchniach wyjąławianych materiałów.

Udokumentowane przez licznych badaczy toksyczność oraz działanie mutagenne i kancerogenne na organizmy żywe EtO powodują, że coraz bardziej zaostrzane są normy odnośnie dopuszczalnej zawartości szczątkowej tego związku na przedmiotach poddawanych sterylizacji oraz w powietrzu w otoczeniu urządzeń do prowadzenia sterylizacji tą metodą. W Stanach Zjednoczonych A.P. na przykład, dopuszczalne jest obecnie stężenie zaledwie 0,1 ppm EtO w powietrzu wokół urządzeń sterylizacyjnych, co wymaga przebudowy linii technologicznych i ciągów wentylacyjnych. Przebudowa linii sterylizacji EtO podwyższa znacznie koszt wyjąławiania tą metodą, nie będąc nadal rozwiązaniem w pełni zadowalającym. Już dziś w krajach Wspólnoty Europejskiej zakazane jest stosowanie sterylizacji przy pomocy EtO wielu produktów medycznych. Po podpisaniu w 1995 roku Protokołu Montrealskiego, dotyczącego rygorystycznego zakazu po roku 2000 stosowania między innymi chemicznych środków odkażających i dezynfekujących niszczących warstwę ozonową wokół ziemi, podejmowane są obecnie energiczne działania, mające na celu eliminację metody EtO z medycyny.

Chemicznymi środkami, wykorzystywanymi na mniejszą skalę do sterylizacji medycznej w fazie gazowej, są wymieniany wcześniej formaldehyd, tlenek propylenu oraz beta-propiolaktan. Związki te nie są tak niebezpieczne jak tlenek etylenu, jednak stosowaniu ich jako czynników wyjąławiających towarzyszy obecności nieokreślonych często obcych składników w wyjąławianym produkcie.

TENDENCJE ROZWOJOWE TECHNIK STERYLIZACYJNYCH

Do lat pięćdziesiątych naszego stulecia sprzęt medyczny jednokrotnego użytku, zapewniający najwyższy stopień bezpieczeństwa pacjenta jeśli chodzi o przypadkowe zakażenia, nie był właściwie (z wyjątkiem środków opatrunkowych) stosowany w lecznictwie. Główną przyczyną był brak odpowiednich i tanich materiałów, nadających się do masowego wytwarzania sprzętu medycznego o wielorakim zastosowaniu oraz wysoki koszt i ograniczoność produkcji ówczasie stosowanego sprzętu, który musiał być

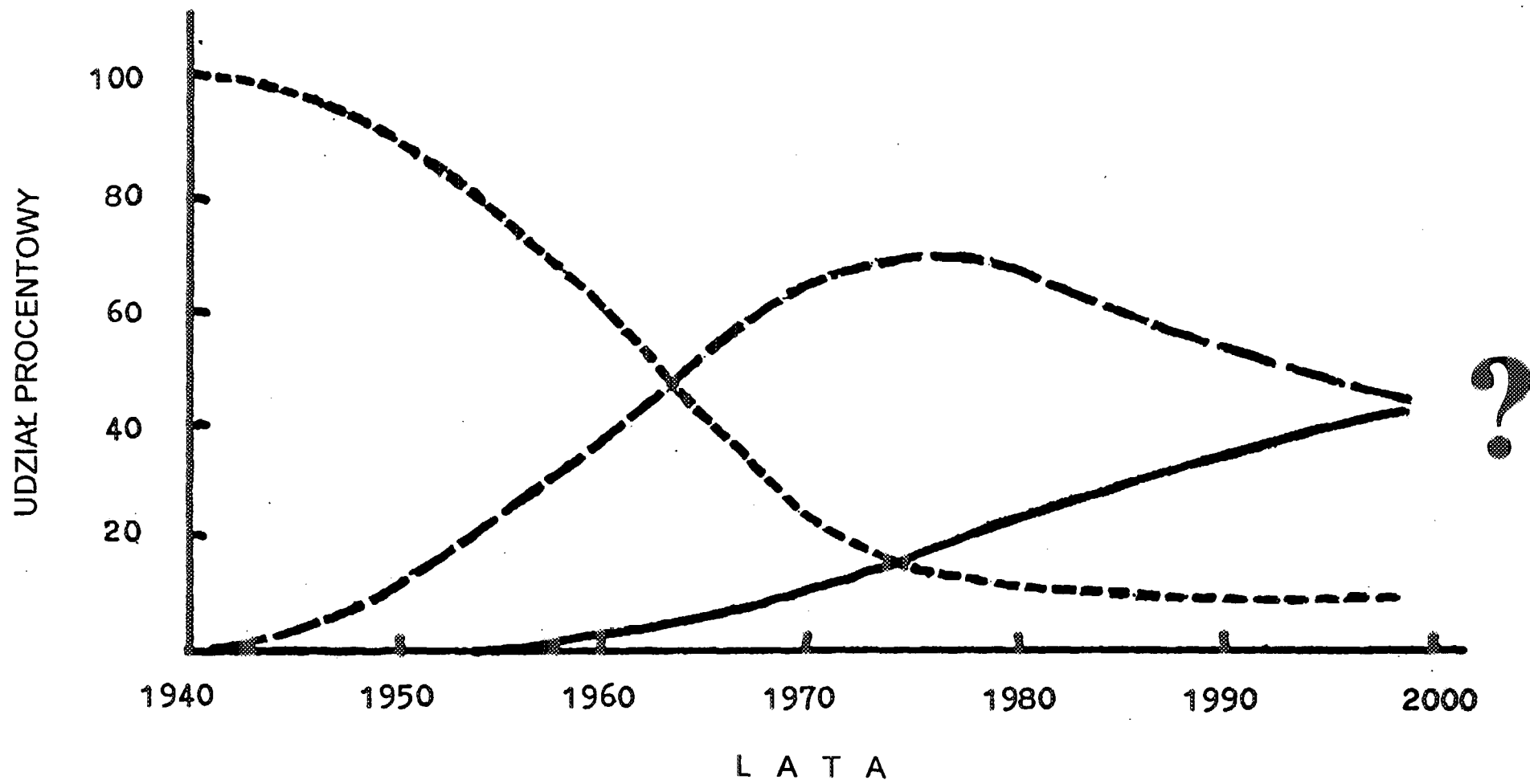
wielokrotnie użytkowany. Szybki rozwój chemii polimerów i przemysłu tworzyw sztucznych spowodował, że związki wysokocząsteczkowe - polimery zaczęły stopniowo wypierać z medycyny inne, droższe materiały, oferując rozwiązania technicznie prostsze, tańsze i bardziej funkcjonalne (elastyczność, przezroczystość, lekkość). Tworzywa sztuczne nie są odporne na działanie wysokich temperatur związku z czym stosowane dotąd powszechnie do sterylizacji materiałów medycznych metody termiczne musiały być zastąpione innymi, nie wymagającymi wysokiej temperatury. Pierwszą metodą "zimną" sterylizacji, wprowadzoną w skali przemysłowej była sterylizacja tlenkiem etylenu (EtO), drugą - sterylizacja radiacyjna wykorzystująca przenikliwość i bakteriotroczne działanie promieniowania jonizującego.

Z metodycznego punktu widzenia sterylizacja tlenkiem etylenu jest stanowczo mniej bezpieczna, ponieważ pomimo stosowania coraz bardziej rygorystycznych ograniczeń technologicznych, w metodzie tej nie da się całkowicie uniknąć obecności w wyjaławianym sprzęcie śladowych ilości tlenu etylenu i produktów jego reakcji z wodą i chlorkami. Coraz częstsze stosowanie obojętnych smarów silikonowych w celu poprawienia poślizgu ruchomych części utensyliów i doszczelnienia ich (np. tłoczek strzykawki), stwarza niebezpieczeństwo przetrwania drobnoustrojów w smarze, dokąd nie dociera gaz sterylizujący. Zasadniczym problemem jest też toksyczność i kancerogenność EtO.

Wszystko to powoduje, że od kilku lat obserwuje się stopniowe odchodzenie od sterylizacji gazowej EtO na rzecz sterylizacji radiacyjnej, jak również gorączkowe poszukiwanie nowych metod sterylizacji medycznej. Tendencje te ilustruje wykres oparty na danych K.M.Mirgensterna i MAEA z roku 1991. Przedstawiono na nim w procentach udział trzech głównych metod wyjaławiania, t.j. metody termicznej, metody EtO oraz metody radiacyjnej w procesie sterylizacji materiałów medycznych na świecie w latach 1940 - 1991. Jak jest to widoczne na wykresie, jeszcze w 1975 roku gazowa metoda sterylizacji przy pomocy EtO zdecydowanie dominowała (ponad 70% globalnej wartości produktu) nad metodami termiczną i radiacyjną (po ok. 15% każda). Natomiast w roku 1991 wartość sprzętu medycznego wysterylizowanego promieniowaniem jonizującym była już prawie równa wartości sprzętu wyjaławianego metodą EtO (ponad 45%). Rozwojowi metody Sterylizacji radiacyjnej towarzyszył nie uwidoczniiony na wykresie ogólny wzrost globalnej produkcji sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, spowodowany lawinowym wzrostem zapotrzebowania na ten produkt na świecie. Obecnie roczna wartość światowej produkcji tego sprzętu (ok. 10 milionów m³) będąca w międzynarodowym obrocie towarowym przewyższa znacznie 100 mln. dolarów.

Sterylicację radiacyjną prowadzi się w ponad 160 komercyjnych stacjach napromieniowania, wyposażonych w źródła promieniowania gamma ⁶⁰Co o aktywnościach od 0,25 do 3 MCi. Około 20% energii przyśpieszonych elektronów wytwarzanych w 650 akceleratorach przemysłowych działających na świecie, wykorzystywana jest do sterylizacji wyrobów medycznych i farmaceutycznych.

W związku z wprowadzaniem przez wytwórców dużych urządzeń elektrycznych nowych, ekonomicznych akceleratorów, których cena w przeliczeniu na kilowat energii w wiązce elektronów nie wzrasta, w przeciwieństwie do stałego wzrostu cen jednego curie ^{60}Co , obserwuje się na świecie coraz większe zainteresowanie budową stacji sterylizacji radiacyjnej, wyposażonych w akceleratory. Zaletą akceleratorów jest duża szybkość sterylizacji oraz możliwość wyłączenia ich bez strat energii, gdy nie są one okresowo wykorzystywane. Znajdują się w opracowaniu przemysłowe konwertory, umożliwiające wytwarzanie przy pomocy wiązek elektronów strumieni twardego promieniowania X, którego przenikliwość jest nawet większa od przenikliwości promieniowania gamma ^{60}Co . Koszt konwertowanego promieniowania X jest narazie wyższy aniżeli koszt promieniowania gamma emitowanego w źródłach izotopowych (^{137}Cs , ^{60}Co). Uruchomienie wysokowydajnych, ekonomicznych akceleratorów oraz nowych rozwiązań konstrukcyjnych konwertora doprowadzi wkrótce, jak uważają specjaliści japońscy, do takiego obniżenia kosztów promieniowania konwertowanego X, że stanie się ono konkurencyjne w stosunku do promieniowania gamma ^{60}Co .



4th INCT Spring School
Radiation Sterilization in Poland and Abroad - ISO Standards and Validation Procedures
Warsaw, 26-27 May, 1997

The International Regulations for Radiation Sterilization

Dr. Kishor Mehta

Dosimetry and Medical Radiation Physics Section, RIHU, IAEA

Vienna, Austria, A-1400

1. INTRODUCTION

It is not easy to show the state of sterility of a product by microbiological or any type of testing after the sterilization process is complete. For example, if the Sterility Assurance Level (SAL) for the product is 10^{-6} , one needs to test at least one million units !! Not very economical.

Therefore, it is absolutely essential to show with a very high degree of assurance that the sterilization *process* itself is properly applied.

The recently published ISO Standard (*Sterilization of Health Care Products - Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization*, ISO 11137, 1995) describes the requirements for the validation, process control and routine monitoring for the radiation sterilization process for health care products.

The official languages of the ISO Standards are English, French and Russian and the ISO rules allow any of its member countries to adopt the Standard as National Standard and to translate. The ISO does not translate, and does not check the translated Standards. However, the international auditor will audit against a standard written in one of the official languages and therefore the Standard that has been translated into a non-official language must be wholly equivalent to the official one. One *cannot* pick and choose the requirements and guidance and then claim that they are meeting the standard.

Considering the importance of this document, you should have it translated into Polish language, if it is not done so already. It is essential that every one involved in the process, from the production manager, to the QA supervisor, to the operator of the irradiator, and even the persons loading/unloading the product understands and appreciates the importance of following the Standard very precisely and rigorously.

ISO-11137 is very similar to the European Standard EN552 (*Radiation Sterilization Processing*). The official languages are English, French and German. These two Standards are very similar in all their requirements. One major dis-agreement, however, is in the definition/use of the word 'sterile product'. In EN552, a product is sterile if it has an SAL of 10^{-6} . For ISO, a product is 'sterile' even for $SAL=10^{-3}$, depending on the product and its intended use.

The ISO Standard was prepared by the Technical Committee ISO/TC 198 over several years. I was a member of the committee, and also a member of the Working Group on E-Beam Sterilization of AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Generally, the members of these TC or WG represent the entire spectrum of the technology. These are researchers; manufacturers of equipment, irradiators and dosimetry systems; operators and owners of radiation facilities; government regulators; etc. Thus, when a Standard is finally approved and published, it has input and concurrence of all aspects of the processing industry and that makes the Standard workable and relevant.

One of the important requirements of ISO 11137 is that one also has to follow the ISO 9000 documents. Thus, it is essential that you fulfill the requirements of the Quality System as described in ISO 9001 or 9002, what ever is relevant to you.

2. ISO 11137

Now focusing on the specific requirements of ISO 11137. It describes the requirements for validation, process control, routine monitoring and documentation.

What is validation? Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that the process will consistently produce a sterile product.

What is process control? Control and monitoring of process equipment; handling of product before, during and after; routine and preventive maintenance; process continuity.

What is routine monitoring? Monitoring of dose and processing parameters during the process.

2.1 Validation

Validation of the sterilization process includes the following elements:

1. Product Qualification
2. Installation Qualification
3. Process Qualification
4. Maintenance of Validation

Now we shall review each element in little more details.

1. Product Qualification

*** Product and packaging materials evaluation: effect of radiation on the quality, safety and performance of the product for its intended useful life. Results: upper dose limit.

*** Sterilization dose determination: needed is information on number and resistance to radiation of the microorganism on the product; various methods are recommended for dose determination for the required SAL. Results: lower dose limit.

Transfer of research results from one facility to the other should be done with caution. Enough attention should be given to the influence of dose rate, dose distribution, radiation type, etc. before this is done.

2. Installation Qualification

*** Equipment documentation: design of the facility, specifications of the irradiator, control mechanism, any modifications - all these should be documented and information retained in accordance with ISO 9001 or 9002. Results: understanding of the facility

*** Equipment Testing: Process equipment (radiation source, conveyor mechanism, safety devices, etc.) shall be tested to verify design specifications. Results: understanding of the performance of the equipment

*** **Equipment calibration:** a calibration programme shall be designed and implemented to ensure that the equipment and the dosimetry systems are calibrated and maintained within the required accuracy. It is important to establish traceability of all measurements to the recognised national or international standard. Results: knowledge of the accuracy of the measurements.

*** **Irradiator dose mapping:** to characterize the irradiator with respect to the magnitude, distribution and reproducibility of absorbed dose within a typical product box. Results: understanding the capabilities and limits of the irradiator and product characteristics.

3. Process Qualification

*** **Product loading pattern:** information about product, packaging, orientation, mass and dimensions of the container, loading pattern, acceptable variations in these parameters. Results: thorough knowledge of the irradiation container.

*** **Product dose mapping:** to identify the regions of maximum and minimum dose and their values in the irradiation container. This should be done for several containers to determine the variability of the absorbed dose values in 'identical' containers at the 'same' locations. Results: (a) establishing the processing parameters, (b) uncertainty in dose values due to variability in product loading, dosimeter positioning, and processing parameters during irradiation, and (c) routine monitoring position.

4. **Maintenance of validation:** This includes (a) recalibration of equipment and dosimetry systems at regular intervals or after any modifications, (b) irradiator testing after any modification, and (c) audit of the sterilization dose at regular interval (ISO requirement is minimum of 3 months) or after any change in the product or product manufacturing process. Results: continuous confidence in the process.

All records, results, conclusion etc. shall be retained and reviewed in accordance with ISO 9000 documents.

2.2 Process control

Process control includes the following elements:

1. Process specifications
2. Product handling
3. Process interruption

Now we shall review each element in little more details.

1. Process Specifications

The operator should collect all the specifications for the sterilization process, that he is about to initiate, from the previous tests and experiments. These are:

- product description,
- two dose limits,
- product loading pattern,
- routine monitoring position and the relationship between this dose and the maximum and minimum dose in the container,
- processing parameters to yield the correct dose distribution.

The operator shall set the processing parameters, and dosimeter(s) at the monitoring position in preparation for the start of the process. The product shall be loaded into the irradiation container in accordance with the loading pattern established previously.

2. Product handling

- *** This includes handling and storage of product before, during and after sterilization
- *** During storage, conditions shall be maintained such that microbial environment is suitable.
- *** Separation of non-sterile and sterile products in different locations, and/or indicators for identification

3. Process interruption

If there is an interruption during the process and thus delays the completion of the sterilization process, its effect on the microbiological quality of the product shall be investigated and appropriate action taken.

For products capable of supporting microbial growth, process specification shall include the maximum interval of time between completion of manufacture and completion of sterilization process, and the conditions of storage and transportation to be applied during this time interval.

2.3 Routine monitoring

The irradiator shall be operated in accordance with documented procedures.

During the irradiation process processing parameters and absorbed dose shall be monitored.

***** Monitoring of processing parameters:**

- Gamma irradiator - source position, timer setting, movement of irradiation containers
- E-Beam irradiators - electron beam characteristics (energy, current/pulse repetition rate, scanning), conveyor speed

***** Dose monitoring:**

- dosimeter(s) shall be placed on the container at the routine monitoring positions established previously
- monitoring frequency should be sufficient to verify that the process is under control;
gamma --- at least one container with a dosimeter in the irradiator at all times
electron --- depending on the experience and knowledge of the facility performance

2.4 Product release

The sterilization process is accepted when records are available to demonstrate that the sterilization process complies with the requirements given in ISO 11137 document.

Finished product sterility testing is not a requirement of ISO 11137.

Organizator IV-ej Wiosennej Szkoły Sterylizacji Radiacyjnej:

**Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej,
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
ul.Dorodna 16, 03-195 Warszawa
telefon (0-22) 11-23-47
fax (0-22) 11-15-32
E-mail szkola@orange.ichtj.waw.pl**

Komitety Organizacyjny:

**prof. dr hab. Andrzej Chmielewski
dr Zbigniew Zimek
mgr Iwona Kałuska
mgr inż. Wojciech Głuszewski**

przewodniczący

sekretarz

Sponsorzy:

**Państwowa Agencja Atomistyki
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
Fundacja Badań Radiacyjnych**

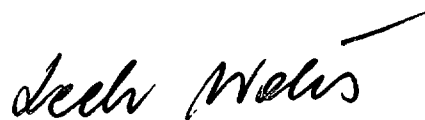
WPROWADZENIE

Ograniczenie rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych jest ważnym elementem ochrony zdrowia i powinno być jednym z priorytetowych celów działań w tym zakresie w kraju. Państwa o wysokim stopniu rozwoju gospodarczego przeznaczają na ten cel znaczne kwoty oraz prowadzą na szeroką skalę produkcję sprzętu medycznego jednorazowego użytku. Problem wyboru metody wyjaławiania tego sprzętu jest bardzo istotny i decyduje często o rodzaju użytego do produkcji materiału, sposobie produkcji, rodzaju opakowania, okresie przydatności produktu itd. Obok sterylizacji gazowej (za pomocą tlenku etylenu) i termicznej powszechnie stosowaną metodą wyjaławiania jest sterylizacja radiacyjna. Głównymi zaletami sterylizacji radiacyjnej jest jej wysoki stopień bezpieczeństwa, brak zagrożeń dla zdrowia pacjenta i środowiska naturalnego, duża wydajność procesu i łatwość jego kontroli. Już w połowie lat pięćdziesiątych zastosowano po raz pierwszy w skali masowej ten rodzaj sterylizacji. Obecnie na świecie działa około 200 zakładów sterylizacji radiacyjnej wyposażonych w źródła promieniowania gamma oraz kilkadziesiąt zakładów wyposażonych w akceleratory elektronów. W Polsce po raz pierwszy na skalę przemysłową zastosowano tę technologię w roku 1974 w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej. Od tego czasu datuje się systematyczny wzrost ilości i asortymentu sterylizowanych radiacyjnie wyrobów, który w roku 1989 osiągnął poziom około 10 mln. sztuk (40 asortymentów) rocznie co stanowiło pułap możliwości ówczesnej instalacji do sterylizacji radiacyjnej. Równolegle w Instytucie prowadzone były prace nad metodami dozymetrii wiązki elektronowej i otrzymywaniem polipropylenu przydatnego do produkcji wyrobów przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej. W 1993 r. uruchomiono w Instytucie Stację Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego i Przeszczepów. W stacji tej można sterylizować około 50 mln. sztuk wyrobów rocznie. Istnieje możliwość podwojenia wydajności stacji poprzez zainstalowanie w istniejących już pomieszczeniach drugiego akceleratora elektronów.

Pomimo że produkcję sprzętu medycznego cechuje innowacyjność oraz wysokie wymagania techniczne i jakościowe, w Polsce sterylizacja radiacyjna bardzo wolno zdobywa uznanie producentów tych wyrobów i nadal wykorzystywana jest w niedostatecznym stopniu. Jedną z przyczyn jest niewystarczająca informacja na temat możliwości tej techniki. Dlatego Instytut Chemii i Techniki Jądrowej przy poparciu Państwowej Agencji Atomistyki i Fundacji Badań Radiacyjnych organizuje cyklicznie Szkoły Sterylizacji Radiacyjnej, których zadaniem jest przekazywanie producentom

i użytkownikom sprzętu medycznego oraz lekarzom wiedzy na temat postępów w dziedzinie techniki radiacyjnej i jej zastosowania do sterylizacji wyrobów medycznych . Ma to umożliwić dokonywanie prawidłowego wyboru sposobu wyjaławiania w odniesieniu do konkretnego wyrobu.

W bieżącym i przyszłym roku obchodzimy setną rocznicę odkrycia polonu i radu przez dwukrotną laureatkę Nagrody Nobla-Marię Skłodowską Curie i jej mężą Piotra. Ich epokowe prace i odkrycia zapoczątkowały radioterapię i stworzyły podstawy medycyny nuklearnej i radiobiologii. Niech nasza Szkoła podsumowująca przeszło 25-letni dorobek prac w dziedzinie zastosowań promieniowania jonizującego do sterylizacji oraz 5-letni okres pracy pierwszej w kraju przemysłowej instalacji do tego celu będzie skromnym sposobem uczczenia pamięci naszej Wielkiej Rodaczki.



Doc. dr inż. Lech Waliś
Dyrektor Instytutu



ODDZIAŁYWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO Z MATERIĄ

Dariusz Pogocki

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

1. Wstęp

Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią wywołuje szereg zmian chemicznych, fizycznych i biologicznych. Część spośród tych zmian, korzystna z punktu widzenia zastosowań jest wykorzystywana na skalę technologiczną w procesach radiacyjnej sterylizacji materiałów medycznych, modyfikacji polimerów, radiacyjnego utrwalania i higienizacji żywności czy też np. radiacyjnej konserwacji zabytków.

2. Pojęcia dawki promieniowania i wydajności chemoradiacyjnej procesu. Stosowane jednostki

Najbardziej istotnym czynnikiem w technologii napromieniania jest ilość zaabsorbowanej energii, czyli dawka promieniowania jonizującego. Dla osiągnięcia pożądanego efektu każdy napromieniany materiał musi pochłonąć niezbędną dawkę promieniowania. Jeśli warunek ten nie zostanie spełniony, zamierzony efekt może nie być osiągnięty. W przypadku zastosowania zbyt dużej dawki promieniowania napromieniany produkt może ulec nie nadającym się do zaakceptowania zmianom.

Jednostką *dawki pochłoniętej* (zaabsorbowanej) jest 1 Gy (*grej*). Określa on średnią energię zaabsorbowaną w materiale w przeliczeniu na jednostkę masy napromienianego produktu. Jeden Gy jest równy jednemu dżulowi (tj. $6,243 \times 10^{18}$ eV) na kilogram (starszą jednostką jest rad, równy 0,01 Gy).¹ Stosunek ilości promieniowania do czasu, tzn. natężenie promieniowania, określa się pojęciem *mocy dawki* lub *szybkości dawkowania*. Moc dawki określa się odpowiednio w jednostkach dawki na jednostkę czasu Gy/godz.

Źródła promieniowania elektromagnetycznego γ i X (rentgenowskiego) bywają charakteryzowane przez tzw. *dawkę ekspozycyjną*. Jednostką dawki ekspozycyjnej jest 1C (kulomb) na 1 kg. Jest to dawka, przy której ładunek jonów jednego znaku wytworzony w suchym powietrzu, jest równy 1C, gdy elektrony uwolnione przez fotony promieniowania w przestrzeni zawierającej 1 kg powietrza utracą w powietrzu zdolność jonizowania. Dawniej stosowaną jednostką dawki ekspozycyjnej był 1 R (*rentgen*) równy $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg.

¹Z punktu widzenia technologii użyteczniejsze jest przeliczenie 1 Mrad = 10 kGy.

W badaniach biologicznych często stosowana była jednostka REM (*rentgen Equivalent Man*) - *biologiczny równoważnik rentgena*. Jest to dawka jakiegokolwiek promieniowania jonizującego, która przekazana organizmowi ludzkiemu lub ssakowi powoduje ten sam efekt co dawka 1R promieniowania X lub γ . W układzie SI w miejsce remów wprowadzono jednostkę *sievert* (Sv) o wymiarze J/kg, $1 \text{ Sv} = 100 \text{ REM}$.

Miarą chemicznej efektywności działania promieniowań jonizujących jest tzw. *wydajność chemoradiacyjna* wyrażana jako liczba rodników, atomów, cząsteczek itp. produktu powstałego w wyniku absorpcji 100 eV energii promieniowania. Jednej jednostce wydajności chemoradiacyjnej G w układzie SI odpowiada 0,1036 μm produktu powstałego w wyniku pochłonięcia jednego dzuła energii promieniowania.

3. Charakterystyka promieniowań jonizujących stosowanych w technice radiacyjnej

Spśród wielu rodzajów promieniowania jonizującego (zdolnego wywoływać jonizację ośrodka) najszersze zastosowanie w technice radiacyjnej znalazło promieniowanie γ , oraz przyspieszone elektrony. Promieniowanie γ jest promieniowaniem elektromagnetycznym emitowanym w wyniku przemian jądrowych przez szereg naturalnych i sztucznych izotopów promieniotwórczych. Drugi omawiany tutaj rodzaj promieniowania przyspieszone elektrony powstaje w urządzeniach zwanych akceleratorami, w których naładowane cząstki uzyskują wysoką energię w wyniku przyspieszania do dużych prędkości w wytworzonym polu elektromagnetycznym. Obydwa te rodzaje promieniowania różnią się swoim zasięgiem, sposobem przekazywania energii cząsteczkom ośrodka materialnego, gęstością jonizacji itp.

W chemii radiacyjnej wykorzystywane może być promieniowanie o energii powyżej 62 keV (10 fJ) do około 12,5 MeV (2 pJ). Promieniowanie o niższej energii bądź w ogóle nie jest w stanie wywoływać jonizacji cząsteczek napromienianej substancji, bądź też jest tak silnie pochłaniane przez ośrodek, że może być stosowane tylko do bardzo cienkich warstw materiału, względnie substancji o małej gęstości jak np. gazy. Górne ograniczenie wielkości energii promieniowania wynika z tego, że promieniowanie o energii wyższej może wywoływać reakcje fotojądrowe, których produktami są izotopy promieniotwórcze. Dopuszczalne do stosowania w technice radiacyjnej rodzaje promieniowania jonizującego nie powodują reakcji jądrowych i tym samym nie prowadzą do wzbudzenia sztucznej promieniotwórczości w napromienianych materiałach - **napromieniane materiały nie są źródłem "wtórnego" promieniowania**. Energia powszechnie stosowanego promieniowania γ ^{60}Co (średnio 1,25 MeV) leży znacznie poniżej progu potrzebnego do wzbudzenia sztucznej promieniotwórczości. Również promieniowanie elektronowe wytwarzane w akceleratorach o energii nie przekraczającej 10 MeV jest pod tym względem bezpieczne.

3.1. Mechanizm utraty energii promieniowania elektromagnetycznego

Energia promieniowania γ i wysokoenergetycznego promieniowania X jest przekazywana cząsteczkom ośrodka absorbującego na trzy sposoby: (i) za pomocą efektu fotoelektrycznego, (ii) zjawiska Comptona oraz (iii) zjawiska tworzenia par elektron-pozytron.

Efekt fotoelektryczny - polega na przekazaniu energii fotonu γ elektronowi związanemu w atomie lub cząsteczce ośrodka pochłaniającego. Energia fotonu jest przy tym zużywana na wyrwanie elektronu z atomu (jonizację) i nadanie mu energii kinetycznej. Tak więc wybity elektron uzyskuje energię kinetyczną, równą energii padającego fotonu γ , pomniejszonej o wartość energii jonizacji tego elektronu.

Zjawisko Comptona dotyczy zarówno elektronów związanych, jak i swobodnych, a energia fotonu padającego dzieli się pomiędzy wybijany elektron oraz kwant (foton) promieniowania rozproszonego. Foton ten ma z reguły niższą energię (większą długość fali) niż foton promieniowania padającego a jego kierunek jest inny niż kierunek fotonu padającego (zgodnie z prawem zachowania pędu). Zarówno efektowi fotoelektrycznemu jak i efektowi Comptona towarzyszy promieniowanie rentgenowskie, związane z obsadzaniem przez elektrony zwolnionych miejsc na orbitalach wewnętrznych powłok elektronowych. Pochłanianie energii fotonów wskutek efektu Comptona zależy od gęstości elektronowej ośrodka, natomiast nie zależy od rodzaju atomów.

Tworzenie się par elektron-pozytron ("materializacja" kosztem energii fotonu γ) może mieć miejsce wtedy gdy padający na ośrodek absorbujący foton γ ma energię wyższą od wartości progowej odpowiadającej masie spoczynkowej pary elektron-pozytron ($2m_0c^2 = 1,02$ MeV, gdzie m_0 - masa spoczynkowa elektronu, c - prędkość światła). Pozytrony są cząstkami nietrwałymi - wskutek zderzeń w ośrodku prędkość ich ulega zmniejszeniu, po czym łączą się z elektronami w wyniku czego powstają dwa fotony o energii po 0,511 MeV. Proces tworzenia się par elektron-pozytron w konsekwencji prowadzi więc do powstawania z fotonów o dużej energii, większej liczby fotonów o energii mniejszej, posiadających inne kierunki niż posiadał foton pierwotny.

Natężenie wiązki monoenergetycznego promieniowania elektromagnetycznego γ maleje wykładniczo w miarę przechodzenia jej przez ośrodek. Zależność ta jest określona równaniem:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (I)$$

gdzie I_0 jest początkowym natężeniem wiązki, I oznacza natężenie wiązki po przejściu przez ośrodek pochłaniający o grubości x , a μ - jest współczynnikiem osłabienia wiązki.

Ze względu na to, że absorpcja promieniowania zależy nie grubości warstwy w sensie geometrycznym, lecz od liczby atomów ośrodka, które napotyka przechodzący kwant w chemii jądrowej i radiacyjnej grubość ośrodka pochłaniającego wyraża się często w następujących jednostkach g/cm^2 , atom/cm^2 lub elektron/cm^2 . Odpowiednio do tego, w jakich jednostkach podano grubość warstwy, wymiarem μ jest: cm^{-1} , cm^2/g , cm^2/atom , lub $\text{cm}^2/\text{elektron}$.

Współczynnik osłabienia μ charakteryzuje ośrodek materialny i jest liczbowo równy części fotonów „usuniętych” z wiązki w warstwie o grubości jednostkowej. Tworzą go trzy składowe uwzględniające trzy główne mechanizmy utraty energii promieniowania.

$$\mu = \tau + \sigma + \kappa \quad (\text{II})$$

τ , σ , κ są odpowiednio współczynnikami osłabienia związanymi z efektem fotoelektrycznym, efektem Comptona, efektem tworzenia się par.

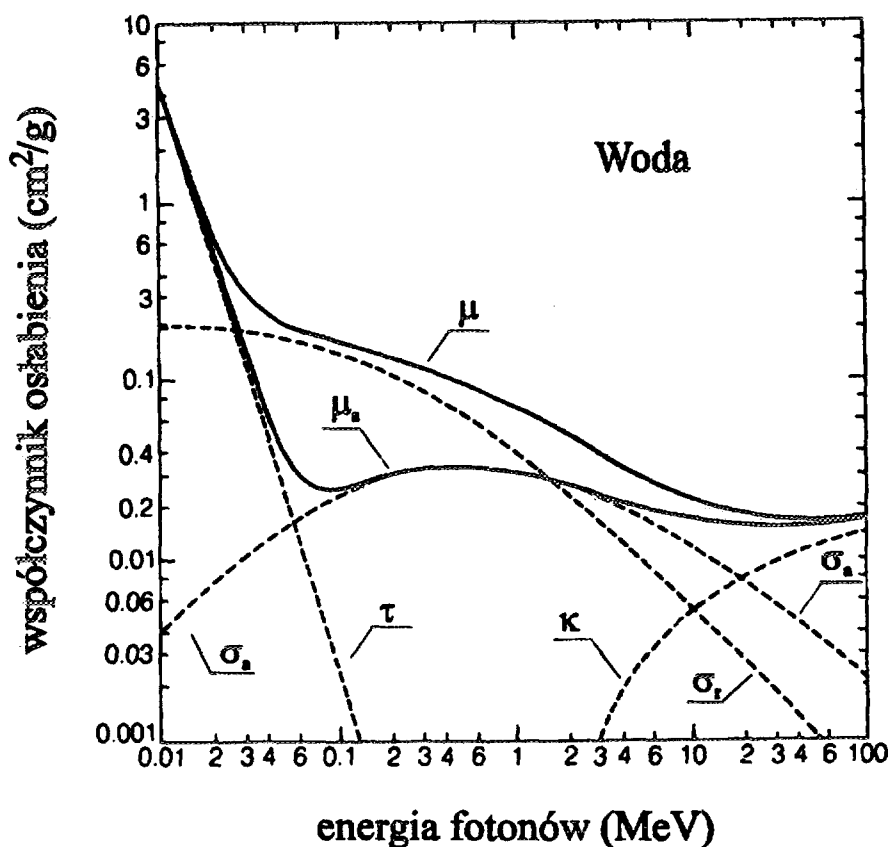
Całkowita strata energii promieniowania związana z przenikaniem przez materię może być podzielona na dwie składowe. Część energii zostaje zaabsorbowana zużyta na jonizację i wzbudzenie cząsteczek napromieniowanego ośrodka, reszta zaś ulega rozproszeniu nieefektywnemu z punktu widzenia dalszych przemian chemicznych. Stąd też współczynnik osłabienia można przedstawić w postaci

$$\mu = \mu_a + \mu_r \quad (\text{III})$$

gdzie μ jest współczynnikiem całkowitego osłabienia, μ_a współczynnikiem absorpcji rzeczywistej, μ_r współczynnikiem rozproszenia.²

Jak można się domyślać udział każdego z trzech wymienionych mechanizmów w absorpcji promieniowania zależy od jego energii. Ilustruje to rysunek 1 na przykładzie absorpcji w wodzie.

²Dotyczy to również współczynnika osłabienia komptonowskiego σ , który jest równy sumie współczynników σ_a i σ_r .



Rys. 1. Zależność masowego współczynnika osłabienia wiązki promieniowania elektromagnetycznego w wodzie od energii fotonów (objaśnienia symboli w tekście).

Jak widać, dla promieniowania o niskiej energii (rzędu dziesiątek keV) dominującą rolę odgrywa pochłanianie związane z efektem fotoelektrycznym. W zakresie energii średnich (od 0,1 MeV do kilku MeV) głównym mechanizmem przekazywania energii do ośrodka jest rozpraszanie komptonowskie. Dla wyższych energii rolę mechanizmu dominującego stopniowo przejmują tworzenie par elektron-pozytron. Jak wynika z powyższego pochłanianie w wodzie promieniowania γ emitowanego przez tzw. źródła kobaltowe (^{60}Co) o średniej energii 1,25 MeV i cezowe (^{137}Cs) o energii 0,661 MeV, może być w całości przypisane efektowi Comptona. Podobnie dla związków organicznych (w tym tworzyw sztucznych) składających się głównie z wodoru, węgla, tlenu i azotu, pochłanianie energii promieniowania γ o energiach w zakresie 0,2 do 1,5 MeV związane jest głównie z efektem Comptona.

Wszystkie omawiane powyżej efekty prowadzą, w wyniku absorpcji promieniowania elektromagnetycznego, do powstawania elektronów, które wraz z elektronami następnych generacji, powstającymi w procesach wtórnych, są odpowiedzialne za jonizację ośrodka.

3.2. Mechanizm utraty energii promieniowania elektronowego

Pochłanianie promieniowania elektronowego, np. uzyskanego z akceleratorów, jest związane z wieloma zjawiskami, spośród których dwa najważniejsze to: (i) zderzenia niesprężyste z elektronami ośrodka, (ii) emisja promieniowania hamowania.

Zderzenia niesprężyste polegają na kulombowskim oddziaływaniu elektronów wiązki padającej z elektronami ośrodka absorpcyjnego. Ze względu na zbliżone masy obu zderzających się elektronów w procesie tym może być przekazana stosunkowo duża ilość energii. Z tego samego powodu tor elektronu może ulec znacznemu odchyleniu. Uderzony elektron zostaje wybity z powłoki elektronowej atomu, a więc następuje jonizacja atomu. Zjawisko to jest odpowiednikiem efektu Comptona w procesie pochłaniania promieniowania γ . Podobnie jak w przypadku zjawiska Comptona, pochłanianie energii elektronów wskutek zderzeń z elektronami powłok elektronowych atomów zależy od gęstości elektronowej ośrodka, natomiast nie zależy od rodzaju atomów. Straty energii $-dE$, jakie elektron ponosi w zderzeniach niesprężystych na odcinku toru dl , są opisywane przez równanie Bethego i Heitlera:

$$\frac{-dE}{dl} \cong \frac{2\pi Ne^4 Z}{mv^2} \left[\ln \frac{mv^2 E}{2J^2(1-\beta^2)} - \left(2\sqrt{1-\beta^2} - 1 + \beta^2 \right) \ln 2 + 1 - \beta^2 \right] \quad (IV)$$

gdzie v jest prędkością elektronu (cm/s), $\beta = v/c$, m i e - masą spoczynkową i ładunkiem elektronu, N - liczbą atomów w cm^3 ośrodka, Z - liczbą atomową ośrodka (dla materiałów złożonych efektywną wartością średnią), J - średnim potencjałem jonizacji ośrodka, wyznaczonym eksperymentalnie i uwzględniającym energie wiązania elektronów na różnych poziomach.

Jak widać, wartość $-dE/dl$ zwana współczynnikiem (lub efektywnością) hamowania, jest odwrotnie proporcjonalna do kwadratu prędkości elektronu i wprost proporcjonalna do liczby atomowej ośrodka. Wyrażenie w nawiasie kwadratowym, związane z poprawką relatywistyczną zaczyna odgrywać rolę w przypadku elektronów o dużej prędkości.

Drugim zasadniczym mechanizmem prowadzącym do strat energii elektronów jest emisja promieniowania hamowania. Polega ono na tym, że tor ujemnie naładowanego elektronu przelatującego w pobliżu dodatnio naładowanego jądra ulega zakrzywieniu. Spowolnienie elektronu i zmiana jego kierunku ruchu powoduje, zgodnie z zasadą zachowania energii, emisję promieniowania elektromagnetycznego, zwanego promieniowaniem hamowania (*bremssstrahlung*). Wartość $-dE/dl$ jest w tym przypadku proporcjonalna do Z^2/m^2 wynika z

tego, że ten rodzaj strat energii ma szczególnie duże znaczenie w przypadku ciężkich absorbentów.

Podobnie jego rola rośnie wraz z energią elektronów, stąd praktycznie nie ma on znaczenia dla energii poniżej 0,1 MeV.

Wzajemny stosunek strat energii elektronu, ponoszonych w wyniku emisji promieniowania hamowania oraz zderzeń niesprężystych, można wyrazić przybliżonym równaniem.

$$\frac{\left(-\frac{dE}{dl}\right)_{\text{prom}}}{\left(-\frac{dE}{dl}\right)_{\text{zderz}}} \approx \frac{E Z}{1600mc^2} \quad (\text{V})$$

Jak widać ze wzoru, udział promieniowania hamowania w całości strat ponoszonych przez elektron w ośrodku wzrasta z energią elektronu i liczbą atomową ośrodka pochłaniającego.

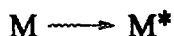
4. Efekty chemiczne pochłaniania promieniowania jonizującego. Ogólna charakterystyka procesów radiacyjnych

4.1. Procesy pierwotne.

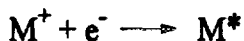
W wyniku pochłonięcia przez atom lub cząsteczkę M energii promieniowania dochodzi do jonizacji



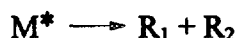
lub wzbudzenia



W wielu przypadkach elektron nie opuszcza sfery oddziaływania jonu macierzystego M^+ rekombinuje z jonem macierzystym M^+ , przy czym najczęściej powstaje cząsteczka wzbudzona,



która w dalszym ciągu może ulegać rozpadowi na wolne rodniki.



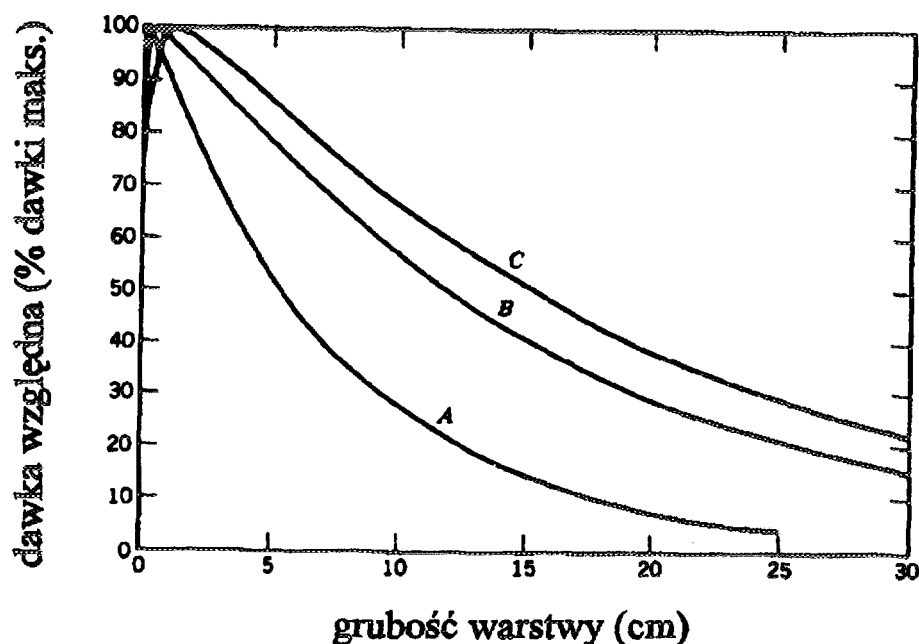
Jeżeli elektron oddali się od jonu macierzystego na pewną odległość krytyczną obydwie te indywidua uwalniają się ze swego wzajemnego wpływu i mogą uczestniczyć w dalszych

procesach chemicznych prowadzących do powstawania zarówno rodnikowych, jak i trwałych produktów radiolizy.

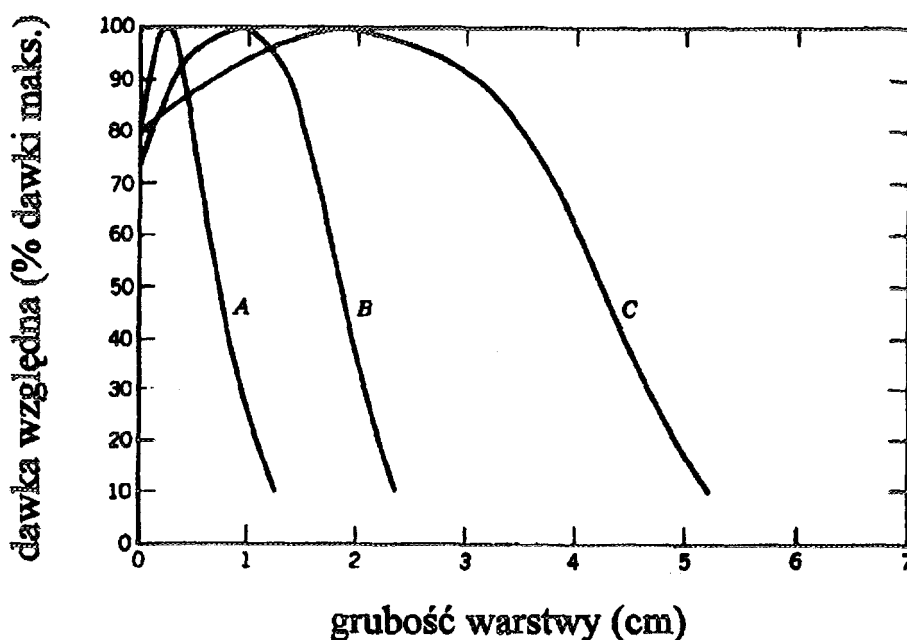
4.2. Niejednorodny rozkład przestrzenny pierwotnych produktów radiolizy. Efekty torowe

Wiązka promieniowania jonizującego niezależnie od swej natury (promieniowanie rentgenowskie, γ , wysokoenergetyczne elektrony itp.) oddziałując z materią wytwarza na swej drodze kaskadę elektronów powstających w wyniku jonizacji materii. Elektrony te nazywane są „elektronami pierwotnymi”. Większość z nich ma energię wystarczającą dla dalszej jonizacji cząsteczek ośrodka, w wyniku czego powstają tzw. „elektrony wtórne”, które obdarzone są energią kinetyczną od kilku do kilkudziesięciu elektronowoltów, zależnie od energii elektronów pierwotnych.³ Nałożenie się efektów oddziaływania promieniowania pierwotnego i wtórnych elektronów powstałych w wyniku jonizacji cząsteczek i atomów ośrodka prowadzi do tego, że maksymalna wartość energii zaabsorbowanej, a co za tym idzie wydajność pierwotnych produktów radiolizy, przypada na warstwy ośrodka położone w pewnej odległości od jego powierzchni. Zjawisko to ilustrują rysunki 2 i 3 przedstawiające zależność dawki pochłoniętej przez warstwy materiału (na przykładzie wody) od odległości od zewnętrznej powierzchni, na którą pada promieniowanie, odpowiednio dla promieniowania elektromagnetycznego i przyspieszonych elektronów.

³Zjawiska te zachodzą w czasie rzędu 10^{-18} s, co odpowiada czasowi przelotu elektronów prędkich przez pojedynczą cząsteczkę. Na powstanie pierwotnych zjonizowanych lub wzbudzonych produktów radiolizy jest potrzebny czas od 10^{-17} do 10^{-16} s.



Rys. 2. Rozkład dawek głębinowych promieniowania elektromagnetycznego w zależności od grubości warstwy wody (A) promieniowanie γ ^{137}Cs ; (B) promieniowanie γ ^{60}Co i (C) promieniowanie X o energii 4-MeV.⁴



Rys. 3. Rozkład dawek głębinowych promieniowania elektronowego w zależności od grubości warstwy wody (A) elektrony o energii 1,8 MeV; (B) elektrony o energii 4,7 MeV (C) elektrony o energii 10,6 MeV.⁴

⁴ Źródło: R. J. Woods, A. K. Pikaev, *Applied Radiation Chemistry: Radiation Processing*. Wiley & Sons, Inc. New York 1994.

Efekty chemiczne promieniowania zależą w istotny sposób od tego ile energii i z jaką gęstością, jest dostarczane przez to promieniowanie do napromienianego środowiska.

Miarą gęstości przekazywania energii do ośrodka jest wielkość *LET* - liniowe przekazywanie energii (*ang.* Linear Energy Transfer), jest to ilość przekazywanej energii na jednostkę długości toru.

$$\frac{-\Delta E}{\Delta l} = LET \quad (V)$$

Wartość *LET* zależy od rodzaju promieniowania jak i od własności pochłaniających ośrodka. Różne rodzaje promieniowania charakteryzują się różnymi wartościami *LET*. Im mniej przenikliwe jest promieniowanie, tym większa jest wartość *LET* i również większa jest gęstość jonizacji. Ponieważ wartość *LET* zmienia się wzdłuż toru właściwsze jest sformułowanie:

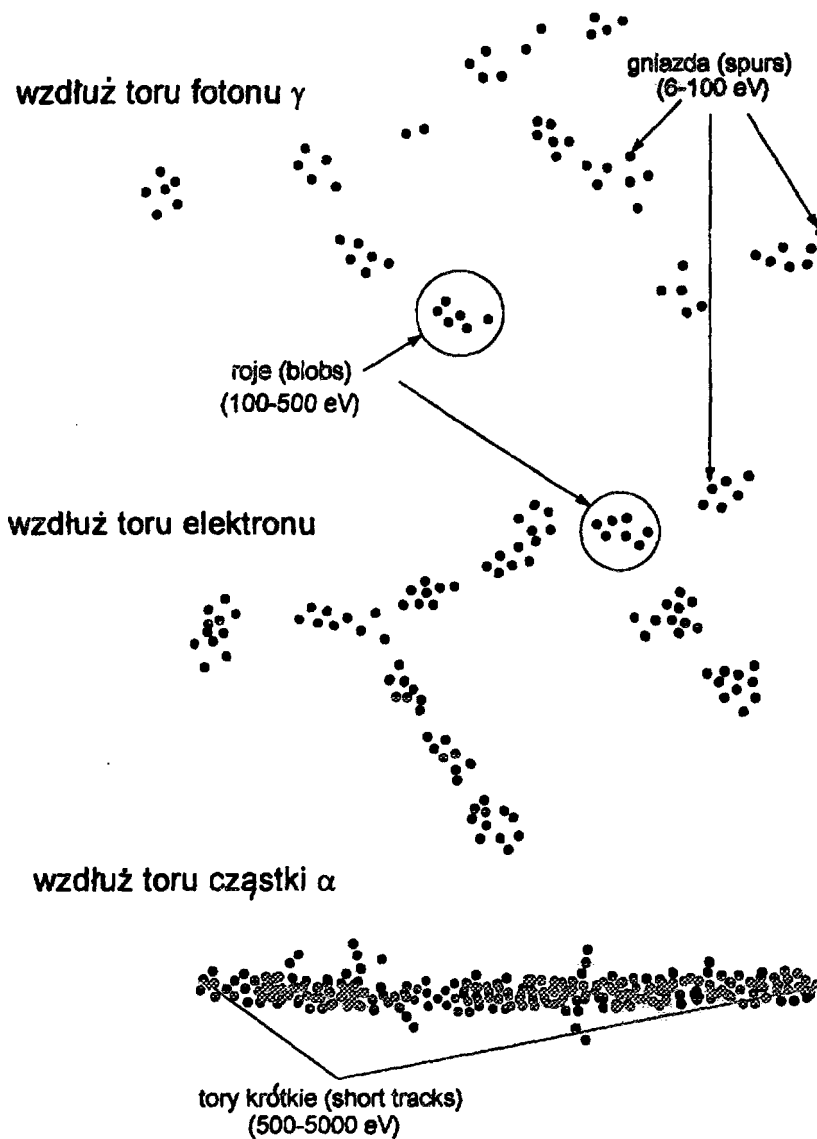
$$\frac{-dE}{dl} = LET \quad (VI)$$

Energia promieniowania jonizującego jest przekazywana ośrodkowi w sposób nieciągły wzdłuż torów cząsteczek lub kwantów tj. nie równomiernie wszystkim cząsteczkom rozmieszczonym wzdłuż toru, lecz pewnym grupom cząsteczek pozostających w dużych i nieregularnych odległościach (rysunek 4).

Prawdopodobieństwo przekazywania energii przez elektron szybki ośrodkowi jest niewielkie, mija on setki i tysiące cząsteczek zanim spowoduje jonizację. Pojawiający się podczas jonizacji elektron wtórny ma znacznie niższą energię i tym samym prawdopodobieństwo utraty jego energii jest znacznie większe niż elektronu pierwotnego.

Większość elektronów wtórnych, wybijanych w procesie jonizacji z orbit elektronowych przez elektrony pierwotne (lub fotoelektrony lub elektrony komptonowskie w przypadku promieniowania γ) ma stosunkowo małą energię kinetyczną, wynoszącą zwykle mniej niż 100 eV. Elektrony te mogą jeszcze wywołać jonizację 2-3 cząsteczek ośrodka, przy czym ze względu na małą przenikliwość elektronów o tak małej energii jony wtórne tworzą się w bezpośrednim sąsiedztwie jonu pierwotnego.

ROZKŁAD SKUPISK JONIZACJI



Rys. 4. Rozkład skupisk jonizacji wzdłuż torów fotonu γ , elektronu i cząstki α .

W rezultacie w napromienianym ośrodku tworzą się skupiska kilku jonów i pewnej liczby cząsteczek wzbudzonych, które zawsze towarzyszą jonom. Układy te nazywają się *gniazdami* (ang. *spurs*). W przypadku promieniowania o dużej wartości *LET* gniazda mogą zachodzić na siebie i powstające w nich indywidua mogą wzajemnie ze sobą reagować. W przypadku promieniowania o małej wartości *LET* gniazda są odizolowane od siebie i wszystkie szybkie procesy zachodzą w granicach jednego gniazda. Elektrony wtórne o energiach 100-500 eV powodują powstawanie większych skupisk produktów jonizacji i wzbudzenia tzw. *rojów* (ang.

blobs). Elektrony wtórne o energiach i 500-5000 eV wyzwala się z zasięgu oddziaływania jonu macierzystego tworząc własne tzw. *krótkie tory* (ang. *short track*) o wydłużonej strukturze cylindrycznej. Elektrony o energii powyżej 5000 eV tworzą tzw. *tory rozgałęzione* (ang. *branch tracks*), które są podobne do torów elektronów pierwotnych.

4.3. Wpływ stanu skupienia ośrodka na efekty napromieniania

W ośrodkach ciekłych pomimo iż procesy pierwotne związane z pochłanianiem energii promieniowania zachodzą w sposób niejednorodny to w końcowym efekcie uzyskuje się rozkład produktów radiolizy w zbliżony do jednorodnego. O końcowym efekcie napromieniania decydują tutaj procesy dyfuzji rodników i jonów z gniazd jonizacji, w których ich stężenia lokalne są duże, do całej objętości roztworu. Zachodzą one w czasie rzędu 10^{-11} - 10^{-7} s skutecznie konkurując z reakcjami chemicznymi pierwotnych produktów radiolizy wewnątrz gniazd.

W ciałach stałych i sztywnych, w których procesy dyfuzyjne zachodzą bardzo wolno, dużą część powstałych jonowych i rodnikowych produktów pierwotnych ulega rekombinacji bliźniaczej wewnątrz gniazd i śladów jonizacji. Efektem tego jest znacznie niższa niż w cieczach wydajność chemoradiacyjna produktów końcowych.

5. Piśmiennictwo w języku polskim.

- 1) Technika radiacyjna, Praca zbiorowa (red. J. Kroh), WNT, Warszawa 1971.
- 2) Sterylizacja radiacyjna. Z. P. Zagórski, PZWL, Warszawa 1981
- 3) Laboratorium fizyki jądrowej. J. Araminowicz, K. Małuszyńska, M. Przytuła, PWN, Warszawa 1984.
- Wybrane zagadnienia chemii radiacyjnej. Praca zbiorowa (red. J. Kroh) PWN, Warszawa 1986.
- 4) Żywność napromieniowana. XV Szkoła Jesienna PTBR materiały konferencyjne, PTBR-FBR, 1994.

WPLYW PROMIENIOWANIA NA ORGANIZMY ŻYWE



PL9702398

Irena Szumiel, Andrzej Wójcik,

Zakład Radiobiologii i Ochrony Zdrowia, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,

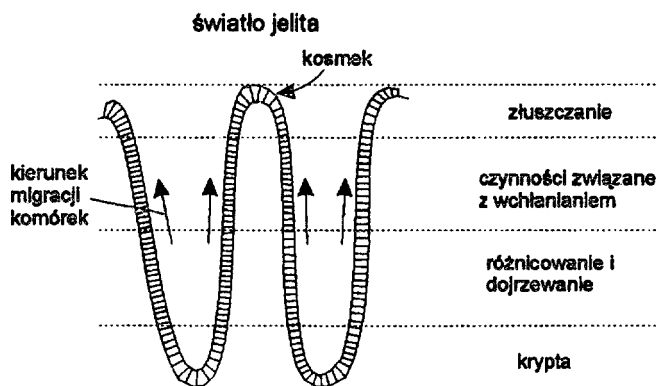
Jakkolwiek szkodliwość działania promieniowania jonizującego dla organizmów żywych znana była już od początku naszego stulecia, dopiero wybuchy bomb atomowych w Hiroszynie i Nagasaki utrwaliły w świadomości społecznej przerażający obraz „promieni śmierci”. Możemy mieć nadzieję, że eksplozje nuklearne były w historii ludzkości epizodem, który się nie powtórzy, jednakże trzeba pamiętać, że wszystko co żywe na naszej planecie poddawane jest nieustannemu działaniu promieniowania jonizującego, oczywiście w znacznie niższych dawkach niż te, na jakie narażonym jest się w obszarze wybuchu jądrowego. Trudno zatem przecenić wagę rozumienia mechanizmów działania promieniowania na organizmy żywe.

Zacznijmy od skutków działania wysokich dawek, takich, na jakie w warunkach naturalnych nie jesteśmy narażeni. Miarą dawki jest Gy (Grey), czyli ilość energii pochłoniętej przez daną masę ($1 \text{ Gy} = \text{J} / \text{kg}$). Śmierć napromieniowanego zwierzęcia (lub człowieka) następuje w sposób zależny od dawki promieniowania. Na przykład takie zwierzę doświadczalne jak mysz lub chomik, które otrzyma ponad 100 Gy, umrze w ciągu kilku minut - kilkudziesięciu godzin w skutek uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Po dawce 10 - 100 Gy śmierć nastąpi w ciągu 3 - 5 dni i będzie wynikiem uszkodzeń nabłonka wyściełającego przewód pokarmowy. Dawki 2 - 10 Gy powodują t. zw. „śmierć szpikową” po 10 - 30 dniach, natomiast mniejsze niż 2 Gy - skrócenie życia o kilka tygodni.

Inne ssaki, także naczelne i człowiek, umierają po napromienieniu z podobnymi objawami, zależnymi od wielkości dawki. Uszkodzenie centralnego układu nerwowego objawia się nadpobudliwością, atakami podobnymi do epilepsji i śpiączką. Inne objawy, to niezdolność do koordynacji ruchów, apatia. Poprzedzają one nieodwracalnie śmierć; leczenie może być tylko objawowe, łagodzące. Zmian zachodzących w komórkach nerwowych nie umiemy odwracać; wiadomo że polegają one na nierównowadze jonowej i wodnej, zwłaszcza w obrębie mózgu, i to powoduje zaburzenia czynnościowe.

Zespół jelitowy jest przyczyną śmierci popromiennej po napromienieniu dawką przypadającą na zakres średni (10 - 100 Gy). Obiektem zniszczenia jest w tym przypadku

warstwa nabłonka wyściełająca jelito cienkie. W tym odcinku przewodu pokarmowego odbywa się wchłanianie produktów trawienia pokarmu; powierzchnia jelita pokryta jest drobnymi wypustkami, kosmkami, które znacznie zwiększają powierzchnię jelita. U podstawy każdego kosmka jest t. zw. krypta, wypełniona często dzielącymi się komórkami różnicującymi się i przesuwanymi w górę kosmka; przejmują one funkcje obumierających i złuszczających się komórek ze szczytu kosmka. Zadaniem komórek kosmków jest pobieranie wody i składników pokarmowych ze światła jelita.



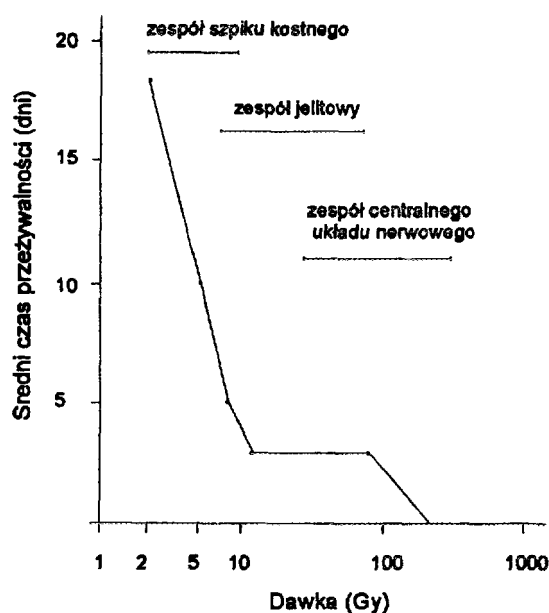
Rys. 1. Schematyczny przekrój jelita cienkiego.

Napromienienie powoduje, że komórki krypt przestają się dzielić, zaś część z nich ginie. Nie następuje zatem odnowienie nabłonka wyściełającego jelito i dlatego w ciągu kilku dni następuje brak łaknienia, wymioty, biegunka i śmierć w wyniku utraty wody i elektrolitów oraz zakażenia bakteryjnego. Jeśli uszkodzenia krypt nie są zbyt rozległe, to zwierzę można utrzymać przy życiu podając antybiotyki, które zabijają florę bakteryjną jelit i zapobiegają zakażeniu. Konieczne jest przy tym uzupełnienie wlewami dożylnymi utraconej wody, elektrolitów i substancji odżywczych. Po kilkudziesięciu godzinach od chwili napromienienia komórki krypt zaczynają się dzielić i w końcu następuje odnowienie nabłonka jelitowego.

Jeśli jednak uda się utrzymać zwierzę przy życiu przez ten krytyczny okres, nie oznacza to, że jest ono uratowane przed śmiercią. W tym samym bowiem czasie objawia się uszkodzenie innej grupy komórek, a mianowicie komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym. Równocześnie z objawami zespołu jelitowego obserwuje się zmiany w liczebności komórek krwi. Zmiana ta - jeśli zwierzę przeżyje - pogłębia się i zwykle w ciągu najpóźniej miesiąca następuje „śmierć szpikowa”.

Krążące we krwi obwodowej komórki mają różny czas życia: u myszy na przykład erytrocyt (krwinka czerwona) ginie po 60 dniach, trombocyt (płytką) - po 10 dniach, zaś okres połowicznego życia granulocyta wynosi 6 godzin. Wszystkie komórki krwi po pewnym czasie ulegają wymianie na nowe, pochodzące z dzielących się i różniących komórek macierzystych zawartych w szpiku kostnym. Po napromienieniu komórki macierzyste przestają się dzielić a część z nich ginie. Zatem komórki krwi obwodowej nie są odnawiane. Najpierw spada liczba limfocytów i granulocytów (komórek zwalczających infekcje bakteryjne) później trombocytów (komórek zapewniających wytworzenie skrzepu) i erytrocytów (przenoszących utlenioną hemoglobinę, czyli odpowiadających za dostarczenie tlenu do tkanek). Objawy, jakie obserwuje się u napromienionego zwierzęcia odpowiadają zaburzeniom funkcji tych komórek: są to infekcje, krwotoki i anemia.

W przypadku „śmierci szpikowej” możliwy jest ratunek. Leczenie polega na przeszczepieniu komórek szpiku od zgodnego antygenowo dawcy (tak, aby przeszczepione „obce” komórki nie spowodowały wytworzenia przeciwciał i odrzucenia przeszczepu).



Rys. 2. Schemat zależności form choroby popromiennej od wielkości dawki u myszy (Cronkite i Flidner 1972).

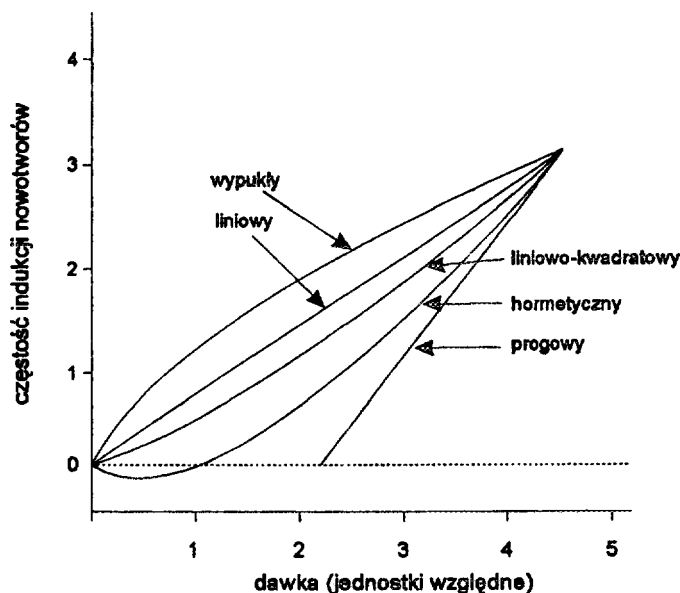
Opisany przebieg poszczególnych zespołów choroby popromiennej (w formie schematycznej przedstawiony na rys. 2) badany był na zwierzętach. Historia dostarczyła okazji sprawdzenia, w jaki sposób choroba przebiega u ludzi. Ponadto, ponad 100 wypadków z

promieniowaniem, jakie zaszły w zakładach przemysłowych, laboratoriach i szpitalach było okazją do wypracowania sposobów leczenia. Około 85 % ofiar tych wypadków udało się uratować. Leczenie jest jednak skomplikowane, wymaga nowoczesnego wyposażenia, lekarzy o wyspecjalizowanych umiejętnościach i napewno nie jest możliwe - zwłaszcza w uboższych krajach - na skalę masową w przypadku wojny nuklearnej. Wyniki wieloletnich badań wskazują, że nie ma i nie może być cudownej pigułki, która uzdrowi napromienionego człowieka, ponieważ żaden środek chemiczny nie odwróci całkowicie popromiennego uszkodzenia cząsteczek, od których zależy prawidłowe funkcjonowanie komórek, tkanek, a wreszcie całego organizmu. Będzie o tym mowa w dalszej części tego tekstu.

Przeżycie kilku miesięcy po napromienieniu w przypadku człowieka, lub 4 tygodni w przypadku myszy oznacza przeżycie okresu grożącego „śmiercią szpikową”, nie oznacza jednak, że napromienienie nie pozostawiło żadnych szkodliwych następstw. Następstwa te określane są jako późne skutki promieniowania w odróżnieniu od wczesnych, omówionych powyżej. Zauważmy, że wczesne skutki są zazwyczaj spowodowane uszkodzeniem komórek dzielących się często (nabłonkowych, krwiotwórczych). Późne skutki są natomiast najczęściej wynikiem uszkodzenia komórek dzielących się rzadko lub nie dzielących się.

Do późnych skutków zaliczamy przyspieszenie zmętnienia soczewki oka, zmiany skórne (utrata elastyczności, brak funkcji gruczołów potowych, zwłóknienia, utrudnione gojenie ran) oraz zwłóknienia tkanki łącznej, zwłaszcza w płucach.

Innym późno objawiającym się następstwem napromienienia są nowotwory. Opóźnienie w ich pojawianiu się może u człowieka wynosić 30 - 40 lat, zaś między ekspozycją na promieniowanie a wystąpieniem nowotworu nie obserwuje się żadnych zmian w wyglądzie i czynności tkanki. Nowotwór zwykle pojawia się w tkance napromienionej, lecz nieraz indukcja nowotworu przez promieniowanie zachodzi pośrednio. Na przykład u myszy pewnego szczepu można wyciąć grasicę, napromienić zwierzę i wszczepić mu grasicę z myszy nienapromienionej. Mimo, że grasicą była nie uszkodzona przez promieniowanie - rozwija się nowotwór grasicy.



Rys. 3. Zależność częstości występowania nowotworów od dawki (Fritz-Niggli, 1991).

Kancerogeneza popromienna (czyli rozwijanie się nowotworów pod wpływem napromieniowania) jest przedmiotem zarówno badań prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych jak i analizy danych epidemiologicznych u ludzi. Teoretycznie rozważa się 5 możliwych zależności między wielkością dawki promieniowania a częstością indukcji nowotworów (rys. 3).

Spór na temat, która z tych krzywych jest prawdziwa trwa od lat i każda ze stron pozostaje przy swoich racjach. Oficjalnie przyjęto zależność liniowo - kwadratową (normy UNSCEAR czyli Komitetu Naukowego ONZ do spraw Skutków Promieniowania Atomowego) zakładając, że żadna nawet najniższa dawka nie jest bezpieczna. Stanowisko to podyktowane jest raczej ostrożnością niż jednomyślnym przekonaniem co do przesłanek teoretycznych, na podstawie których zależność taką przyjęto.

Szczegółowe omówienie kancerogenezy popromiennej wykracza poza ramy tego opracowania. Pewne pojęcie o złożoności zjawiska może dać lista czynników wpływających na przebieg krzywej częstości indukcji. Są to:

- sposób napromienienia (miejscowo lub na całe ciało, ze źródeł zewnętrznych lub wewnętrznych, dawki pojedyncze lub podzielone na kilka mniejszych, wydłużanie czasu napromieniania przy zachowaniu tej samej wielkości dawki, czyli zmniejszanie mocy dawki)
- rodzaj promieniowania (wysokie czy niskie LET - liniowe przenoszenie energii)

- czynniki biologiczne (wiek, rodzaj ekspozycji tkanki, płeć, aktywność gruczołów wydzielania wewnętrznego, stan układu immunologicznego, cechy genetyczne, częstość spontanicznej indukcji badanego nowotworu, zdolność organizmu do odnowy, oddziaływania z innymi czynnikami uszkodzającymi - chemicznymi, fizycznymi lub biologicznymi, np. wirusami).

Zbadanie zależności między otrzymaną dawką promieniowania a indukcją nowotworów u ludzi było możliwe wobec istnienia kilku grup narażenia. Grupy te tworzą m. in. ludzie, którzy przeżyli wybuchy bomb atomowych, pacjenci leczeni promieniowaniem X na artretyczne zeszytwnienie kręgosłupa (choroba Bechterewa) lub wielokrotnie prześwietlani w celach diagnostycznych, górnicy z kopalni uranu, radiolodzy, inne grupy pracowników przemysłowych stykających się z promieniowaniem, ludzie mieszkających w okolicach, gdzie promieniowanie ze źródeł naturalnych jest wyjątkowo wysokie.

Najlepiej udokumentowana w tych grupach narażenia jest zapadalność na białaczkę, raka tarczycy, piersi, płuc i kości. Międzynarodowy Komitet Ochrony Radiologicznej (ICRP) podał ocenę częstości śmierci w wyniku zachorowania na różne typy nowotworów na jednostkę równoważnika dawki (1 Sv). Dane te są zebrane w tabeli 2.

Tabela 1. Liczba zgonów na nowotwory wywołane przez promieniowanie jonizujące. (ICRP 1985)

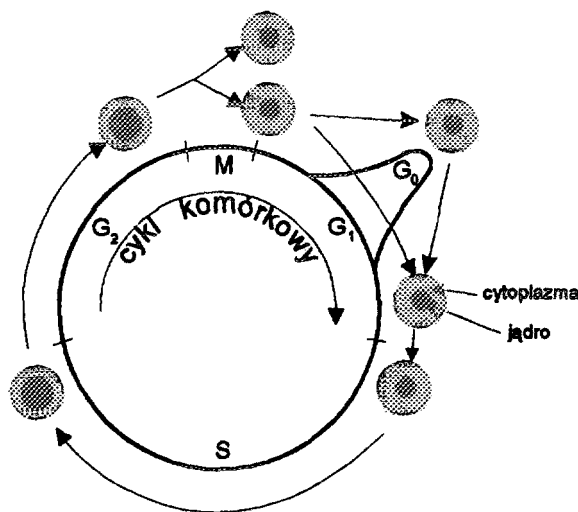
Nowotwór	Częstość zgonów na 1 Sv/10 ⁶ osób
Białaczka	2000
Nowotwór piersi	2500
Nowotwór płuc	2000
Nowotwór kości	500
Nowotwór tarczycy	500
Inne	5000
Całkowite narażenie	12500

Pomimo zbierania danych o zapadalności na nowotwory wśród ludzi narażonych na promieniowanie nasza wiedza o indukcji nowotworowej u człowieka jest bardzo niepełna. Często, z braku danych, kierujemy się dowolnie założoną analogią między zwierzęciem doświadczalnym a człowiekiem.

Dotychczas omawialiśmy następstwa napromienienia jonizującego obserwowane na poziomie tkanek lub całych organizmów. Na następstwa te składają się zmiany zachodzące w poszczególnych uszkodzonych komórkach. Ich analiza w warunkach laboratoryjnych jest dość prosta, co pozwala na wniknięcie w mechanizmy skutków biologicznych promieniowania.

Promieniowaniem jonizującym można zabić komórkę bakteryjną, roślinną lub zwierzęcą, z tym większym prawdopodobieństwem, im wyższą zastosujemy dawkę promieniowania. W przypadku komórek zwierzęcych mamy do czynienia z 2 rodzajami komórkowej śmierci popromiennej, zwanymi śmiercią reprodukcyjną (mitotyczną) i interfazalną. Zrozumienie tych terminów wymaga poznania przez jakie fazy rozwoju przechodzi pojedyncza komórka, zanim podzieli się na 2 komórki potomne. Rys. 4 przedstawia schemat cyklu komórkowego.

Komórki dzielące się przechodzą wielokrotnie przez wszystkie fazy tego cyklu, zaś gdy się zróżnicują, zatrzymują się w fazie G_0 i opuszczają ją w wyjątkowych okolicznościach, lub pozostają w niej na stałe, pełniąc wyspecjalizowane funkcje. Przykładem komórki często dzielącej się może być komórka macierzysta szpiku, zaś wyspecjalizowanej, w fazie G_0 - limfocyt. W czasie przechodzenia komórki przez cykl następuje podwojenie zawartości materiału genetycznego, tj. kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), w którym zapisana jest cała informacja potrzebna do funkcjonowania komórki, jej przeszłość i jej przyszłe losy. Faza syntezy DNA nazwana jest fazą S; po niej następuje przerwa (G_2) wykorzystana na przygotowanie się komórki do kondensacji chromatyny (DNA i skompleksowanych z nim białek). W czasie mitozy następuje kondensacja polegająca na takim zwinięciu i skręceniu długich i cienkich włókien chromatyny, że stają się one widoczne w mikroskopie świetlnym tworząc struktury zwane chromosomami. Będzie o nich jeszcze mowa w dalszej części tego opracowania.



Rys. 4. Schemat cyklu komórkowego.

Wszystkie komórki (z wyjątkiem gamet, czyli plemnika i komórki jajowej) zawierają po 2 zestawy chromosomów; każda komórka potomna otrzymuje 1 zestaw. Po podziale mitotycznym następuje okres przerwy (G₁), wykorzystany przez komórkę m. in. do dekondensacji chromatyny i przygotowania do nowej fazy S, w czasie której zajdzie podwojenie zawartości DNA.

Komórki „obiegające” cykl komórkowy dochodzą po napromienieniu do fazy G₂, w której są zatrzymane przez czas proporcjonalny do wielkości dawki promieniowania i indywidualnej wrażliwości. Potem przechodzą przez mitozę, w wyniku której dzielą się na 2 komórki potomne. Śmierć może nastąpić już w czasie tej pierwszej mitozy po napromienieniu, jednak bardzo często komórki potomne przechodzą jeszcze 1, 2 lub 3 następne cykle komórkowe, zakończone podziałami, pozornie nie różniąc się od komórek nienapromienionych. Ten rodzaj śmierci, związanej z przejściem przez mitozę, nazywamy śmiercią mitotyczną lub reprodukcyjną, tj. związaną z rozmnażaniem. Jest ona w istocie utratą zdolności nieograniczonego namnażania się; może się zdarzyć, że komórki są niezmienione morfologicznie i czynne metabolicznie (tj. zachodzi w nich przemiana materii), a zatem w sensie potocznym - żywe, jednak z punktu widzenia zdolności reprodukcyjnej są martwe.

Definicję tę objaśnia bardzo dobrze doświadczenie, w którym szczurom napromieniano wątrobę. Nie obserwowano żadnych zaburzeń czynnościowych aż do śmierci, która nastąpiła w tej grupie zwierząt w podobnym czasie, co w grupie kontrolnej. U części napromienionych zwierząt zmuszono jednak komórki wątroby do podziałów; zachodzi to po wycięciu części

wątroby co wywołuje podziały mitotyczne w pozostałej części narządu i w rezultacie - jego regenerację. Dopiero w takiej sytuacji uszkodzenie przez promieniowanie ujawniało się - część komórek nie była zdolna do prawidłowych podziałów i ginęła.

Doświadczenie to ilustruje także znaną w radiobiologii regułę, mówiącą, że komórki nie dzielące się (w fazie G_0) są oporniejsze na promieniowanie niż komórki dzielące się, po prostu dlatego, że uszkodzenie przez promieniowanie może pozostać w stanie utajonym, nie zaburzając funkcji komórek w fazie G_0 , natomiast ujawniając się po przejściu komórki przez mitozę prowadzi do śmierci w pierwszym, drugim lub trzecim pokoleniu komórkowym. W świetle tej reguły zrozumiały stają się też przebieg choroby popromiennej zależnej przede wszystkim od uszkodzeń dzielących się komórek szpiku i nabłonka jelitowego.

Śmierć interfazalna komórek następuje w dowolnej części cyklu, między jedną a drugą mitozą, t. j. w interfazie. Śmierć zachodzi w ciągu kilku - kilkudziesięciu godzin po napromienieniu. Śmierć interfazalna może nastąpić w dwojaki sposób: jako śmierć apoptotyczna lub nekrotyczna. Mechanizmy apoptozy są obecnie tematem bardzo intensywnych badań. W odróżnieniu bowiem od innych form umierania, apoptotoza jest "aktywną" formą śmierci, czyli formą samobójstwa. Uszkodzone komórki "włączają" szereg białek, które ją w charakterystyczny sposób zabijają. Komórka skierowana na drogę apoptozy początkowo kurczy się, następnie na jej powierzchni pojawiają się pęcherzyki, zaś chromatyna ulega kondensacji i fragmentacji. Wkrótce potem cała komórka pęka, a jej fragmenty są szybko trawione przez sąsiadujące komórki. Śmierć nekrotyczna następuje wówczas, gdy komórki zostają bardzo poważnie uszkodzone wysokimi dawkami promieniowania. W odróżnieniu od apoptozy nekroza następuje na skutek utraty przez komórkę zdolności do zachowania równowagi wodno-elektrolitowej; woda i jony normalnie wypompowywane na zewnątrz, wnikają do jej wnętrza powodując pęknięcie komórki.

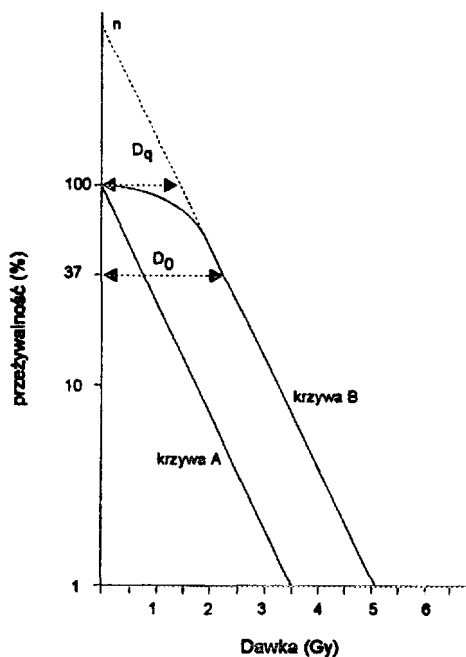
Na ogół niskie dawki promieniowania (od ułamków Gy do 30 Gy) powodują śmierć reprodukcyjną lub apoptotyczną. Nie wszystkie komórki posiadają zdolność do apoptozy. Komórkami szczególnie podatnymi na apoptozę są komórki grasicy - tymocyty. Wyższe dawki promieniowania powodują śmierć nekrotyczną wszystkich typów komórek.

Komórki zwierzęce w hodowli mają zwykle właściwości przyczepiania się do dna szklanego lub plastikowego naczynia z pożywką. Jeśli rzadką zawiesinę pojedynczych komórek wprowadzimy do naczynia, to po kilkudziesięciu minutach prawie wszystkie przyczepią się do dna, zaś w ciągu następnych kilkunastu dni, w wyniku podziałów wytworzą widoczne gołym okiem kolonie; każda z nich składa się z potomstwa jednej komórki.

Procedura taka nazywa się klonowaniem. Stosując ją, możemy ocenić ilościowo wpływ promieniowania na populację komórkową: obliczamy jaka część populacji zachowała po napromienieniu zdolność do namnażania się, to jest zdolność do wytworzenia kolonii zawierających co najmniej 50 komórek po czasie odpowiadającym 5 - 6 podziałom komórkowym. Ta część populacji jest częścią przeżywającą.

Stosując w opisanej procedurze różne dawki promieniowania i różne liczby komórek poddawanych napromienieniu obliczmy ułamki przeżywalności i wykreślamy ich wartości w funkcji dawki otrzymując krzywą przeżywalności.

Krzywe przeżywalności mają różne kształty w przypadku różnych typów komórek zwierzęcych o odmiennej wrażliwości na promieniowanie. Logarytm ułamka przeżywalności najwrażliwszych komórek spada liniowo ze wzrostem dawki (krzywa A - rys. 5). Najczęściej jednak krzywa ma przebieg składający się z części quasi - progowej i prostoliniowej (krzywa B).



Rys. 5. Dwie typowe krzywe przeżywalności komórek ssaczych.

Podobnie jak w przypadku częstości indukcji nowotworów przez promieniowanie jonizujące istnieje spór o przebieg progowej części krzywej przeżywalności: czy jest ona równoległa do osi odciętych, czy też nieco nachylona? Dane doświadczalne pasują w większości do krzywych z częścią quasi - progową.

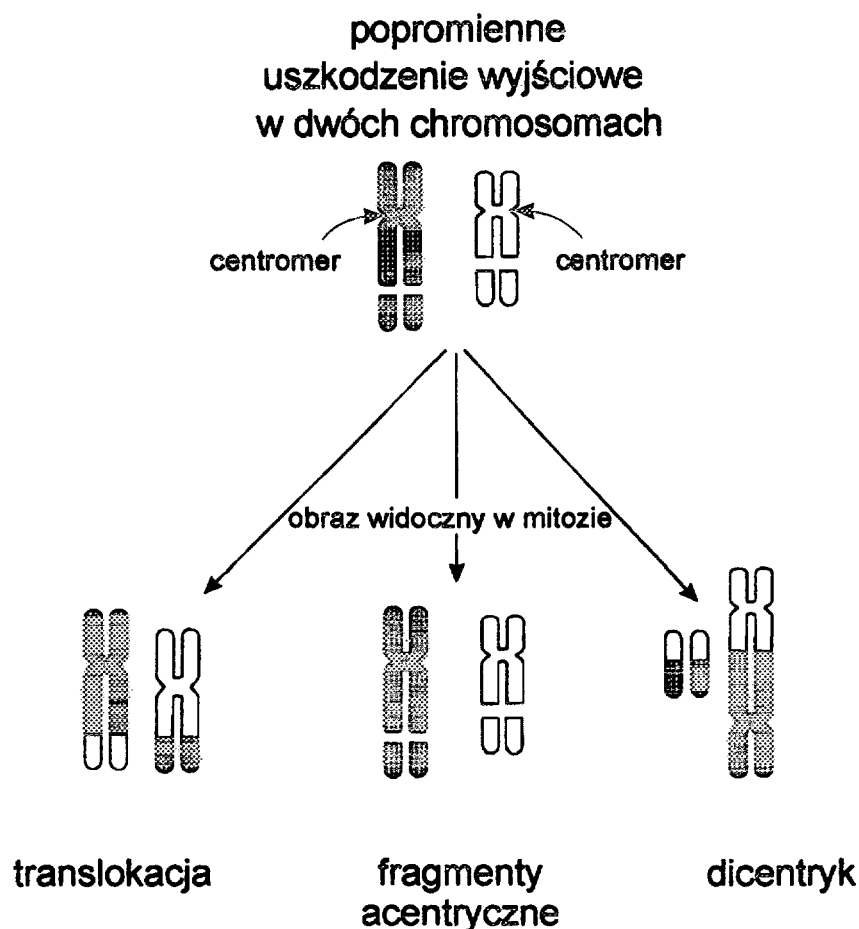
Przyjętą miarą promieniowrażliwości komórek jest średnia dawka letalna (D_0), t. j. dawka zmniejszająca przeżywalność 0,37 raza (rys. 5).

O promieniowrażliwości informuje także wartość dawki quasi - progowej (D_q). Im jest ona większa, tym mniej wrażliwe są komórki na niskie dawki promieniowania (rys. 5). Dla większości typów komórek dzielących się średnia dawka letalna wynosi około 2 Gy, zaś dla szczególnie promieniowrażliwych - około 0.5 - 1.0 Gy.

Wspomnieliśmy już przedtem o szczególnej promieniowrażliwości komórek dzielących się. Ich cechami wyróżniającymi się są synteza DNA i jego podział między komórki potomne. Niezbyt odległe są czasy kiedy poszukiwania wyjaśnienia, na czym polega dziedziczenie cech wydały się równie bezskuteczne, jak zgłębianie tajemnicy kamienia filozoficznego przez alchemików. Dziś każdy uczeń wie, że cechy dziedziczne komórki zapisane są w DNA, bardzo długich cząsteczkach - polimerach złożonych z podjednostek nukleotydów w ściśle określonej kolejności. Wyprostowana podwójna nić DNA wydobyta z jednej komórki człowieka jest długości 2,36 m. Zatem aby zmieścić się w jądrze komórki o średnicy ok. 10 μm , DNA musi być w odpowiedni sposób zwinięty. Wyobraźmy sobie konieczność zmieszczenia wewnątrz piłki o średnicy 25 cm cieniutkiej nitki (grubości 0,1 mm) o długości 100 km, a potem jej podwojenia i rozdzielenia nici „potomnych” bez ich porwania i pomyłek. Takie zadania musi spełnić żywa komórka - na odpowiednio mniejszą skalę.

W komórce interfazalnej zwoje DNA są na tyle luźne, że nie tworzą struktur widocznych w mikroskopie świetlnym, natomiast DNA w stanie maksymalnie zwiniętym (skondensowanym) można zobaczyć pod mikroskopem w komórkach dzielących się: tworzy wówczas chromosomy, których kształt i liczba są charakterystyczne dla poszczególnych gatunków roślinnych i zwierzęcych.

Okazało się, że napromienione komórki wyglądają w momencie podziału inaczej niż kontrolne: zmienia się kształt ich chromosomów, oderwane fragmenty, twory rozgałęzione i koliste. Anomalie te otrzymały nazwę aberracji chromosomowych. Ich przykłady pokazano na rys. 6. Analiza częstości pojawiania się aberracji doprowadziła do wniosku, że zmiany w chromosomach mogą być precyzyjnym miernikiem uszkodzenia popromiennego komórek dzielących się. Jest to obecnie najlepszy z poznanych dozymetrów biologicznych. Na przykład po wypadku radiacyjnym, gdy nie mamy wskazówek co do dawki otrzymanej przez napromienionego człowieka, możemy w dużym prawdopodobieństwie określić ją na podstawie analizy aberracji w limfocytach krwi obwodowej pobudzonych do podziału w próbówce za pomocą białka z grupy lektyn. Analiza jest żmudna i wymaga wyćwiczonego oka, pozwala jednak ocenić dawkę promieniowania, a zatem i zagrożenie zdrowia ofiary wypadku.



Rys. 6. Schemat powstawania niektórych aberracji chromosomowych typu wymiennego.

Chromosomy zbudowane są z DNA oraz kilkudziesięciu rodzajów białek. Nasuwa się pytanie, które ze składników są uszkodzone przez promieniowanie w sposób istotny dla przeżycia komórki. Radiobiologia daje na to pytanie jednoznaczną odpowiedź: składnikiem tym jest DNA. Po napromienieniu następuje przerwanie jednej lub obu jego nici w wielu miejscach. Uszkodzeniu ulegają także podjednostki składowe, zasady azotowe

Komórki są przygotowane do naprawy takich uszkodzeń DNA: dysponują one zestawem enzymów naprawczych, które czuwają nad prawidłowym stanem materiału genetycznego komórki. Olbrzymie, zwłaszcza w stosunku do wymiarów komórek, cząsteczki DNA ulegają uszkodzeniom, tak jak ubranie w czasie noszenia przeciera się na łokciach i kolanach. Najczęściej następuje odszczepienie zasad azotowych: w ciągu 1 godziny w 37°C powstaje w 1 komórce około 500 takich uszkodzeń. Dochodzą do tego uszkodzenia różnego

rodzaju spowodowane przez czynniki fizyczne i chemiczne środowiska. Enzymy naprawcze pracują bezustannie.

Nie wszystkie komórki potrafią całkowicie i bezbłędnie naprawić uszkodzenia, zatem nie wszystkie wolne są potem od aberracji chromosomowych i zdolne do nieograniczonego namnażania po napromienieniu. Wsółależność między liczbą uszkodzeń początkowych, ich naprawą, częstością i rodzajem aberracji chromosomowych i przeżywalnością są jeszcze ciągle przedmiotem badań, jednak związki przyczynowe wydają się bezsporne. Na przykład zakłócając procesy naprawy za pomocą związków hamujących aktywność procesów naprawczych powodujemy wzrost częstości aberracji chromosomowych. Znajduje to z kolei odbicie w obniżonej przeżywalności komórek.

Poszukiwanie sposobów wpływania na naprawę DNA i modyfikowanie w ten sposób przeżywalności komórkowej jest jednym z najważniejszych zadań radiobiologii. Celem jest nie tylko ochrona radiologiczna, ważna zwłaszcza ze względu na rozwój energetyki jądrowej. Radioterapia - jeden z głównych sposobów leczenia nowotworów - wymaga ochrony tkanek prawidłowych i jak najskuteczniejszego uczulenia na promieniowanie komórek nowotworowych.

Wprowadzając do komórek substancje chemiczne, zmieniając ciśnienie cząstkowe tlenu lub temperaturę uzyskujemy zmiany przeżywalności w skutek modyfikowania uszkodzeń DNA lub ich naprawy. Nie jesteśmy jednak w stanie doprowadzić do całkowitej i bezbłędnej naprawy DNA w każdej napromienionej komórce. Ogromnie złożona budowa DNA, jego wymiary oraz fakt, że w komórce jest ograniczona liczba jego kopii powodują, że nie naprawione uszkodzenie może za sobą pociągnąć nieodwracalne skutki obserwowane na poziomie komórkowym. Sprawne i aktywne enzymy naprawcze ze względów przestrzennych nie docierają do niektórych uszkodzeń, umiejscowionych w szczególnie niedostępnych obszarach chromosomów. Ponadto enzymy te nie są bezwzględnie bezbłędne; naprawa może także dokonać się bez wiernego odtworzenia pierwotnego stanu cząsteczki, jeśli brak jest wzorca do naprawy (nie uszkodzonej nici dopełniającej). Możliwość naprawy uszkodzonej nici według wzorca, jaką stanowi nić dopełniająca decyduje o tym, czy uszkodzenie zniknie bez śladu, czy pozostawi następstwa.

Błędna naprawa to zjawisko niepożądane z punktu widzenia ochrony radiologicznej, ale pomyślne dla homo sapiens jako gatunku. Gdyby wszystkie zmiany w materiale genetycznym były korygowane przez enzymy naprawcze - kto wie jak powolny byłby postęp ewolucyjny. Oznacza to jednak, że skutki uszkodzeń na poziomie cząsteczkowym nie dadzą

się usunąć całkowicie; doprowadza to do trwałych uszkodzeń części komórek poddanych napromienieniu, co z kolei znajduje odbicie na poziomie organizmu jako całości.

Z powyższego omówienia wynika, że ostre napromienienie powoduje zwielokrotnienie procesów zachodzących normalnie w komórce poddanej działaniu różnorodnych bodźców środowiskowych, do których należy także promieniowanie o niskiej mocy dawki pochodzące ze źródeł naturalnych. Zbadanie typów uszkodzeń DNA, ich naprawy oraz mechanizmów zmian dziedzicznych należy do najważniejszych osiągnięć współczesnej radiobiologii.

Piśmiennictwo

1. Cronkite, E.P., Th. M. Fliedner, The radiation syndromes. W: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Band II, Strahlenbiologie. Wydawcy: O. Hug, A. Zuppinger, Springer Verlag, Berlin, 1972.
2. Fritz-Niggli, H. Strahlengefährdung / Strahlenschutz. Ein Leitfaden für die Praxis. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, 1991.
3. ICRP 1985, Publication No. 45: Radiation Protection. Quantitative Bases for Developing an Unified Index of Harm. Pergamon Press, Oxford, New York, 1985.



PL9702399

METODY STERYLIZACJI MEDYCZNEJ

Wacław Stachowicz

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

WPROWADZENIE

Świadomość przestrzegania zasad higieny istnieje w medycynie od dawna. Znaleźiska 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 empiryczna, 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 jak i sposób w jaki mogą one rozprzestrzeniać się i rozmnażać w różnych środowiskach. Zawdzięczamy tę wiedzę odkryciom dokonany niezależnie przez Ludwika Pasteura i Roberta Kocha, badaczom, którzy żyli i działali około 200 lat po pierwszej obserwacji bakterii 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 rofilaktycznych. Wyniki zakrojonych na dużą skalę badań statystycznych potwierdzają postęp w tej dziedzinie szczególnie jednak w krajach nierozwiniętych istnieje ciągle groźba występowania epidemii, szerzą się również na świecie takie choroby jak żółtaczka zakaźna czy aids. Podstawą skutecznej higieny medycznej jest pełna sterylność sprzętu medycznego, leków, odżywek, a także powietrza gdy hospitalizacji podlegają osoby o ograniczonej odporności.

Steryлизację, czyli pełne wyjaławianie, a inaczej mówiąc zabijanie drobnoustrojów oraz ich form przetrwalnikowych można prowadzić różnymi 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 w całości w praktyce.

Nawiązując do tematyki naszej Szkoły t.j. 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 pamiętać, 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 różnych krajach wysokość dawki sterylizującej jaką stosuje się w praktyce mieści się 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 różnych poziomów sterylności, co wpływa oczywiście na wysokość stosowanych w stosunku do nich dawek. Szczegóły będą omówione w wykładach poświęconych 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 się 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 topromieniowanie w szerokim zakresie długości fal od podczerwieni do promieniowania jonizującego. Najprostszym i skutecznym sposobem sterylizacji fizycznej jest wyżarzanie w płomieniu, praktykowane dawniej również 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 °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 długotrwałym gotowaniu tych utensyliów w wodzie destylowanej. Lepszym sposobem wyjaławiania jest stosowanie pary wodnej w autoklawie ponieważ podwyższenie ciśnienia zwiększa skuteczność bakteriobójczą procesu. I tak, stosując ciśnienie 1,5 atm. uzyskuje się temperaturę wyjaławiania 112°C, przy ciśnieniu 2 atm. - temperaturę 120°C, a przy ciśnieniu 3 atm. - temperaturę 134°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°C i wyższej w obecności 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 vegetatywnych 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. Odmiana pasteryzacji jest tyndalizacja, umożliwiającą niszczenie zarówno form vegetatywnych 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 vegetatywne bakterii, a przetrwalnikowe zostają pobudzone do rozwoju. W ciągu następnych 24 h powstają z nich formy vegetatywne, które niszczy kolejna pasteryzacja. Trzeci cykl ma na celu uzyskanie pewności co do sterylności w granicach obowiązujących norm. Działanie bakteriobójcze promieniowania ultrafioletowego polega na uszkodzaniu przez nie struktur nukleinowych drobnoustrojów. 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 emitujące 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 pamiętać, że działanie promieni ultrafioletowych jest tylko powierzchniowe, stąd nie mogą one być wykorzystywane do pełnej sterylizacji. Niekiedy stosuje się równolegle do działania UV odkażanie wewnętrznych części lub mycie przedmiotów płynami dezynfekującymi, co nie zapewnia jednak pełnej sterylności. Przy stosowaniu ultrafioletu w liniach technologicznych do produkcji sprzętu medycznego i leków chodzi o obniżenie wstępnego skażenia bakteriologicznego, zapewniającego skuteczność finalnej metody sterylizacji, na przykład 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 izolujących produkt od otoczenia, wyposażonych w system lamp ultrafioletowych zlokalizowanych na wszystkich etapach produkcji, metoda UV daje szansę uzyskania sterylności wyrobu. Stosując ultrafiolet trzeba mieć na uwadze fakt, że różne drobnoustroje wykazują bardzo różną wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, wynikającą z różnicy ich cech gatunkowych. Ponadto przetrwalniki, wirusy i zarodniki grzybów wykazują dużą odporność na działanie promieni ultrafioletowych, co musi być również brane pod uwagę przy wykorzystywaniu tej metody. Omawiając metody fizyczne należy także wspomnieć o wykorzystywaniu ultradźwięków 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 częstotliwości i duże moce w celu uzyskania zadowalających wyników.

Do metod fizycznych wyjaławiania należy także sterylizacja radiacyjna, która stanowi temat wiodący naszego Studium. Wykorzystywane są w tej metodzie silne własności bakteriobójcze promieniowania jonizującego, polegające na nieodwracalnym uszkodzeniu jąder i błon komórkowych mikroorganizmów, w wyniku czego następuje ich unicestwienie. Niezwykle ważną właściwością promieniowania jonizującego jest to, iż nie powoduje ono znaczącego 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 też po napromieniowaniu opakowania. Więcej informacji o specyfice, właściwościach oraz zaletach metody radiacyjnej znajdziecie państwo w kolejnych rozdziałach.

Do metod fizycznych zaliczona winna być również 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.

METODY MECHANICZNE

Metody mechaniczne sterylizacji, to przede wszystkim różne formy filtracji płynów i gazów, umożliwiające oddzielenie bakterii. Stosowane są filtry z ziemi okrzemkowej, szklane, porcelanowe, azbestowe oraz sączi, 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 różnice ciśnień w cieczy i gazie.

METODY CHEMICZNE

Powszechnie znana metoda 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 również i gazów. Metody dezynfekcji są stosowane do zwalczania i zapobiegania epidemiom poprzez odkażanie wody, ścieków i pomieszczeń. Typowe czynniki dezynfekujące zabijają tylko formy wegetatywne mikroorganizmów, lecz nie niszczą wszystkich form przetrwalnikowych. Skuteczność dezynfekcji zależy od struktury chemicznej i reaktywności środka dezynfekującego, jego stężenia, warunków środowiska oraz cech fizjologicznych drobnoustrojów. Na siłę działania bakteriobójczego środka chemicznego mają wpływ: czas zetknięcia z odkażaną powierzchnią, stężenie substancji aktywnej, temperatura, obecność substancji organicznych, wilgotność. Środek dezynfekujący nie zabija od razu drobnoustrojów, lecz oddziałuje stopniowo, etapami. Im dłuższy czas kontaktu ośrodka z odkażanym obiektem, tym większa liczba komórek drobnoustrojów występujących 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 często toksycznych, b) adsorpcję środka na materiałach organicznych o rozwiniętej powierzchni, obniżając lokalne stężenia tego składnika w pobliżu bakterii, c) wytwarzanie przez niektóre substancje organiczne (głównie tłuszcze) powłok ochronnych na bakteriach, utrudniających niszczenie kontakt środka dezynfekującego z błoną komórkową bakterii. W medycynie stosowana jest znaczna liczba środków dezynfekujących 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 większość środków dezynfekujących (z wyjątkiem alkoholu etylowego) ma jednak własności toksyczne, w związku 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. Następnie, po osiągnięciu odpowiedniego zagęszczenia powierzchniowego, co wymaga pewnego czasu, przenikają w głąb struktury komórkowej niszcząc ją. Do wytwarzania par i aerozoli dezynfekujących stosuje się: a) metodę płytkową, polegającą na nakraplaniu roztworu środka dezynfekującego na rozgrzaną powierzchnię metalową o temp. ok. 150°C, b) metodę glikostatową, polegającą na wytwarzaniu pary wodnej, która porywa cząsteczki środka dezynfekującego oraz c) metodę atomizacji, realizowaną przy pomocy różnego rodzaju urządzeń rozpylających.

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 zastępowany gazem obojętnym. Silnie bakteriobójczy lecz jednocześnie toksyczny i mutagenny tlenek etylenu jest łatwo wrzącą cieczą (temperatura wrzenia 10.7°C) o słodkawym drażniącym zapachu. Jest związkiem niezwykle reaktywnym, wykorzystywanym w związku z tym w przemyśle 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°C, a następnie glikol. Z tych względów do sterylizacji stosuje się mieszaninę zawierającą 15% tlenu etylenu w dwutlenku węgla oraz usuwa się starannie ślady wilgoci i tlen przed rozpoczęciem wyjaławiania. W praktyce nie daje się jednak uniknąć całkowicie obecności w wysterylizowanym tą metodą materiale niewielkich ilości glikolu oraz innych stałych produktów reakcji tlenu etylenu, do

których należy, między innymi, bardzo niebezpieczna etylenochlorohydryna, powstająca w reakcji z związkami chloru, które są obecne w polichloroku 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 półprzepuszczalne powierzchnie opakowań. Silna toksyczność tlenu etylenu powoduje, że coraz bardziej zaostrzane są normy odnośnie dopuszczalnej zawartości tego związku w przedmiotach poddawanych sterylizacji i w pomieszczeniach oraz w otoczeniu urządzeń do sterylizacji tą metodą. Np w Stanach Zjednoczonych A.P. dopuszcza się obecność 0,1 ppm EtO w powietrzu, co wymaga przebudowy linii technologicznych i podwyższa koszt sterylizacji tą metodą. W miarodajnych kręgach uważa się, że po roku 2000 metoda EtO będzie w większości krajów zakazana.

TENDENCJE ROZWOJOWE TECHNIK STERYLIZACYJNYCH

Do lat pięćdziesiątych naszego stulecia sprzęt medyczny jednokrotnego użytku, zapewniający najwyższy stopień bezpieczeństwa pacjenta jeśli chodzi o przypadkowe zakażenia, z wyłączeniem środków opatrunkowych, nie był właściwie stosowany w leczeniu. Przyczyną był brak odpowiednich i tanich materiałów nadających się do wytwarzania tego sprzętu w skali masowej oraz wysoki koszt produkcji sprzętu ówczesnie 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 materiały z medycyny, oferując rozwiązania prostsze, tańsze i bardziej funkcjonalne (elastyczność, przezroczystość itp). Tworzywa sztuczne, jak wiadomo, nie są odporne na wysokie temperatury, w związku z czym stosowane dotąd powszechnie do sterylizacji materiałów medycznych metody termiczne musiały być zastąpione innymi, umożliwiającymi sterylizację tych wyrobów w temperaturze pokojowej. Pierwsza metoda wprowadzona 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 tlenu etylenu i produktów jego reakcji z wodą i z chlorkami. W związku z tym wymagania dotyczące tej metody są coraz ostrzejsze: obecnie uważa się, że zawartość tlenu etylenu w wyrobie nie powinna przekraczać 1 ppm, a nawet winna być jeszcze o rząd niższa (Normy obowiązujące w St. Zjednoczonych A.P.). Spełnienie tego warunku wymaga odpowiednich rozwiązań technicznych i przedłużania czasu składowania wyrobu w celu dokładniejszego "wyplukania" tlenu 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 się 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 uwidoczniiony na wykresie wzrost produkcji globalnej sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, spowodowany gwałtownym wzrostem zapotrzebowania na ten sprzęt w medycynie. Obecnie roczna wartość światowej produkcji sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, znajdującego się w

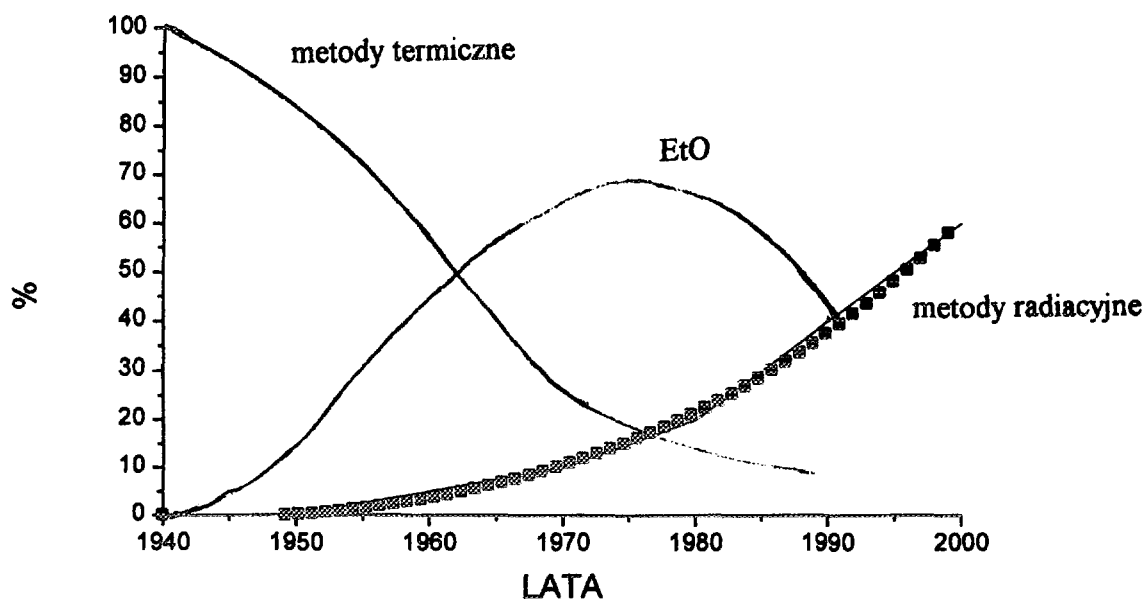
międzynarodowym obrocie towarowym oceniana jest na ponad 80 mld. dolarów. Sterylizacja radiacyjna prowadzi się w ponad 160 stacjach wyposażonych w silne źródła promieniowania gamma Co-60 (od 0,25 do ponad 3 MCi). Znacząca liczba z pośród ponad 800 akceleratorów elektronów działających w przemyśle, wykorzystywana jest również w mniejszym lub większym stopniu do celów sterylizacyjnych. W związku z pojawieniem się 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 strumienia 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 jonizującego (średnio ok. 25 kGy), przy których nie wszystkie materiały polimerowe wykorzystywane do produkcji sprzętu medycznego jednokrotnego użytku zachowują dostateczną trwałość kwalifikującą 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 tworzywopolimerowe, 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 granulaty polipropylenu odporny radiacyjnie jest także wytwarzany w IChTJ w Warszawie. Zamieszczona tablica zawiera zestawienie tworzyw sztucznych najczęściej stosowanych do wyrobu utensyliów medycznych z podziałem na trzy grupy jakościowe, z punktu widzenia ich odporności na promieniowanie jonizujące. W kolumnie "Produkt" zestawiono wyroby, do których produkcji 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 promieniowanie, nadające się do sterylizacji w ograniczonym zakresie	polichlorek winylu plastyfikowany, polipropylen, kauczuki, poliamidy	cewniki, zbiorniki urlogiczne, strzykawki, bielizna chirurgiczna
Tworzywa nie nadające się do sterylizacji radiacyjnej	pochodne celulozy, politetrafluoroetylen, polimetakrylan metylu	bandaże i inne



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)

ZAGADNIENIA MIKROBIOLOGICZNE W STERYLIZACJI RADIACYJNEJ



PL9702400

Eugeniusz Czerniawski

Uniwersytet Łódzki

Instytut Mikrobiologii i Immunologii, Zakład Mikrobiologii Przemysłowej

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:

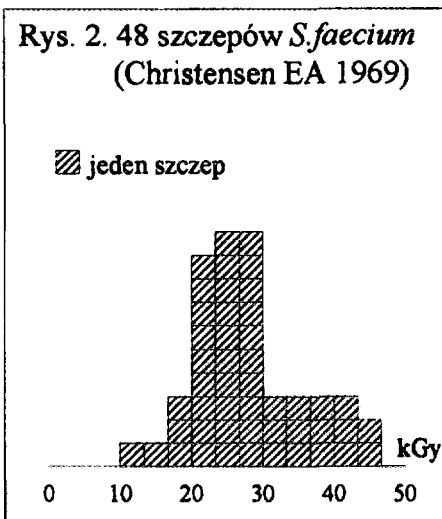
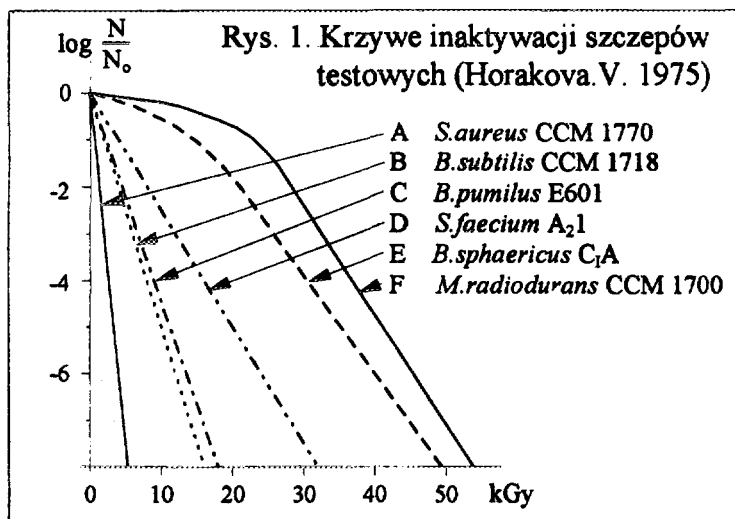
- 1) zaostreżenie wymogów higieny produkcji,
- 2) wyznaczenie wielkości dawek sterylizujących zapewniających stopień jałowości nie niższy od 10^6 ,
- 3) zachowanie norm farmakopealnych,
- 4) prowadzenie badań fizyko-chemicznych i biologicznych dla każdego nowego surowca i wyrobu.

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.

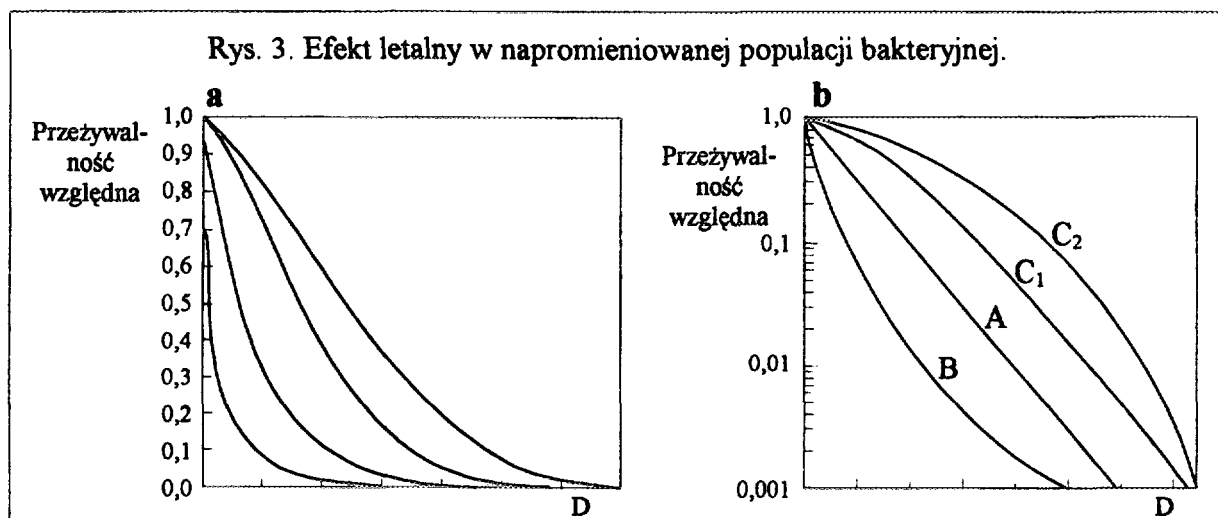
Efekt bójczy promieniowania jonizującego na drobnoustroje zależy od szeregu czynników: mocy dawki, radiolizy wody, zawartości tlenu itd. W przeciwieństwie do metod termicznych obumieranie komórek nie zachodzi natychmiastowo. Wiele funkcji komórkowych - oddychanie, ruchliwość w początkowym okresie od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

Na ogół drobnoustroje Gram-dodatnie są bardziej odporne 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).

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 odporne 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-cytosyna (G-C) wchodzących w skład DNA. Wysoko odporny 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.



- 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 C₁ wyróżnia się obecnością wyraźnie zaznaczonego przy niskich dawkach początkowego odcinka, który dla dawek wyższych przybiera charakter wykładniczy;
 - 4) typ C₂ krzywa odznacza się ciągle narastającym, wraz z wielkością dawki, kątem nachylenia.
- Dotychczasowe obserwacje doświadczalne wskazują na zależności opisane krzywą typu A lub C₁.

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

gdzie N - liczna komórek zdolnych do życia po napromieniowaniu dawką D,

N₀ - 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, ożywanie 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 wyjaśnia znaczenie stopnia zakażenia wstępnego wyrobów przeznaczonych do sterylizacji, z drugiej zaś strony, pozwala w oparciu o badanie mikroflory stanowiącej zakażenie wstępne - wyliczyć wielkość dawki sterylizującej. W krajach skandynawskich stosowane są wysokie dawki sterylizujące 32-50 kGy [8, 9].

Przebieg krzywych inaktywacji nie zawsze jest zgodny z oczekiwaniami. Dawka letalna dla wysuszonych komórek *Streptococcus faecium* A₂₁ 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 napromieniając 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.

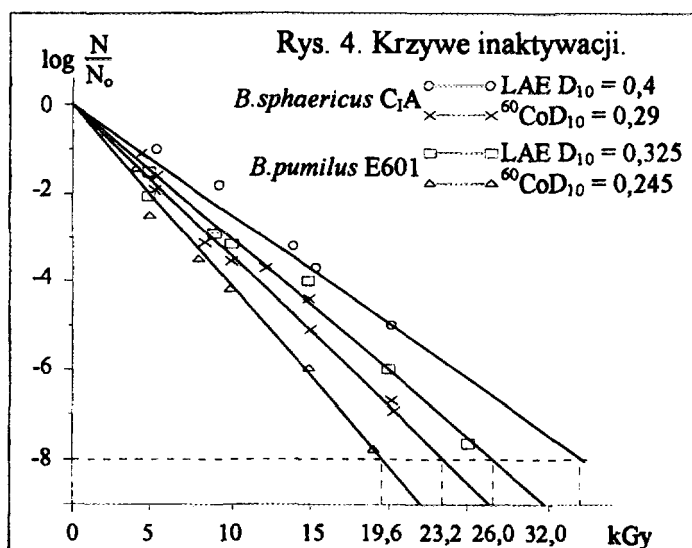
Tabela 2. Stopień jałowości K przy zakażeniu wstępnym 10, 100, 300, 1000, 2000, 4000 drobnoustrojów w przedziale dawek 20-40 kGy (2-4 Mrad) dla LAE.

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* C₁A. Jak wynika z krzywych inaktywacji (rys. 4) oraz zgodnie z wynikami Leay'a [13], Horakovej [14] dawkę sterylizującą dla promienio-wania 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 $0,4\sqrt{n}$, 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 sterylizacją 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 znajdujących 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

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

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 fizykochemiczne 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 1g						
		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

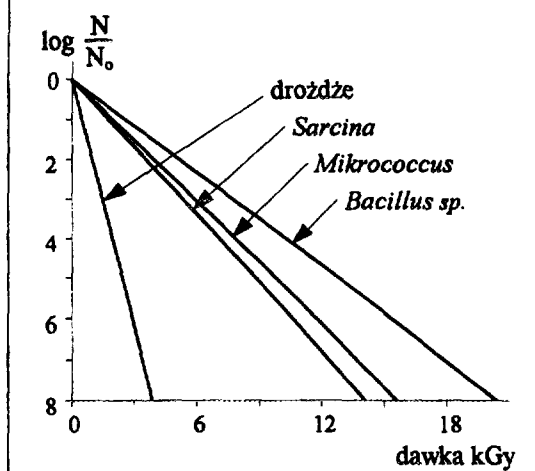
W odróżnieniu od surowców, cienie do powiek wykazują większy stopień zanieczyszczenia drobnoustrojami. Wśród wyizolowanych z cieni do powiek drobnoustrojów przeważały grzyby strzępkowe (pleśnie), laseczki przetrwalnikujące, ziarenkowce - *Micrococcus sp.* i *Staphylococcus aureus* oraz drożdże. W odniesieniu do cieni do powiek istotne jest oznaczenie zależności między ogólnym zanieczyszczeniem, a liczbą 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.

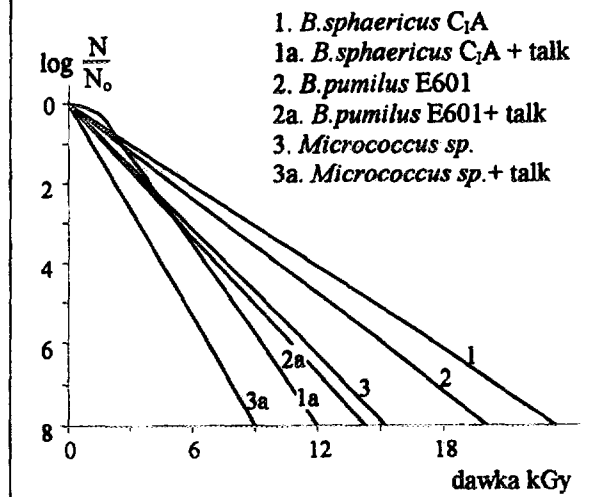
Nr próbki	Liczba jednostek koloniotwórczych	
	na powierzchni 3,93 cm ²	w 1 g
1	43	3,5·10 ³
2	10	1,0·10 ⁴
3	50	9,0·10 ²

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; *Microccoccus sp.* 1,875 kGy, *Sarcina* 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].

Zasady sanitarno-higieniczne w produkcji wyrobów medycznych, leków i kosmetyków przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej [24].

1. Wymogi odnośnie zakładu produkcyjnego.

Produkcja wyrobów przeznaczonych do sterylizacji radiacyjnej wymaga przestrzegania wysokiego stopnia higieny, który może być zapewniony przez odpowiedni poziom wiedzy pracowników (robotników) oraz prawidłowe zaplanowanie pomieszczeń, hal fabrycznych i maszyn:

- Ściany, podłogi i sufity winny mieć gładką powierzchnię, nie absorbującą zanieczyszczeń, bez ukrytych zagłębień lub występów, w których mógłby się zbierać kurz i brud, dająca się łatwo odkazić.
- Wskazane jest wyposażenie zakładu w urządzenia klimatyzacyjne, ze sprawną wentylacją nawiewno-wywiewną poprzez filtry bakteriologiczne. Nawiew jałowego powietrza winien powodować słabe nadciśnienie rzędu 0,002-0,008 atm.
- Poszczególne hale produkcyjne winny mieć niezależną komunikację wyłączającą możliwość przechodzenia personelu bezpośrednio z jednej hali do drugiej.
- Przed wejściem do działu produkcyjnego - na podłodze winny być ułożone wycieraczki nasyczone antyseptykiem. Zaleca się również barierę jałowego powietrza.
- Szatnie winny być oddzielone od działów produkcyjnych, a umywalnie i toalety nie powinny stykać się bezpośrednio ani z szatniami, ani z halami produkcyjnymi. Czystość w szatniach powinna odpowiadać normom dla powierzchni produkcyjnej.
- Oddziały produkcyjne fabryki winne być wyposażone w lampy bakteriobójcze (UV) oraz nawilzacze do rozpylania antyseptyków.

- Proces produkcji powinien być maksymalnie zautomatyzowany. Dział obróbki ręcznej powinien zapewnić prace w warunkach aseptycznych.
- Zabudowania wokół zakładu powinny spełniać nie tylko wymóg funkcjonalności ale także muszą zapewniać łatwość zachowania czystości. Śmietniki itp. muszą być zabezpieczone przed dostępem owadów i gryzoni.

2. Wymogi odnośnie pracowników.

Pracownicy powinni zdawać sobie sprawę z wagi problemu zakażenia wytwarzanych produktów. Uświadomienie ich powinno polegać na poinstruowaniu o zasadach higieny osobistej i fabrycznej. Plan postępowania zgodnego z wymogami higieny musi być zredagowany na piśmie w sposób jasny i czytelny dla poszczególnych stanowisk pracy oraz dla całego działu produkcyjnego:

- Robotnicy powinni być zachęcani do zgłaszania nawet niewielkich odczuwalnych dolegliwości, które mogłyby być źródłem kontaminacji -w procesie produkcyjnym. Nie można zatrudniać w produkcji osób z zakaźnymi chorobami skóry i nie można tolerować pracowników niechlujnych.
- Personel powinien być zaopatrzony w czystą odzież ochronną - w szczególnych przypadkach sterylną. Winna ona obejmować: ubrania, czepki lub chusteczki do włosów, rękawiczki, maseczki i obuwie.
- Do pomieszczeń przeznaczonych do mycia się, wnoszenie własnych przedmiotów winno być zabronione; dostęp do umywalk, natrysków powinien być otwarty.
- Do pomieszczeń produkcyjnych nie wolno wnosić własnych przedmiotów ani kwiatów.
- Przed rozpoczęciem pracy, po powrocie ze śniadania, toalety lub w innych przypadkach mogących być przyczyną zakażenia rąk - należy je dokładnie umyć, zwłaszcza pod paznokciami i następnie odkazić np. w wodzie chlorowanej zawierającej 10 części na milion wolnego chloru. Można też stosować inne aseptyki nie drażniące skóry. Przy środku dezynfekującym winna być podana informacja jak długo należy odkażać ręce i w jaki sposób odkażać powierzchnie maszyn i innych stanowisk pracy oraz po jakim czasie należy środek wymienić.
- Przy operacjach produkcyjnych wymagających szczególnej ostrożności - należy zdjąć pierścionki, bransoletki itp.
- Rękawiczki należy regularnie wymieniać.
- Spożywanie posiłków winno odbywać się wyłącznie w miejscach wydzielonych.
- Powinna być prowadzona okresowa dezynfekcja zakładu (fabryki).

3. Kontrola mikrobiologiczna higieny produkcji.

Kontrolę higieny fabryki przeprowadza przeszkolony personel mikrobiologiczny. W przypadku stwierdzenia wysokiej kontaminacji w gotowych wyrobach, należy zaostrzyć kontrole higieny. Kontrola mikrobiologiczna powinna rozpocząć się na początku i przy końcu zmiany oraz przypadkowo w trakcie produkcji - zwłaszcza po usunięciu awarii

- Kontroli mikrobiologicznej przy ocenie stopnia higieny podlegają: hale produkcyjne, maszyny, stanowiska pracy, surowce, opakowania w których dostarczane są surowce, urządzenia socjalne, powietrze oraz pracownicy.
- Każde zwiększenie kontaminacji gotowych wyrobów jest sygnałem obniżenia higieny produkcji. W takim wypadku należy szybko zlokalizować źródło zakażenia

Metody pobierania materiału:

- Z urządzeń, stanowisk pracy i odzieży:
 - metoda wymazów (tamponowa) z określonej powierzchni,
 - metoda odcisków słupków agarowych (metoda kielbasy).
- Z rąk pracowników:
 - metoda wymazów (tamponowa),
 - metoda bezpośredniego odcisku palców na powierzchni pożywki w szalkach Petriego,
 - metoda zmywania opuszków palców.
- Z powietrza, w halach produkcyjnych i ze stanowisk pracy wymagających aseptycznych

warunków - metodą:

- sedymentacyjna Kocha,
- z zastosowaniem aparatu Krotowa lub aparatu do badania stopnia zanieczyszczenia mechanicznego i mikrobiologicznego powietrza typ MD-2 firmy Sartorius (membrany żelatynowe)

Ocena metody sedymentacyjnej:

Jeżeli po 15-30 minutowej ekspozycji otwartych płytek Pertiego o średnicy 10 cm zawierających podłoże uniwersalne, liczba wyrosłych koloni wyniesie 20-50, należy uznać, że stopień zakażenia powietrza jest wysoki. Powinno się przerwać produkcję i przeprowadzić dezynfekcję hal produkcyjnych. W pomieszczeniach przeznaczonych do pracy aseptycznej, po 30 minutowej ekspozycji, liczba kolonii powinna mieścić się w granicach 5-8.

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, Vienna 1975.
5. Małafiej E.; Mikrobiologiczna ocena aktywności napromieniowanych antybiotyków. Rozprawa habilitacyjna WAM, Łódź 1991.
6. Czerniawski E.; Radiacjonna sterylizacja lekarstvennych sredstv. Sbornik doklad. Simpoziuma SEV, Brno (CSSR) Czechoslovakaja Komissija po Atomnoj Energii, Praga 1976 str. 152.
7. Kallings L.O. Radiation sterilization of Medical Products, IAEA, Vienna 1967, 433.
8. Christensen E.A., Mukherji S., Holm N.W. - 1968, Risø 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 Risø Report 194,2.
17. Tumanian M.A., Kauszanskij D.A.; W Radiacjonna sterylizacja, Moskwa 1974, Medycyna str. 116.
18. Pékala 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., Pékala W., Burczak K.; Opakowania w procesie sterylizacji radiacyjnej. I Badania mikrobiologiczne, Polimery w Medycynie 1983 T. XIII. No 3-4, 117-123.
20. Pékala 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-TŠPK 1-2/81, XXV str. 10.
23. Horakova V., Sladka D., Buriankova E.; W Radiacionna sterylizacja lekarstviennych sredstv. Czechoslovakaja Komissija po Atomnoj Energii, Praga 1976, str. 23.
24. Czerniawski E. (maszynopis) Sterylizacja radiacyjna materiałów i wyrobów medycznych. Narada Specjalistów Komisji RWPG, Leningrad, 21-24 października 1975.

ZASTOSOWANIE PRZEMYSŁOWE WE FRANCJI PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

**P. ICRE
COFRAR S.A.**



PL9702401

Teraz, gdy minęło już ponad sto lat od odkrycia promieni X przez Roentgena, promieniotwórczości przez Becquerela i od fundamentalnych prac Piotra i Marii Curie, można sobie postawić pytanie, jak wygląda obecnie przemysłowe zastosowanie promieniowania jonizującego.

Zanim przedstawię bilans dokonań, zwłaszcza francuskich, a więc pochodzących z kraju, który, jak zobaczymy, uczestniczył we wszystkich etapach rozwoju badań, chciałbym dokonać krótkiego przeglądu głównych dziedzin, gdzie stosuje się promieniowanie jonizujące, i dostępnych nam technologii, umożliwiających jego wykorzystanie na skalę przemysłową.

1. ZASTOSOWANIE PRZEMYSŁOWE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

Dla przemysłowców wykorzystujących promieniowanie – wypada mi teraz przeprosić obecnych tu wybitnych naukowców za wszelkie uproszczenia – wyróżniamy trzy typy interakcji między promieniowaniem jonizującym a materią, które obecnie i w przyszłości mogą być podstawą do wykorzystania tego zjawiska w trzech wielkich gałęziach przemysłu.

1. 1 Oddziaływanie fizyczne i fizyko-chemiczne na produkty mineralne

Mowa tu z jednej strony o zmianie wartościowości niektórych pierwiastków występujących w minerałach lub wyrobach szklanych (na przykład: żelaza, kobaltu, miedzi, chloru, manganu), co pociąga za sobą tworzenie nowych, interesujących z handlowego punktu widzenia barw i wykorzystywanie ich w dwóch sektorach przemysłu:

- w produkcji szklanych flakoników (perfumeria, kosmetyka)
- w produkcji kamieni półszlachetnych (topazy),

a z drugiej strony modyfikację równowagi elektronowej takich pierwiastków jak krzem, co pozwala na poprawę własności niektórych elementów półprzewodnikowych.

Działania w tym zakresie są typowym przykładem użycia promieniowania, ale nie wiążą się z większymi dochodami.

1. 2 Oddziaływanie chemiczne na makrocząsteczki

Kontrolowane tworzenie za pomocą promieniowania wolnych rodników w łańcuchach polimerów (tworzywa sztuczne) jest obecnie – jak wykazują statystyki – zjawiskiem najczęściej wykorzystywanym w przemyśle. Zjawisko to umożliwia:

– sieciowanie niektórych tworzyw termoplastycznych, czyli przekształcanie prostej sieci nierozgałęzionej w sieć trójwymiarową, co daje polimerom odporność na podwyższoną temperaturę. Zastosowanie:

- izolacja kabli, plastikowe rury do ogrzewania
- osłony, taśmy, powłoki termokurczliwe
- pianka polietylenowa
- elastomery i silikon
- elementy wtryskowe stosowane w przemyśle samochodowym, samolotowym, elektromechanicznym i w sprzętach gospodarstwa domowego
- szczenie monomeru na polimerze, pozwalające wzbogacić go o nowe własności.

Zastosowanie:

- włókna sztuczne

- membrany selektywne dla jonów
- materiały bio i hemokompatybilne
- polietyleny termoprzylepne
- degradacja tworzyw sztucznych dokonywana przez rozerwanie ich głównych łańcuchów. Zastosowanie:

- odzyskiwanie skrawków politetrefluoroetyleny (teflon, rozpylacze aerozolowe)
- polipropylen do powlekania i wykorzystywania w środkach pomocniczych
- celuloza drzewna do wiskozy

Ciągle uważa się, że procesy te, które już teraz umożliwiają na całym świecie obróbkę około miliona ton tworzyw sztucznych, czeka jeszcze wielka przyszłość, zwłaszcza

- w dziedzinie kompozytów (żywice utwardzone, włókna sztuczne, włókna węglowe wykorzystywane w przemyśle kosmonautycznym i lotniczym)
- w ochronie środowiska jako środek umożliwiający ponowne wykorzystanie niektórych tworzyw sztucznych po ich uprzednim przesortowaniu i rozkładzie.

1. 3 Oddziaływanie biologiczne na żywe komórki

Zahamowanie rozwoju komórek za pomocą promieniowania jonizującego jest wykorzystywane w przemyśle od ponad 30-u lat.

1. 3. 1. Po pierwsze, przy niszczeniu mikroorganizmów występujących na sprzęcie medycznym i farmaceutycznym, co umożliwia sterylizację bez podwyższonej temperatury. Tutaj zakres zastosowania tej metody jest bardzo szeroki, na przykład:

- sterylizacja materiałów lekarskich i chirurgicznych do jednorazowego użycia (tubusy, środki opatrunkowe, strzykawki, rękawice chirurgiczne i rękawice do badań, nakrycia stołów operacyjnych, szczypce, skalpele, mikrotomy)
- ale również aparatów do hemodializy, katgutów i ligatur, protez ortopedycznych, protez naczyń krwionośnych, protez piersi, odsysaczy, implantów, przyrządów ginekologicznych i środków antykoncepcyjnych
- produkty farmaceutyczne i kosmetyczne ulegające termodegradacji
- opakowania dla przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego
- przyrządy laboratoryjne do pobierania próbek i ustalania diagnozy

W tej dziedzinie prowadzi się obecnie eksperymenty, których wyniki są bardzo zachęcające. Eksperymenty te dotyczą:

- odkażania odpadów szpitalnych przed transportem, zanim zostaną zniszczone w zwykłej spalarni
- sterylizacja pościeli szpitalnej przeznaczonej po wypraniu do powtórnego użycia

1. 3. 2. Po drugie, działanie bakteriobójcze jest również stosowane w sektorze rolno-spożywczym i pozwala na osiągnięcie różnych celów w zależności od zastosowanej dawki promieniowania, na przykład w przypadku:

- pasteryzacji bez podwyższonej temperatury przedłużającej okres przydatności do spożycia (wyroby mięsne i rybne, owoce, świeże warzywa)
- usuwania mikroorganizmów w suchych przyprawach (korzenie, zioła aromatyczne i w niektórych produktach suchych jak: skrobia, guma arabska, maki, kawy, suche owoce i warzywa, suszony miąższ owocowy)
- usuwanie drobnoustrojów chorobotwórczych i pasożytujących na człowieku (mięsa, drób, ryby, żabie udka, krewetki, jaja, miękkie sery)

Niemniej jednak ze względów technicznych i ekonomicznych ze wszystkich możliwych zastosowań wykorzystuje się jedynie kilka. Dotyczą one głównie trzech rodzajów produktów:

- mrożonek, gdzie istnieje duże ryzyko zanieczyszczenia (krewetki, krewetki tygrysie, ślimaki, żabie udka)
- drobiu
- korzeni i ziół aromatycznych oraz niektórych suchych przypraw

1.3.3. Zahamowanie rozwoju komórek roślinnych za pomocą promieniowania jonizującego było celem wielu prób dokonywanych w przemyśle, szybko jednak ich zaniechano, głównie z powodów ekonomicznych. Możliwe zastosowanie:

- zahamowanie kiełkowania (ziemniaki, cebula, czosnek, szalotki)
- opóźnienie dojrzewania i starzenia się owoców i warzyw (papaje, mango, banany, awokado, grzyby, pomidory, endywia, szparagi)

Wszystkie te eksperymentalne poczynania, poza nielicznymi wyjątkami, nie były kontynuowane w praktyce. (Owoce w południowej Afryce, 30 000 ton ziemniaków rocznie w Japonii w latach 75-80).

1.3.4. Poza tym obróbka promieniami jonizującymi jest stosowana w przypadku dezynsekcji magazynowanej żywności (produkty zbożowe, orzechy, owoce i warzywa suche, wędzone ryby).

W latach 85-90 dwa rosyjskie akceleratory zainstalowane w odeskim porcie dokonywały obróbki około 400 000 ton produktów zbożowych.

Na ogół problemy z przepisami krajowymi i międzynarodowymi przyczyniały się do zahamowania rozwoju użycia promieniowania jonizującego w tej dziedzinie, choć potencjalnie mogło być ono stosowane na dużą skalę.

2. TECHNOLOGIE DOSTĘPNE DZISIAJ I W PRZYSZŁOŚCI

Obecnie w przemyśle wykorzystuje się dwa typy promieniowania jonizującego.

2.1. Promieniowanie gamma

To promieniowanie emitowane przez sztuczne pierwiastki promieniotwórcze, z których ze względu na łatwość produkcji i zastosowania najczęściej używany jest Cobalt 60.

Znane są zalety urządzeń do promieniowania gamma:

- wysoka przenikliwość promieniowania elektromagnetycznego gamma
- niezawodność źródła, które promieniuje w sposób naturalny

Znane są również ich wady:

- urządzenie wymaga atestacji
- konieczność transportowania, przemieszczania i magazynowania źródeł radioaktywnych
- coroczny spadek aktywności o 12%
- słaba wydajność stosowanego promieniowania, tylko w wyjątkowych przypadkach dochodząca do 30%
- obróbka ciągła, ale dokonywana na materiale o określonej, niezmienniej wielkości, co wyklucza możliwość modyfikacji dawki promieniowania i rozmiarów partii tego materiału
- stała emisja promieniowania

Z historycznego punktu widzenia rozwój ośrodków stosujących Cobalt był związany z dostępnością tego radioaktywnego pierwiastka i, początkowo, z niskim kosztem jego stosowania. Aktywność jednostki przemysłowej wyposażonej w źródła promieniowania gamma wynosi od 100 kCi do kilku MCi w zależności od rodzaju wykorzystania.

2.2 Wiązki elektronów przyspieszonych (promieniowanie beta)

Mowa tu o elektrycznych generatorach promieniowania, które rozwinęły się w latach 50-ych wraz z promieniolecnictwem. Wprowadzeniu urządzeń tego typu na skalę przemysłową stanęły początkowo na przeszkodzie problemy z ich jakością techniczną.

Cechy charakterystyczne jednostek z akceleratorami również są dobrze znane:

- ograniczona przenikliwość promieniowania korpuskularnego złożonego z elektronów przyspieszonych o energii 10 MeV
- dostępność powiązana ze skutecznością działania sięgającą niekiedy 95% i z łatwością zabiegów konserwatorskich
- instalacja nie wymagająca atestacji

- doskonała wydajność w zastosowaniu, wynosząca od 60 do 80%
 - obróbka ciągła produktów w jednostkowym opakowaniu, duża łatwość zmiany partii produktów i dawki promieniowania, dostępność wysterylizowanego produktu już w kilka minut po tym, jak poddano go działaniu wiązki elektronów
 - możliwość jednostkowej kontroli każdego opakowania z osobna
 - łatwość przyłączania odpowiedniego wyposażenia do linii produkcyjnej i/albo linii cyklu pakowania
 - duża moc dawki
 - funkcjonowanie sterowane
- Dane techniczne akceleratorów elektronów wynoszą:
- energia – między 0,1 a 10 MeV
 - moc – od kilku kW do 200 kW w zależności od zastosowania

2. 3 Promienie X

Wreszcie trzeci typ promieniowania, który nie jest jeszcze stosowany na skalę przemysłową, a który zapewne już wkrótce ze względu na swe zalety wzbudzi duże zainteresowanie. To promieniowanie X uzyskiwane dzięki wyhamowaniu elektronów przyspieszonych w metalowej tarczy złożonej z pierwiastków o wysokiej liczbie atomowej.

Zjawisko wyhamowania elektronów w określonym materiale, pozwala przekształcać promieniowanie korpuskularne na promieniowanie elektromagnetyczne:

- uzyskane w ten sposób promienie X mają większą przenikliwość niż promienie beta
- wydajność przy zastosowaniu jest bliska wydajności elektronów
- pozostałe cechy technologiczne zależą od akceleratora, który wytwarza ukierunkowaną wiązkę elektronów

Sprawność konwersji elektronów na promienie X przy maksymalnej energii elektronowej rzędu 5 MeV jest na ogół niewielka i nie przekracza 5%. Z tego względu dla uzyskania nadającej się do użycia mocy X, konieczne jest zastosowanie wysokich mocy elektronów.

Na rynku pojawiły się obecnie nowe urządzenia o mocy od 150 do 200 kW (5/10 MeV), a można przypuszczać, że będą one mogły osiągnąć od 250 do 300 kW. W tej sytuacji zapewne już wkrótce promienie X zostaną wykorzystane w przemyśle.

3. BILANS ŚWIATOWY

Z ostatnich danych zebranych w roku 1995 wynika, że park maszynowy w dziedzinie urządzeń radiacyjnych o przeznaczeniu przemysłowym wynosi około:

- 650 akceleratorów elektronów o mocy zainstalowanej 15,5 MW
- i 200 jednostek Cobalt 60 obliczonych na 175 MCi odpowiadających teoretycznej mocy promieniowania równej 2,5 MW.

Z tych 18 MW

- około 80% jest przeznaczonych do obróbki tworzyw sztucznych i produktów przemysłowych w instalacjach na ogół całkowicie włączonych do produkcji
- natomiast 20% jest przeznaczonych do sterylizacji wyrobów lekarskich i farmaceutycznych oraz do uzdatniania produktów żywnościowych.

W przypadku jednostek Cobalt 60, których elementy pochodzą głównie z ośrodków usługowych, ilości poddawane obróbce szacuje się na

- 10 milionów m³ produktów medycznych
- i 120 000 ton produktów żywnościowych, z pewnością nie poddawanych żadnej obróbce bezpośrednio po zbiorach (zboża, ziemniaki).

Z punktu widzenia przemysłu wybór technologii zależy głównie od rodzaju produktu, koniecznej dawki, mocy przerobowych, ale również i przede wszystkim od urządzenia radiacyjnego. Bez względu na to, czy w jednostce obsługującej wykorzysta się promieniowanie gamma czy elektrony, podstawowym elementem wyposażenia będzie na ogół akcelerator.

Nawet jeśli zdamy sobie sprawę z tego, że pierwsze poważne badania nad jonizacją rozpoczęły się dopiero w latach 50-ych, musimy uznać, iż ta technika nie zajęła należnego jej miejsca.

Czym wytłumaczyć tak długi rozwój?

Od tamtych czasów przełamano już barierę psychologiczną. Przykładem może być ponad 500 zezwoleń wydanych dla 38 krajów na 100 różnych produktów w dziedzinie przemysłu spożywczego. W wielu przypadkach opóźnienie to zostało zawinione wyłącznie przez problemy finansowe, które są rozwiązywane powoli ale skutecznie przez

- technologie tańsze, bardziej wydajne i lepiej dostosowane do określonych warunków
- udoskonalenie metod pracy i stosowanie optymalnych dawek promieniowania

4. SYTUACJA WE FRANCJI

4. 1. Rozwój badań nad promieniotwórczością

Jak już wspominaliśmy, Francja uczestniczyła we wszystkich etapach związanych z głównymi zastosowaniami promieniowania jonizującego i dowiodła tym samym dużego zainteresowania tą techniką.

- 1930 Holweck Lacassagne i Maria Curie wykazali istnienie związku między dawką promieniowania a jej własnościami bakteriobójczymi
- 1953 Pierwsza francuska publikacja na temat nowej metody "Sterylizacja bez podwyższonej temperatury", autorstwa Pierre'a Guillot
- 1955 Utworzenie w Saclay przez Urząd do spraw Energii Atomowej laboratorium badawczego zajmującego się przemysłowym zastosowaniem promieniowania
- 1962 Utworzenie w Lyonie pierwszego ośrodka obróbki promieniami gamma (źródło Cobalt 60)
- 1963 Zaangażowanie w Centrum Energii Jądrowej w Cadarache ekipy zajmującej się badaniami nad jonizacją w przemyśle spożywczym, kierowanej przez Louis Saint Lebe
- 1966 Utworzenie w Paryżu pierwszego europejskiego ośrodka wyposażonego w akcelerator elektronów

Nie można też zapomnieć o 20-u latach pracy ekipy z CNRS, kierowanej przez profesora Chapiro, w zakresie chemii radiacyjnej, a zwłaszcza w dziedzinie polimerów. Wyniki badań doprowadziły do rozlicznych zastosowań promieniowania na skalę przemysłową.

4. 2. Rozwój przemysłowy

Po wszelkich inwestycjach dokonanych od roku 1960 do 1970, należy stwierdzić, że na pojawienie się pierwszych ośrodków na skalę przemysłową trzeba było czekać ponad 20 lat. Tyle czasu trzeba było, żeby: uprawomocnić niektóre działania, przekonać przemysłowców do tych technik, a zwłaszcza wypracować technologie wydajne i godne zaufania.

Trzeba również zaznaczyć, że perspektywy związane z zastosowaniem promieniotwórczości w przemyśle rolno-spożywczym miały decydujące znaczenie przy uzasadnieniu konieczności powstawania nowych ośrodków. Niestety, perspektywy te nie zostały w pełni zrealizowane.

W porządku chronologicznym:

- 1973 Conservatome tworzy w Lyonie drugi ośrodek ze źródłem kobaltowym
- 1987 Caric dodaje drugi akcelerator w swoim paryskim ośrodku
- 1987 Zakład Białek Przemysłowych w Vannes (zachodnia Francja) zaopatruje się w akcelerator do obróbki mięsa drobiowego
- 1988 Amphytrion w Wandei zaopatruje się w źródło Cobalt 60 do napromieniowania jonizującego produktów żywnościowych
- 1989 Gammaster Hollande zakłada w Marsylii filię zajmującą się obróbką promieniami gamma

- 1991 Caric zakłada w Szampanii filię z akceleratorem wyspecjalizowanym w sterylizacji produktów medycznych i farmaceutycznych
- 1991 Firma Normande de Conserve et Stérilisation w Normandii zaopatruje się w źródło Cobalt 60, zwłaszcza do uzdatniania serów produkowanych na surowym mleku
- 1992 Conservatome podwaja swoje moce przerobowe instalując trzecią jednostkę kobaltową w Sable, w departamencie Sarthe. Dwie z tych jednostek – SPI (beta) i SNCS (gamma) zostały właściwie przyłączone do działań całego ośrodka i mają za zadanie głównie obróbkę produktów rolno-spożywczych.

Również trzy inne jednostki przewidziano do obróbki produktów rolno-spożywczych: Amphytrion, Gammaster, Conservatome (Sarthe).

Ale w praktyce wszystkie one wykonują usługi w zakresie sterylizacji medycznej.

Trzeba również zaznaczyć, że 7 jednostek jest wyposażonych w akceleratory do obróbki polimerów liniowych:

- Acome w Normandii – sieciowanie osłon kabli
- Grace Cryovac w Normandii – sieciowanie powłok termokurczliwych
- Raychem w regionie paryskim – sieciowanie osłon termokurczliwych i złączy
- Pirelli w Szampanii – sieciowanie osłon kabli
- EBS na wschodzie Francji – degradacja teflonu
- Michelin w środkowej Francji – wulkanizacja elastomerów
- Aerospatial w Bordeaux – sieciowanie kompozytów włókien węglowych

4. 3. Obecna sytuacja i perspektywy rozwoju

Ponieważ w związku z przepisami i względami logistycznymi zastosowanie promieniowania jonizującego w przemyśle rolno-spożywczym nie spełniło pokładanych w nim nadziei, doszło we Francji do zjednoczenia niektórych ośrodków usługowych.

To oczywiste, że zważywszy możliwości krajowego rynku w dziedzinie jonizacji, podaż jest wystarczająca i bez trudności odpowiada na zapotrzebowanie. Jest mało prawdopodobne, żeby w najbliższym czasie, a nawet w dalszej przyszłości, powstały kolejne tego typu ośrodki.

W związku z tym znaczący rozwój jest możliwy w trzech sektorach:

- w sektorze produktów medycznych i farmaceutycznych, gdzie spodziewany wskaźnik wzrostu przerobu materiałów do sterylizacji może osiągnąć od 10 do 15%. W tym sektorze osiągnięto kolejny etap rozwoju: przynależność wyposażenia do ośrodka produkcyjnego.
- w sektorze polimerów, gdzie jeszcze wiele koncepcji spoczywa w szufladach badaczy i czeka tylko na wprowadzenie do przemysłu, pod warunkiem, że dojdzie do odpowiedniej współpracy między naukowcami a przemysłowcami. Mamy tu zwłaszcza na myśli wszelkiego rodzaju kompozyty, biomateriały i polimery termokurczliwe.
- w sektorze ochrony środowiska naturalnego, który z pewnością już wkrótce zyska na znaczeniu.
 - obróbka odpadów szpitalnych
 - ponowne wykorzystanie tworzyw sztucznych
 - obróbka ścieków i szlamu w oczyszczalniach
 - obróbka dymów
 - obróbka niektórych produktów toksycznych

5. WNIOSKI

Jak mogli Państwo zauważyć, Francja w dużym stopniu zaangażowała się w przemysł związany z promieniowaniem jonizującym, który jest przemysłem ciężkim i wymagającym znacznych inwestycji, ale który również ma potencjał technologiczny pozwalający na praktyczne zastosowanie określonych koncepcji.

Natomiast coraz rzadziej mamy do czynienia z ekipami prowadzącymi w tej dziedzinie badania.

Mogę natomiast stwierdzić, i potwierdzają to liczne referaty na tym seminarium, że szeroko zakrojone prace badawcze w zakresie chemii radiacyjnej są prowadzone w Polsce, zwłaszcza w instytutach w Łodzi i Warszawie, dysponujących licznymi, kompetentnymi ekipami.

Moje wnioski będą więc raczej życzeniem: Czy nie moglibyśmy współpracować, aby nasze inwestycje były lepiej wykorzystywane dzięki połączeniu naszych wspólnych umiejętności i środków technologicznych?

AKCELERATORY ELEKTRONÓW DLA POTRZEB STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Zbigniew Zimek

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

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 zasadą akceleracji, niezależną od typu akceleratora, jest oddziaływanie 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. Zasadniczą różnicą między poszczególnymi rodzajami akceleratorów polega na sposobie generowania pola elektrycznego oraz wynikających z tego faktu różnic w budowie sekcji przyspieszającej.

Akceleratory stosowane w technice radiacyjnej przyspieszają elektrony w zakresie 0,1 - 12 MeV. Dolna granica wynika ze zbyt małej penetracji obrabianego materiału przez przyspieszone elektrony. Dla odmiany wyższe energie są limitowane zjawiskiem promieniotwórczości wzbudzonej. Moc średnia wiązki mieści się zwykle w przedziale 0,1 - 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 badań podstawowych charakteryzuje często możliwość przyspieszania impulsów elektronów o czasie trwania pojedynczych nanosekund, a nawet krótszych, gdy ważny jest ładunek przyspieszonych elektronów w pojedynczym impulsie, a nie jest istotna moc średnia wiązki przyspieszanej w tych akceleratorach.

Dość powszechnie oferowane są całe typoszerokie akceleratorów o zunifikowanej konstrukcji i parametrach technicznych umożliwiającym optymalny wybór w zależności od zastosowań i wymagań procesu technologicznego. Akceleratory produkuje się 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 urządzeń o mocy wiązki przekraczającej 100 kW.

Technika radiacyjna jest dziedziną wykorzystującą promieniowanie jonizujące 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 określić można mianem obróbki radiacyjnej. Zastosowanie technik radiacyjnych jest uzasadnione wieloma czynnikami. W pierwszym rzędzie obróbka radiacyjna pozwala otrzymać takie produkty, których 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 mniejszą 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 ekologiczne, 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 wykonanych z tworzyw sztucznych o znanym braku odporności termicznej. Sterylizacja radiacyjna wyrobów medycznych jednorazowego użytku stała się obecnie jedna 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 minionych latach uczynił te urządzenia w pełni konkurencyjnymi w stosunku do bardziej rozpowszechnionych instalacji wyposażonych w źródła 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 przyspieszanych w akceleratorach na promieniowanie hamowania, osiągnięto możliwość penetracji głębszych warstw materiału, podobnie jak ma to miejsce w przypadku stosowania promieniowania gamma.

Do zasadniczych zalet akceleratorów stosowanych dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej zaliczyć należy:

- duża intensywność strumienia elektronów, dająca 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 przedstawiono zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertery wiązki elektronów - promieniowanie hamowania oraz źródła gamma.

TABELA 1.

Zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertery wiązki elektronów - promieniowanie hamowania oraz źródła gamma (+ zaleta, - wada, 0 bez preferencji)

Parametr	elektrony	X	gamma
Przystosowanie do produktu	+	+	-
Krótki czas ekspozycji	+	-	-
Szybka zamiana 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	+	+	-
Dostępność w przyszłości	+	+	-

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 późniejszej eksploatacji. Do zalet zaliczyć należy obok odpowiednio wysokiej energii elektronów zwartą budowę, a także stosunkowo dużą moc wiązki jaka, można obecnie osiągnąć.

Urządzenia kaskadowe mimo dużej mocy wiązki i taniej eksploatacji posiadają ograniczoną do 5 MeV energie elektronów. Nowym rozwiązaniem wchodzącym 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 urządzeń całej instalacji. Wykorzystuje się wiele różnorodnych rozwiązań opartych o transportery taśmowe, rolkowe i łańcuchowe o układzie otwartym lub zamkniętym. Stosowany jest napęd elektryczny, hydrauliczny oraz układy wolnospadowe. W strefie napromieniania transportery wprowadzane są poprzez labirynt. Niekiedy stosuje się dwa niezależne układy labiryntowe dla transporterów podającego i odbierającego. Obecnie często wprowadzane są transportery podwieszone o korzystnych parametrach eksploatacyjnych. Cechą charakterystyczną wszystkich systemów transportowych jest ścisła kontrola prędkości całego lub części układu transportowego. Zwykle prędkość transportera 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 instytucjonalne przeznaczone na ten cel. Dysponuje akceleratorem typu Elektronika o energii elektronów 10 MeV i mocy wiązki 10 kW i jest typowym przykładem instalacji przeznaczonej do sterylizacji radiacyjnej.

Stacja zaprojektowana została zgodnie z wymaganiami procesu. Do istotnych zaleceń należy rozdzielenie strefy składowania napromienianych 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 urządzeń. Koszty jednostkowe tak prowadzonej sterylizacji radiacyjnej są konkurencyjne w stosunku do innych metod wyjaławiania.

Wydajność procesu sterylizacji osiąga wielkość 1000 - 3000 m³ 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 m³. Przyjmując dla strzykawek jednorazowego użytku o pojemności 1 - 20 ml gęstość upakowania 2000 - 20 000 /m³ oznacza to możliwość sterylizacji w ciągu roku 600 - 6000 mln sztuk strzykawek przy wykorzystaniu jednej instalacji radiacyjnej, co najlepiej świadczy o ogromnych możliwościach tej metody.

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

Zastosowanie izotopowych urządzeń radiacyjnych w sterylizacji

Włodzimierz Bogus

Mędzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej



PL9702403

W procesie sterylizacji radiacyjnej używa się jako źródeł promieniowania jonizującego akceleratorów i izotopów promieniotwórczych Co-60 i Cs-137. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę tych izotopów.

Podstawowe właściwości Co 60 i Cs 137

Izotop	Co 60	Cs 137
Energia fotonu MeV	1,17 1,33	0,66
Okres półtrwania lata	5,27	30,2
Wydajność energetyczna W/100 Ci	1480	370
Wydajność Mrad Kg/h 100 Ci	546	135
Postać materiału aktywnego	metal	CsCl

Należy podkreślić, że energie fotonów 1,17, 1,33 oraz 0,60 MeV nie są w stanie wzbudzić promieniotwórczości wtórnej w materiale napromienianym. Proces taki zwany reakcją fotojądrową (γ, n) jest możliwy dopiero przy energiach kwantów powyżej 10 MeV dla niektórych pierwiastków np. Beryl.

Opisane w tabeli 1 izotopy są wytwarzane sztucznie w reaktorach atomowych. Co-60 przez poddanie Co-59 działaniu strumienia neutronów a Cs-137 jest wydzielany z wypalonych prętów paliwa reaktorowego.

Zaletą źródeł kobaltowych jest niższa cena i metaliczna postać izotopu a wadą krótki okres półtrwania. Źródła cezowe zaś ze względu na niską energię kwantów mogą być osłaniane uranem co zmniejsza gabaryty urządzeń. Natomiast postać chemiczna - łatwo rozpuszczalna sól CsCl - stwarza większe zagrożenie w przypadku rozszczelnienia źródła.

Na wstępie pragnę przypomnieć podstawowe pojęcia fizyczne stosowane w technice radiacyjnej i ich jednostki:

Aktywność źródła określa liczbę jąder atomów, które ulegają rozpadowi w jednostce czasu. Dawniej jednostką czasu był 1 Ci (Kiur) = $3,7 \cdot 10^{10}$ rozpadów/sek. Obecnie stosuje się inną jednostkę 1 Bq = 1 rozpad/sek.

Dawka pochłonięta. Jest to ilość energii zaabsorbowana przez jednostkę masy materiału. Dawną jednostką dawki pochłoniętej używaną często do tej pory jest

$$1 \text{ rad} = 100 \text{ ergów/g}$$

obecnie często dawkę wyraża się w grejach

$$1 \text{ Gy(gray)} = \frac{1 \text{ J}}{\text{kg}} = 100 \text{ radów.}$$

Moc dawki pochłoniętej. Jest to dawka pochłonięta przez obiekt w jednostce czasu i może być wyrażana np. w:

$$\frac{rad}{h} \quad \text{lub} \quad \frac{Gy}{h}$$

Okres półrozpadu $T_{1/2}$. Jest to wielkość charakterystyczna dla każdego izotopu i oznacza czas po upływie którego połowa jąder ulegnie rozpadowi. Nie mają na nią wpływu warunki zewnętrzne jak temp., ciśnienie, itp. Niedogodnością izotopowych urządzeń radiacyjnych jest więc ciągły rozpad izotopu bez względu na to czy jego promieniowanie jest wykorzystywane, czy nie.

Jednorodność rozkładu dawki w obiekcie d:

$$d = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\min}}$$

gdzie:

$D_{\max}$ = dawka zaabsorbowana maksymalna

$D_{\min}$ = dawka zaabsorbowana minimalna

Wydajność radiacyjna procesu.

Efekt radiacyjny (np. ilość wytworzonego polimeru zależy od wielkości określającej ilość cząsteczek wytworzonych w wyniku zaabsorbowania każdych 100 eV energii t.j. wydajności radiacyjnej

$$G = \frac{\text{liczba cząsteczek}}{100 \text{ eV}}$$

oraz od dawki zaabsorbowanej.

Promieniowanie gamma jest absorbowane w materii w wyniku następujących procesów:

- efekt fotoelektryczny t.j. wybite elektronu przez foton przy całkowitym zaniku tego ostatniego
 - efekt Comptona - wybite elektronu z przekazaniem mu tylko części energii fotonu
 - zjawisko tworzenia par e^- , e^+ - materializacja fotonu w parę pozyton, elektron.
- Zjawisko to jest możliwe przy energiach fotonów powyżej 1,022 MeV.

Udział tych zjawisk w absorpcji energii promieniowania zależy od energii kwantów emitowanych przez dany izotop. Ma to znaczenie między innymi dla doboru materiału konstrukcyjnego na osłony. W przypadku promieniowania gamma z Co-60 przeważa efekt Comptona.

Przemysłowe izotopowe sterylizatory składają się z:

- zestawu źródeł ~ 500 ÷ 5000 tys. Ci Co-60 w formie ramy
- pojemnika (przeważnie basen wodny 6 m)
- komory napromieniania
- osłon biologicznych (2 - 2,5 m betonu)
- systemu transportu materiału.

MAEA stosuje następującą klasyfikację izotopowych urządzeń radiacyjnych:

- 1 typ - samoosłonne - niewielkie urządzenie laboratoryjne typu bąba kobaltowa
- 2 typ - osłonięta komora radiacyjna z "suchym" przechowywaniem 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) przechowywanie źródeł w położeniu spoczynkowym

Wśród urządzeń przemysłowych najbardziej rozpowszechniony jest typ 4.

Zestaw źródeł wyprowadzany jest mechanicznie spod wody lub innego miejsca przechowywania w położenie pracy, w komorę radiacyjną. Materiał napromieniany wprowadzany jest poprzez 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 (obróć, zmiana poziomu, wielokrotne okrążanie źródeł).

Koszty napromieniania 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 Incorporation z Kanady dla dawki 0,015 Mrad koszt napromieniania 1 tony materiału o gęstości 0,4 cm³ 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 Tabela 2.

Tabela 2.

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

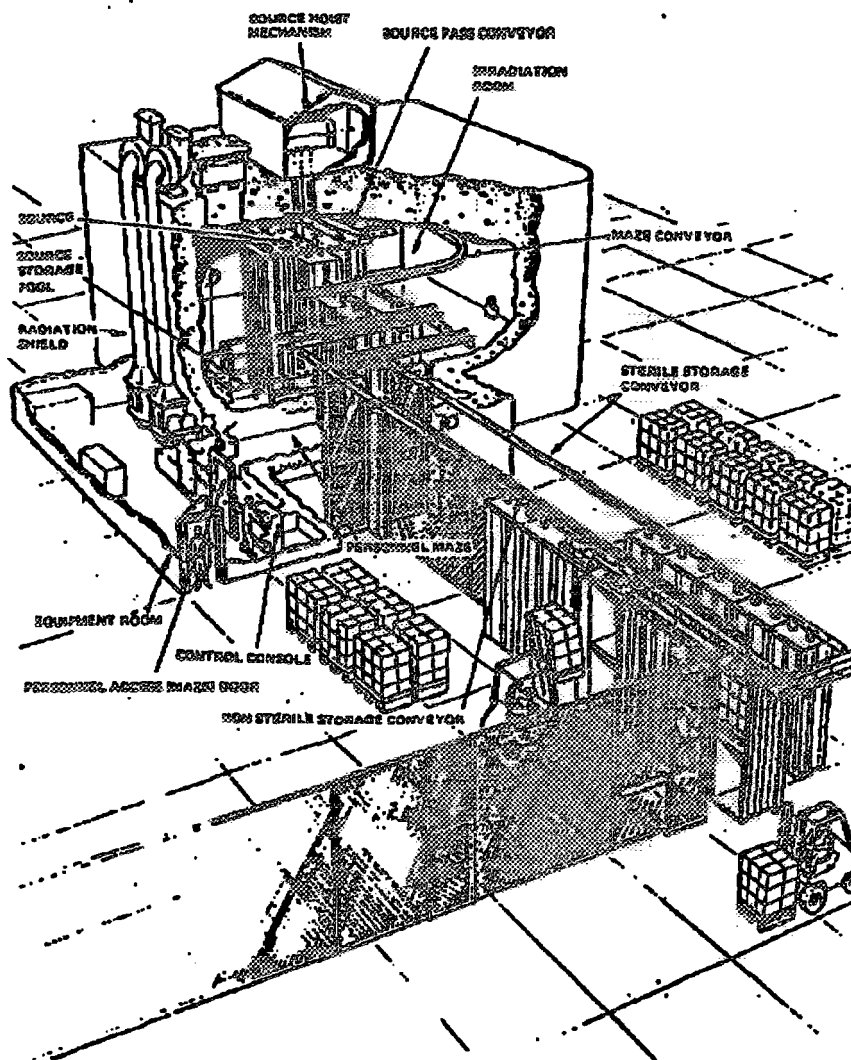
A. INPUT VARIABLES					
1. Cobalt				\$1.46 per Curie	
2. Replenishment cobalt				\$1.46 per Curie	
3. Irradiator Efficiency				30%	
4. Annual Operating Hours				8,000 hours	
5. Minimum Dose				0.015 Mrad	
6. Throughput				60,000,000 kg/year	
7. Container rental charge				\$2,000	
8. Number of product handlers				6	
9. Cobalt required				72,543 Curies	
10. Replenishment cobalt required				8,923 Curies	
11. Product Density				0.4 g/cc	
B. CAPITAL ITEMS					
12. Irradiator					\$800,000
13. Test beam	0 Test				\$0
14. Auxiliary equipment					\$250,000
15. Warehouse conveyors	0 Feet				\$0
16. Other					\$170,000
17. Cobalt 60 requirements in curies		72,543			
18. Cobalt 60 cost	72,543	@	\$1.46		\$105,913
19. Container rental	1 containers	X	\$2,000		\$2,000
20. Land (1-1.5 acres)					\$0
21. Radiation Shield					\$600,000
22. Warehouse					
23. Shipping					\$30,000
24. <u>Startup cost</u>					<u>\$240,000</u>
25. TOTAL CAPITAL					\$1,997,913
C. OPERATING ITEMS					
26. Salary					\$60,000
- Management					
- RSO					\$46,000
- Operators	4 operators	@	\$25,000		\$100,000
- Product handlers	6 handlers	@	\$20,000		\$120,000
27. Utilities and Communications					\$45,000
28. Maintenance and Repair					\$35,000
29. Taxes and Insurance					\$25,000
30. Operational Supplies					\$75,000
31. Administration					\$45,000
32. Cobalt 60 replenishment	8,923 Ci		\$1.46		\$13,027
33. TOTAL OPERATING COSTS					\$564,027
D. PROCESSING COSTS					
34. Cost of Money	@ 10%				\$199,791
35. Depreciation of capital					\$160,261
36. <u>Operating costs</u>					<u>\$564,027</u>
37. TOTAL PROCESSING COSTS					\$924,079
38. UNIT PROCESSING COST	\$15.40	per tonne		\$0.0154	per kg

Schemat sreylizatrora firmy Gammaster - Holandia przedstawiono na rys. 1.



GAMMASTER

Rys. 1. Radiacyjny sterylizator izotopowy



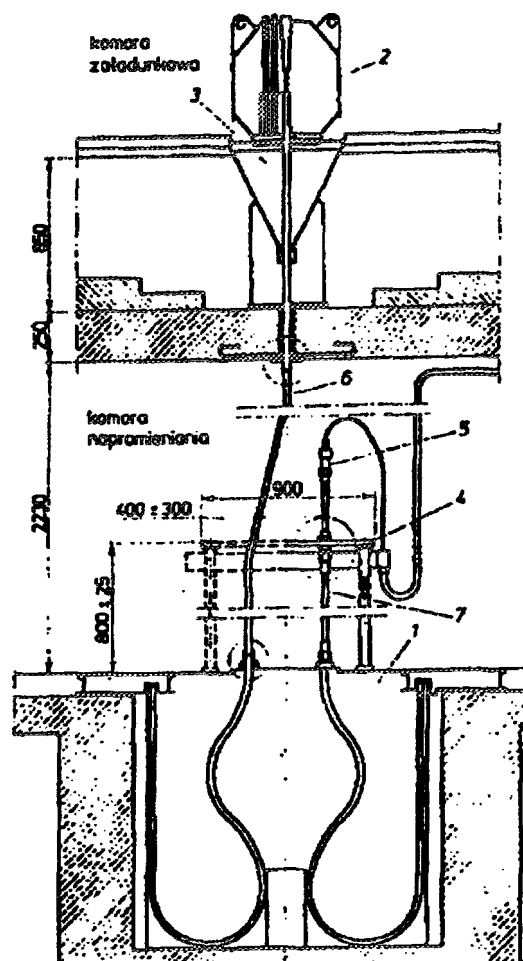
OPG Group

W urządzeniu tym zestaw źródeł kobaltu w formie ramy przechowywane są pod wodą i wyprowadzane są w położenie pracy do komory osłoniętej betonem. Materiał jest wprowadzany poprzez labirynt w pole promieniowania za pomocą transportera podwieszonego. Komory takie mogą być załadowane kobaltem do kilku milionów Ci.

W MITR PŁ znajduje się doświadczalna komora radiacyjna, której schemat przedstawiono na rys. 2.

Rys. 2. Przekrój pionowy komory radiacyjnej MITR

1. Zbiornik główny, 2. pojemnik transportowo-załadowniczy, 3. osłona,
4. stołek roboczy, 5. głowica elektromagnetyczna utrzymująca źródło w
położeniu roboczym, 6. rura załadownicza, 7. rura transportowa



Jest to urządzenie z tzw. suchym przechowywaniem źródeł. W położeniu spoczynkowym znajdują się one pod warstwą śrutu ołowianego. W położeniu pracy są wyprowadzane sprężonym powietrzem i utrzymywane elektromagnesami. Jest ich 20 sztuk. Maksymalna sumaryczna aktywność może wynosić 100 kCi (obecnie jest 15 kCi). Zmiana położenia rur, w których poruszają się źródła umożliwia zmianę formy pola promieniowania w szerokim zakresie. Materiał napromieniany

wprowadzany jest ręcznie poprzez labirynt do osłoniętego betonem pomieszczenia o wymiarach 2,2 x 3,5 x 4 m.

W tym roku przewidujemy rozbudowę urządzenia. Będzie ono wyposażone w transporter podwieszony łączący komorę promieniowania z istniejącą już halą technologiczną. Zwiększymy również aktywność Co-60 o około 30 kCi.

Mimo to komora ta pozostanie urządzeniem doświadczalnym, w którym sterylizacja 1 m³ materiału dawką 25 kGy będzie trwała ok. 5 dni.

WYMAGANIA DOTYCZĄCE ORGANIZACJI PROCESU STERYLIZACJI RADIACYJNEJ



PL9702404

Iwona Kałuska

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

1. Wstęp

W Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej pracują dwa akceleratory dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej. Pierwszym z nich jest akcelerator liniowy LAE 13/9, uruchomiony w 1971 roku, na którym przebadano, ustawiono i sprawdzono proces sterylizacji radiacyjnej. Drugi akcelerator, Elektronika 10/10 uruchomiono w Stacji Sterylizacji w 1993 roku.

Istotnymi zaletami sterylizacji radiacyjnej wiązką elektronową są:

- ◆ prowadzenie sterylizacji w ostatecznym opakowaniu handlowym,
- ◆ pewność skuteczności przeprowadzenia wyjałowienia, oparta na wstępnych testach mikrobiologicznych i pomiarze dawki, bez stałej kontroli mikrobiologicznej po każdej ekspozycji,
- ◆ duża szybkość wyjaławiania i możliwość wykorzystania sprzętu już w tym samym dniu po sterylizacji [1].

2. Procedura postępowania w celu zastosowania sterylizacji radiacyjnej.

Rozpoczęcie rutynowej sterylizacji radiacyjnej danego towaru związane jest ze spełnieniem wymogów podanej niżej procedury

1	Klient - IChTJ	Określenie wstępnych założeń technologii i wyeliminowanie przypadków nie nadających się do sterylizacji radiacyjnej
2	ICHTJ	Próbne napromienienie wyrobu w celu określenia skutków radiacyjnych procesu sterylizacji
3	Klient - Instytut Leków	Wykonanie testów dopuszczających wyrób do obrotu handlowego
4	Klient - Instytut Leków	Uzyskanie zezwolenia na sterylizację radiacyjną
5	ICHTJ	Opracowanie technologii napromieniania wyrobu i dokumentacji technologicznej
6	Klient - IChTJ	Podpisanie umowy na sterylizację radiacyjną
7	Klient - IChTJ	Zgłaszanie wszelkich zmian w technologii produkcji i sposobie pakowania

3. Omówienia poszczególnych etapów podanej procedury

3.1. Określenie założeń wstępnych technologii i wyeliminowanie przypadków nie nadających się do zastosowania sterylizacji radiacyjnej.

Należy rozważyć trzy zagadnienia:

a) Ustalić cel wykorzystania promieniowania elektronowego, czy klientowi zależy tylko na obniżeniu wstępnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego czy na całkowitym wyjałowieniu, czyli na zapewnieniu poziomu sterylności 10^{-6} , co oznacza że na milion bakterii obecnych przed sterylizacją, po sterylizacji może pozostać nie więcej niż jedna. Od tego zależy dostarczona dawka. W przypadku całkowitego wyjałowienia minimalna dawka wynosi 25 kGy. Wielkość tej dawki została wyznaczona na podstawie badań odporności radiacyjnej mikroorganizmów pobieranych w różnych zakładach przemysłowych produkujących sprzęt medyczny, a także z okolic źródeł.

b) Rozważyć wpływ promieniowania na materiały, z których są wykonane produkty i ich opakowanie.

W aneksie A normy ISO 11137 [2], dotyczącej sterylizacji radiacyjnej, jest wykaz odporności radiacyjnych poszczególnych tworzyw sztucznych stosowanych w medycynie. Jeżeli nie jest znana odporność radiacyjna danego materiału lub jego składników, należy przeprowadzić próbne napromienianie wyrobu w celu określenia skutków oddziaływania promieniowania elektronowego na ten materiał.

c) Przeprowadzić badania wykazujące trwałość użytkową produktu przez określony czas składowania (termin ważności stosowania produktu). Badania te powinny sprawdzać każdą specyficzną właściwość istotną dla sprawnego działania danego produktu.

3.2. Akceptacja Instytutu Leków

Z chwilą akceptacji przez Instytut Leków sterylizacji radiacyjnej jako metody wyjaławiania dla danego wyrobu należy przystąpić do opracowania technologii napromieniania, czyli wyznaczenia optymalnych warunków napromieniania. Technologia napromieniania musi być opracowana dla każdego wyrobu i źródła promieniowania indywidualnie.

3.3. Warunki prawidłowego przeprowadzenia procesu sterylizacji radiacyjnej:

a) Znajomość parametrów, jakimi dysponuje urządzenie do napromieniania (rodzaj promieniowania, energia i moc dawki).

Promieniowania gamma ma zasięg wielokrotnie większy niż akceleratorowe, ale z uwagi na fakt, że obecnie w naszym kraju na skalę przemysłową możliwe jest tylko korzystanie z wiązki elektronowej, cała uwaga będzie zwrócona na oddziaływanie promieniowania elektronowego i rozkład dawek wewnątrz pakietów napromienianych w urządzeniach akceleratorowych.

Parametry akceleratorów wykorzystywanych w IChTJ dla potrzeb sterylizacji.

Typ akceleratora	Energia (MeV)	Prąd	Moc (kW)
LAE 13/9	8 ÷ 13	5,8 μ A	~7
Elektronika	10	560 mA (w impulsie)	~10

b) Szczegółowa informacja o składzie chemicznym wyrobu, jego gęstości i kształcie.

Do sterylizacji radiacyjnej najodpowiedniejsze są materiały o gęstości ok. 1 g/cm^3 . Wyroby metalowe, jak np. igły czy nożyczki stalowe w akceleratorach w ogóle nie powinny być sterylizowane ze względu na zbyt mały zasięg promieniowania elektronowego w metalach. Wyjątek stanowią mogą cienkie wyroby aluminiowe (np. folie opakowaniowe).

Kształt wyrobu znacznie wpływa na rozrzuty dawek wewnątrz opakowania zbiorczego. Najmniejsze rozrzuty obserwuje się podczas napromieniania wyrobów płaskich typu opatrunki czy odzież chirurgiczna. Największe rozrzuty dawek występują dla wyrobów o przekroju kołowym. W przypadku skomplikowanych kształtów wyrobu stosuje się napromienianie dwustronne, które w znacznym stopniu poprawia rozkłady dawek wewnątrz opakowania zbiorczego (np. endoprotezy).

c) Właściwy sposób pakowania.

Wielkością, która jest istotna przy obliczaniu wielkości opakowania zbiorczego dowolnego wyrobu jest tzw. gęstość powierzchniowa, określona w g/cm^2 , wyliczona na podstawie znajomości masy (g) opakowania zbiorczego i jego powierzchni (cm^2). Dla elektronów o energii 10 MeV wielkość ta nie powinna przekraczać $2,5 \text{ g/cm}^2$.

Wielkością mającą zasadniczy wpływ na sposób zapakowania opakowań jednostkowych w opakowaniu zbiorczym jest tzw. zasięg użyteczny elektronów. Zasięg użyteczny jest wielkością charakterystyczną dla danego wyrobu i zależy od jego gęstości i kształtu. W praktyce oznacza to wyznaczenie maksymalnej ilości warstw opakowań jednostkowych, pod którymi dawka jest równa dawce powierzchniowej. Ilość warstw określa się w sposób doświadczalny poprzez przełożenie warstw wyrobów foliami dozymetrycznymi i napromienieniu ich w warunkach identycznych, jakie będą stosowane w napromienianiu rytynowym w przyszłości [3].

W IChTJ towar pod wiązką elektronową jest przepuszczany w skrzynkach aluminiowych o wymiarach $46 \text{ cm} \times 58 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$. Dla tych wymiarów ciężar opakowania zbiorczego wypełniającego całkowicie skrzynkę aluminiową nie powinien przekroczyć $6,5 \text{ kg}$.

Najlepszym materiałem chroniącym wyroby przed uszkodzeniem są pudła kartonowe o wymiarach odpowiednio dopasowanych do wielkości skrzynek aluminiowych. Jednocześnie opakowanie kartonowe są wygodne w transporcie i dobrze chronią przed uszkodzeniem opakowań jednostkowych.

4. Sprawy administracyjne

Jednorazowe usługi sterylizacyjne wymagają każdorazowo pisemnego zlecenia. Podobne zlecenie konieczne jest w przypadku podjęcia się przez Instytut opracowania technologii sterylizacji nowego wyrobu.

Przy odbiorze każdej partii wysterylizowanych wyrobów zleceniodawca otrzymuje pisemne potwierdzenie wielkości dostarczonej dawki promieniowania jonizującego.

W celu usprawnienia procedur administracyjno-finansowych zleceniodawca może podpisać z Instytutem roczną umowę na prowadzenie zabiegów sterylizacji.

Terminy realizacji zamówień na sterylizację są indywidualnie ustalane ze zleceniodawcami (przeciętnie od 1 do 3 dni) i nie są nigdy dłuższe niż 2 tygodnie [4].

Wszelkie zmiany w technologii produkcji czy też sposobie pakowania muszą być zgłaszane do osoby, która opracowała lub zatwierdziła technologię napromieniania danego produktu.

5. Literatura

1. Bułhak Z., Zasady organizacji procesu obróbki radiacyjnej, pakowania i przechowywania wyrobów, w Materiałach „Sterylizacja radiacyjna sprzętu medycznego, stan aktualny i perspektywy rozwoju, nowe przepisy międzynarodowe”, Warszawa, 1993.
2. Norma ISO 11137 Sterilization of Health Care Products - Requirements for Validation and Routine Control Radiation Sterilization, 1994
3. Kałuska I., Stuglik Z., Radiacyjna sterylizacja sprzętu medycznego” Raporty IChTJ, Seria B, nr 9/96
4. Bułhak Z., Zasady organizacji procesu obróbki radiacyjnej, pakowania i przechowywania wyrobów, w Materiałach Szkoły Wiosennej „Sterylizacja radiacyjna w Polsce i na świecie - możliwości i perspektywy”, Warszawa, 1992

Kontrola procesu sterylizacji radiacyjnej w stacjach korzystających z akceleratorów elektronów



PL9702405

Zofia Stuglik

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

1. Wprowadzenie

Sterylicacja radiacyjna (jak każda inna) zalicza się do procesów służących ratowaniu życia i zdrowia człowieka i z tego powodu jest przedmiotem ogólnych uregulowań prawnych dotyczących spraw zachowania jakości [1]

Jest ona przy tym *procesem specjalnym*. W normach zapewnienia jakości nazwą tą określa się procesy w przypadku których sprawdzenie jakości nie może być oparte na nieniszczącym zbadaniu cech produktu końcowego. I rzeczywiście. Chcąc sprawdzić poziom sterylności produktu musimy naruszyć opakowanie jednostkowe co nieodwracalnie kasuje zabieg sterylizacji.

Powstaje pytanie, jak należy postępować w przypadku sterylizacji (i innych procesów specjalnych) aby być w zgodzie z normami jakości a w konsekwencji dostarczać klientom dobre jakościowo produkty?

Zasada postępowania jest następująca:

a/ należy **poddać szczegółowemu sprawdzeniu (walidacji)** proponowany proces **przed jego wdrożeniem**,

b/ stosować **szczególłową kontrolę parametrów procesu w trakcie jego przebiegu**,

c/ **powierzać prowadzenie procesów specjalnych wyłącznie wysoko kwalifikowanym pracownikom**.

Niżej przedstawione zostaną szczegółowe zasady kontroli procesu sterylizacji radiacyjnej zgodne z polską normą jakości PN-ISO-9001 [2] (tożsamą z normą międzynarodową ISO-9001 oraz normą europejską EN 29000) a także z projektem normy europejskiej dotyczącej sterylizacji radiacyjnej utensyliów medycznych [3]. Omawiane będą wymogi stawiane stacjom sterylizacji w których wykorzystuje się wiązki przyspieszonych elektronów, ponieważ takie właśnie rozwiązanie stosowane jest w krajowych stacjach o znaczeniu przemysłowym.

2. Zasada sterylizacji radiacyjnej.

Sterylicacja radiacyjna polega na traktowaniu hermetycznie opakowanego produktu promieniowaniem jonizującym typu elektromagnetycznego (γ , X) lub korpuskularnego. W tym ostatnim przypadku stosuje się z reguły wiązkę elektronów o energii nie przekraczającej 10 MeV. Odchylana magnetycznie wiązka elektronów przemieszcza z dużą szybkością przesuwały się pod nią (na transporterze) obiekt napromieniany doprowadzając do niego potrzebną energię. Ilość energii dostarczonej do jednostki masy produktu nazywamy dawką. Jednostką dawki w układzie SI jest grej, Gy równy 1J /1kg. Najczęściej stosowana dawka zapewniająca sterylność materiałów medycznych to 25kGy. Absorbpcja dawki sterylizacyjnej powoduje podniesienie temperatury obrabianego produktu zaledwie o kilka stopni, co uzasadnia stosowaną czasami nazwę "zimna" sterylizacja.

Ilość energii zaabsorbowanej w napromienianym produkcie zależy od:

a/ charakterystyki wiązki elektronów (widmo energetyczne, intensywność, szerokość skanowania, równomierność skanowania),
b/ szybkości przesuwu produktu napromienianego pod wiązką,
c/ składu atomowego produktu,
d/ składu, gęstości i grubości materiałów między rurą próżniową a napromienianym produktem (okienko wyprowadzające wiązkę, warstwa atmosfery, opakowanie zbiorcze i jednostkowe).
Przystępując do opracowywania procesu sterylizacji musimy mieć dokładne dane o wszystkich wymienionych czynnikach. Za kluczowe uznaje się parametry wymienione w punktach a/ i b/.

Rozpoczynając działalność stacji sterylizacji musimy zadbać o:

a/ certyfikację źródła promieniowania,
b/ walidację źródła promieniowania i transportera pod kątem wykorzystania w procesie sterylizacji,
c/ legalizację aparatury kontrolno-pomiarowej służącej do monitorowania parametrów akceleratora i transportera,
d/ pomiar rozkładu izodóz w jednorodnym materiale wypełniającym szkrzynkę do napromieniania.

Przygotowując napromienianie rutynowe musimy każdorazowo:

a/ zaproponować technologię napromieniania, tj. określić
- sposób pakowania i ułożenia materiałów w skrzynce,
- sposób napromieniania (jednostronne czy dwustronne)
- szybkość transportera,
- wskaźnik napromienienia.
b/ zbadać rozkład izodóz w opakowaniu zbiorczym wypełnionym produktami do napromieniania,
c/ wykonać kontrolny pomiar dawki dobrej klasy dozymetrem w warunkach przewidzianych dla napromienienia danego produktu.

W trakcie rutynowego napromieniania musimy:

a/ wykonać (každorazowo przed rozpoczęciem procesu napromieniania) kontrolny pomiar dawki w warunkach przewidzianych w technologii napromieniania danego produktu,
b/ czuwać nad ciągłym monitorowaniem parametrów wpływających na dawkę w trakcie prowadzenia procesu sterylizacji,
c/ podejmować stosowne działania w warunkach awaryjnych (odseparowanie skrzynek napromienionych niewłaściwie od dobrej partii towaru, decyzja odnośnie kontynuacji lub zawieszeniu napromieniania, itp.).

Dalej omówione będą szczegółowo sprawy dotyczące kontroli w każdym z wyżej wymienionych etapów pracy.

3. Walidacja procesu sterylizacji radiacyjnej przed wdrożeniem.

3.1. Walidacja akceleratora i transportera.

Zgodnie z normą PL-ISO-8402 [6] walidacja oznacza "potwierdzenie i przedstawienie **obiektywnego dowodu**, że zostały spełnione wymagania dotyczące konkretnie zamierzonego zastosowania".

Zamierzonym zastosowaniem jest tu wykorzystanie akceleratora i transportera w procesie sterylizacji. Musimy zatem zbadać i udowodnić sprawność techniczną i niezawodność działania obu wymienionych wyżej elementów wyposażenia.

Warunkiem wstępnym jest otrzymanie świadectwa certyfikacji akceleratora jako źródła promieniowania. Kolejnym bardzo istotnym elementem jest skompletowanie szczegółowej dokumentacji technicznej dotyczącej obu podstawowych urządzeń (akcelerator i transporter) oraz kompletna dokumentacja dotycząca wprowadzanych zmian i przeróbek. Wymagana jest też pełna dokumentacja dotycząca legalizacji aparatury wykorzystywanej do monitoringu i zapisu parametrów roboczych akceleratora i transportera. Całość dokumentacji winna być dostępna dla osób uprawnionych do jej przeglądania (np. auditorów systemu jakości) oraz przechowywana przez okres 5 lat po likwidacji stacji.

Zebranie stosownej dokumentacji technicznej dotyczącej warunków statycznych nie wyczerpuje sprawy. Dalszym elementem jest wykonanie stosownych prób i sporządzenie dokumentacji dotyczącej prawidłowego działania akceleratora i transportera w warunkach pracy. Wszystkie podstawowe parametry wpływające na dawkę muszą być na bieżąco kontrolowane (monitorowane) i rejestrowane. Musi być opracowany system sygnalizacji i sprzężeń zwrotnych gwarantujący pracę wyłącznie w zakresie zadanych parametrów. I tak np. każde zakłócenie systemu transportu (zatrzymanie transportera, nagła zmiana szybkości) musi automatycznie przerywać pracę akceleratora. Podobnie winno działać nagłe i silne odchylenie parametrów pracy akceleratora.

3.2. Badanie rozkładu dawki powierzchniowej i głębinyowej.

Mając pewność, że posiadane przez nas urządzenie jest sprawne i prawidłowo monitorowane przechodzimy do następnego elementu walidacji a mianowicie do zbadania rozkładu dawki na powierzchni i wewnątrz jednorodnego materiału wypełniającego pojemnik w którym umieszcza się opakowania zbiorcze.

Dlaczego jest to ważne? Stosując promieniowanie jonizujące, zwłaszcza typu korpuskularnego (elektrony) nie jesteśmy w stanie napromienić grubych, w porównaniu z jego zasięgiem, obiektów w sposób równomierny. Wynika to z samej fizyki oddziaływania promieniowania z materią. W warunkach stosowania wiązek szerokich (jest to regułą) dawka głębiniowa początkowo rośnie do ok. 120% wartości początkowej a następnie zaczyna stopniowo maleć. "Podbicie" dawki zależy od jej szerokości i składu napromienianego materiału. Do pełnego pochłonięcia wiązki elektronów o energii 10 MeV wystarcza ok. 5cm wody. Elektrony o niższej energii będą absorbowane bliżej niż 5 cm. W konsekwencji istotnym czynnikiem określającym przebieg dawki w głębi obiektu poddawanego napromienieniu jest kształt widma energetycznego. Innym ważnym parametrem jest kąt padania wiązki na obiekt. W centralnej części transportera elektrony wchodzi do obiektu napromienianego pod kątem bliskim 90 stopni. Na obrzeżu kąt nachylenia do powierzchni jest znacznie niższy i to tym bardziej im szerszy jest obiekt napromieniany i im bliżej transportera usytuowane jest okienko wyprowadzające wiązkę.

Wszystko to sprawia, że niezbędne jest wykonanie pomiarów dozymetrycznych mających na celu zbadanie faktycznego rozkładu dawki w masie jednorodnego materiału wypełniającego pojemnik do napromieniania.

Łącząc punkty o jednakowej dawce otrzymujemy tzw. izodozy. Porównując izodozy na powierzchni i w głębi materiału określamy objętość w której odchylenia od zadanej dawki sterylizacyjnej będą się mieścić w dopuszczalnych granicach. Nieunikniony, jak już wspomniano, rozrzut dawki w produkcie przyjmuje wartość minimalną w sytuacji w której dawka na wejściu do produktu jest równa dawce na wyjściu z niego. Dane te są punktem wyjścia do planowania sposobu sterylizacji konkretnego produktu stanowiącego z reguły układ niehomogeny.

Jest rzeczą oczywistą iż wykonując pomiary dozymetryczne nakierowane na wyznaczenie izodóz staramy się stosować dozymetry o nikłej masie tak aby w jak najmniejszym stopniu zakłócać pole promieniowania. W praktyce są to dozymetry polimerowe w których promieniowanie jonizujące powoduje zmiany zabarwienia folii polimerowej lub wprowadzonego uprzednio do folii barwnika. Dawkę absolutną wylicza się z pomiarów absorbancji w oparciu o uprzednio wykonane krzywe wzorcowe. Duży wybór dozymetrów polimerowych [7] pozwala na zastosowanie dozymetru najlepiej odpowiadającego naszym potrzebom.

4. Opracowywanie technologii napromieniania.

Opracowanie technologii napromieniania sprowadza się w zasadzie do zbadania rozkładu izodóz w opakowaniu zbiorczym wypełnionym produktami do napromieniania. Punktem wyjścia są dane na temat rozkładu izodóz w skrzynce wypełnionej materiałem jednorodnym. Jednakże przejście od wypełnienia jednorodnego do układów o znacznej niejednorodności z jakimi mamy do czynienia w praktyce nie jest sprawą prostą i rzadko kiedy daje się tu zastosować metodą obliczeniową. Z reguły po wstępnym określeniu warunków napromieniania mierzymy rozkład dawek na górnej i dolnej powierzchni opakowania zbiorczego, gdy proponujemy napromienianie jednostronne lub na górnej powierzchni i wewnątrz opakowania zbiorczego, gdy decydujemy się na napromienianie dwustronne. Czynności te trzeba czasami powtórzyć wielokrotnie zanim dobierze się warunki zadawające z punktu widzenia prawidłowości procesu sterylizacji jak również do przyjęcia z punktu widzenia ekonomii.

Jest rzeczą naturalną, że powyższe badania techniczne wykonywane dla każdego nowego zlecenia z osobna na kosztownej aparaturze i przez wysoko kwalifikowany personel muszą być opłacane dodatkowo (opłata jednorazowa).

5. Napromieniania rutynowe.

Czynności kontrolne w trakcie napromieniania rutynowego polegają na:

a/ Wykonaniu, przed rozpoczęciem napromieniania, kontrolnego pomiaru dawki w warunkach przewidzianych w technologii napromieniania danego produktu (co najmniej 5 pomiarów). Stosujemy dozymetr tego samego typu co używany przy opracowywaniu technologii napromieniania - w naszych warunkach - kalorymetr. W razie potrzeby upewniamy się także co do kształtu widma energetycznego wiązki elektronów.

b/ Kolejną czynnością jest naklejenie na każdym opakowaniu zbiorczym tzw. "wskaźnika napromienienia". Jest to kawałek cienkiej, zabarwionej folii której barwa zmienia się bardzo wyraźnie po pochłonięciu dawki sterylizacyjnej. Właściwości tego typu folii (np. powolna zmiana barwy po napromienieniu) sprawiają, że nie służy ona

do precyzyjnego pomiaru dawki. Tym niemniej jest niezastąpiona jako element kontrolny, umożliwiając w każdym przypadku odróżnić opakowanie napromienione od nie napromienionego.

Przy napromienianiu jednostronnym wystarcza naklejenie wskaźnika po jednej stronie opakowania zbiorczego, w przypadku napromieniania dwustronnego winno być ono naklejone po obu stronach.

c/ Obowiązkiem obsługi stacji sterylizacji jest czuwanie nad wskazaniem przyrządów monitorujących parametry wpływające na dawkę oraz podejmowanie stosownych działań w warunkach awaryjnych.

6. Uwagi końcowe.

Ogólny nadzór nad procesem sterylizacji radiacyjnej sprawuje Laboratorium Dozymetrii. Aktualnie trwa szczegółowa weryfikacja rutynowych metod dozymetrycznych stosowanych w procesie sterylizacji. Przygotowuje się nowe metody, w szczególności wykorzystujące elektronowy rezonans paramagnetyczny jako metodę analityczną (tzw. EPR-dozymetria).

Trwa proces podnoszenia kwalifikacji personelu w zakresie wprowadzania norm jakości. Mamy już na swoim koncie pierwszy, i zapewne nie ostatni, międzynarodowy dyplom audytora wiodącego w zakresie systemu wprowadzania norm jakości.

Mamy dobrą współpracę międzynarodową. Laboratorium Dozymetrii rozpoczyna realizację 3-letniego grantu Wspólnoty Europejskiej z serii INCO-COPERNICUS w ramach którego prowadzone będą szerokie badania weryfikujące i unifikujące metody naszej pracy w odniesieniu do metod stosowanych w wiodących europejskich laboratoriach dozymetrycznych.

Przygotowujemy Księgę Jakości i w niedalekim czasie zamierzamy wystąpić do PCBC o certyfikat dla naszej działalności w zakresie dozymetrii.

Literatura

- 1/ Ustawa z dnia 3 kwietnia 1993r. o badaniach i certyfikacji
- 2/ Polska norma PN-ISO-9001 " Model zapewnienia jakości w projektowaniu, pracach rozwojowych, produkcji, instalowaniu i serwisie".
- 3/ prEN 552, "Sterilization of medical devices. Method for validation and routine control of sterilization by irradiation. Requirements. Nov.1991
- 4/ Z.P.Zagórski, "Sterylizacja radiacyjna", PZWL, Warszawa, 1981
- 5/ I.Kańska, Z.Stuglik "Radiacyjna sterylizacja sprzętu medycznego", Raport IChTJ, seria B, Nr.9/96
- 6/ Polska norma PN-ISO 8402 "Zarządzanie jakością i zapewnienie jakości. Terminologia"
- 7 Z.Stuglik "Wykorzystanie polimerów w dozymetrii promieniowań jonizujących", Polimery, 42 (1997) 156-161

ASPEKTY EKONOMICZNE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Zbigniew Zimek

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



PL9702406

1. WSTĘP

Sterylizacja radiacyjna wyrobów medycznych jednorazowego użytku stała się obecnie jedną z kilku powszechnie stosowanych metod wyjaławiania. Już w połowie lat pięćdziesiątych miały miejsce pierwsze próby zastosowania akceleratorów elektronów do prowadzenia sterylizacji radiacyjnej w skali masowej. Postęp w zakresie przystosowania akceleratorów do warunków przemysłowych jaki dokonał się w minionych latach uczynił te urządzenia w pełni konkurencyjnymi w stosunku do bardziej rozpowszechnionych instalacji wyposażonych w źródła izotopowe. Do chwili obecnej uruchomiono ponad 30 instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów o łącznej mocy 1,7 MW. Wraz z opanowaniem technologii konwersji intensywnych strumieni elektronów przyspieszanych w akceleratorach na promieniowanie hamowania, osiągnięto możliwość penetracji głębszych warstw materiału, podobnie jak ma to miejsce w przypadku stosowania promieniowania gamma.

Zasadnicze zalety akceleratorów stosowanych dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej to:

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

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertory wiązki elektronów - promieniowanie hamowania oraz źródła gamma.

TABELA 1.

Zestawienie najważniejszych cech instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów, konwertory wiązki elektronów - promieniowanie hamowania oraz źródła gamma (+ zaleta, - wada, 0 bez preferencji)

Parametr	elektrony	X	gamma
Przystosowanie do produktu	+	+	-
Krótki czas ekspozycji	+	-	-
Szybka zamiana 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	+	+	-
Dostępność w przyszłości	+	+	-

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.

2. EKONOMIKA PROCESU OBRÓBKİ RADIACYJNEJ

Na efekty ekonomiczne instalacji sterylizacji radiacyjnej wpływa szereg czynników. Do najistotniejszych należy zaliczyć:

A. Dobór dawki

- rodzaj sterylizowanych wyrobów,
- wstępne skażenie.

B. Wykorzystanie promieniowania jonizującego

- jednorodność dawki,
- napromienianie jedno- dwustronne.
- kształt obiektu,
- rodzaj transportera.

C. Koszty inwestycyjne

- koszt akceleratora,
- koszty budynku wraz osłonami biologicznymi,
- instalacje pomocnicze (obiegi chłodzenia, transporter),
- koszt montażu i uruchomienia.

D. Koszty eksploatacyjne

- osobowe,
- części zamienne,
- moc wiązki elektronów,
- energia elektryczna (sprawność akceleratora),
- obsługa kapitału.

Ad. A.

Dobór dawki sterylizacyjnej jest nie tylko istotny z uwagi na wskaźniki ekonomiczne, ale ma zasadnicze znaczenie z uwagi na jakość procesu sterylizacji. Zbyt duża dawka oznacza wprawdzie większą pewność sterylności, ale wiąże się także z degradacją materiałów. Podstawowe znaczenie ma jednak skażenie wstępne, które powinno być jak najmniejsze. W różnych krajach wymogi odnośnie dawki sterylizującej są dość zróżnicowane. Obecnie trwają międzynarodowe uzgodnienia na ten temat. W szczególności rozważa się obniżenie dawki dla wyrobów nie mających kontaktu z płynami ustrojowymi a także w oparciu o pomiary skażenia wstępnego.

W naszych warunkach przyjmuje się, że dla materiałów odpornych radiacyjnie dawka sterylizacyjna wynosi 28 kGy. Na potrzeby obliczeń przyjęto wartość 30 kGy. Wydajność instalacji radiacyjnej określić można na podstawie ogólnej zależności:

$$R = 3600 \times F \times P \quad [\text{kGy kg/godz.}] \quad (1)$$

gdzie:

F - współczynnik wykorzystania mocy średniej wiązki elektronów,

P - moc średnia wiązki [kW].

Dla sterylizacji radiacyjnej przyjmuje się współczynnik F na poziomie 0,3 - 0,6.

Ad. B.

Rozkład dawki promieniowania w materiale poddanym napromienianiu strumieniem elektronów jest w sposób charakterystyczny nieliniowy. Dla zachowania przyjętego poziomu niejednorodności w napromienianym obiekcie część energii strumienia elektronów jest niewykorzystana, co można nieco poprawić (do 20%) przy napromienianiu dwustronnym. W przyjętym sposobie napromieniania przy energii elektronów 10 MeV, gęstość powierzchniowa nie powinna przekraczać 2,5 g/cm² powierzchni opakowania zbiorczego. Ograniczenie strat zakłada wzajemne dopasowanie wymiarów opakowań, szerokości transportera oraz szerokości śladu wiązki przyspieszonych elektronów. Dla potrzeb obliczeń przyjęto wartość wykorzystania mocy wiązki na poziomie 60%. W warunkach rzeczywistych wartość ta może być znacząco mniejsza, szczególnie dla przedmiotów upakowanych ze zmienną gęstością, a także w przypadku niedopasowania opakowań zbiorczych do wymiarów transportera.

Ad C.

Koszty inwestycyjne stacji sterylizacji radiacyjnej są znaczne. Decydują o tym koszt akceleratora oraz budynku wyposażonego w osłony biologiczne. W dużym uproszczeniu można przyjąć, że koszt akceleratora jest określony zależnością:

$$K = b \times (1 - d) \times E \times rP \quad (2)$$

gdzie:

b - współczynnik zależny od typu akceleratora,

d - współczynnik kosztów własnych producenta,

E - energia elektronów [MeV],

P - moc średnia wiązki [kW].

Przyjmując dla obliczeń dotyczących akceleratorów liniowych w.cz. w zakresie energii 3 - 10 MeV wartość współczynnika b = 22, otrzymamy koszt akceleratora w tysiącach dolarów. Wynik otrzymany w oparciu o powyższą zależność odpowiada w przybliżeniu wartości akceleratora Elektronika, zainstalowanego w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ. Dla akceleratora LAE 13/9 współczynnik b x (1+d) wynosił 25. Odnosząc koszt inwestycji do ceny akceleratora można posłużyć się zależnością:

$$K = a \times K \quad (3)$$

gdzie:

K - koszt akceleratora

a - 2,4 - 0,3 (na podstawie literatury)

Warto odnotować, iż współczynnik a wynosił odpowiednio: 2,4 dla akceleratora LAE 13/9, 2,3 dla akceleratora ILU 6 oraz 2,1 dla akceleratora ILU 6 zainstalowanego w ZUT Człuchów. Koszt inwestycji obliczony na podstawie zależności (3) obejmuje również koszty prac projektowych i budowlanych oraz aparaturę pomocniczą taką jak transporter, obieg chłodzenia, urządzenia kontrolno- pomiarowe. Niekiedy koszt instalacji akceleratora stanowi pozycję dodatkową, nie objętą kontraktem na dostawę urządzenia.

Ad. D.

Koszty eksploatacyjne można podzielić na stałe, niezależne od wielkości produkcji oraz koszty rosnące proporcjonalnie do poziomowi usług. Do pierwszych zaliczyć należy amortyzację (obsługę kredytu), koszty administracji i inne opłaty stałe. Kwoty te w sposób drastyczny wpływają na poziom kosztów jednostkowych przy niewielkim wykorzystaniu mocy produkcyjnych.

3. WSKAŹNIKI EKONOMICZNE STACJI STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Dla oceny wskaźników ekonomicznych stacji sterylizacji radiacyjnej przeprowadzono obliczenia oparte o aktualne ceny urządzeń i niżej przedstawione założenia. W Tabeli 2 podano szacunkowe koszty instalacji, według cen zachodnich, wyposażonej w akcelerator elektronów o energii 10 MeV i mocy średniej wiązki 20 kW. W obliczeniach przyjęto 15 letni okres spłacania kredytu, obciążony odsetkami w wysokości 8%. Ponadto założono 60% wykorzystanie mocy wiązki przy gęstości napromienianego produktu 0,15 cm³ i dawce 30 kGy. Koszt energii elektrycznej 10 centów/kWh przy mocy elektrycznej urządzeń 100 kW. W obliczeniach założono ciągłą pracę urządzeń bez przerw technologicznych powstających np. przy zmianie warunków napromieniania odmiennych wyrobów medycznych.

Przytoczone w tabeli 2 dane liczbowe określają maksymalne możliwości instalacji. Wydajność liczona w jednostkach objętości będzie mniejsza dla produktu o większej gęstości, przy zawężonej różnicy między dawką minimalną a maksymalną, a także przy wyższej dawce promieniowania. Odpowiednikiem pod względem wydajności dla instalacji sterylizacji radiacyjnej wyposażonej w akcelerator o energii 10 MeV i mocy wiązki 20 kW jest stacja wykorzystująca źródła kobaltowe o łącznej aktywności 2 MCi.

TABELA 2

Wskaźniki ekonomiczne dotyczące stacji sterylizacji radiacyjnej wyposażonej w akcelerator elektronów 10 MeV, 20 kW

Koszty inwestycyjne	Kwoty w 1000 USD	
Akcelerator wraz z wyposażeniem	3000	
Plac i budynek	2000	
Ośłony biologiczne	750	
Materiały	750	
Roboty budowlane i prace projektowe	500	
Montaż i uruchomienie instalacji	500	
Razem	7500	
Koszty eksploatacyjne	2000 godz.	4000 godz.
Obsługa kapitału	860	860
Administracja	300	300
Obsługa urządzeń	100	200
Konserwacja urządzeń	75	150
Energia elektryczna	20	40
Razem	1355	1550
Wydajność i koszt usługi	2000 godz.	4000 godz.
Wydajność w skali rocznej	19200 m ³	38400 m ³
Wydajność (opakowanie 0,05 m)	192 op./godz.	192 op./godz.
Koszt jednej godziny pracy	680 USD	390 USD
Koszt jednostkowy dla opakowania	3,54 USD	2,03 USD

4. STACJA STERYLIZACJI RADIACYJNEJ IChTJ

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. Zjawisko hiperinflacji, jakie wystąpiło w trakcie realizacji zadania inwestycyjnego pozwala jedynie w przybliżeniu oszacować poniesione koszty. Z uwagi na to, że eksploatacja startuje z obecnego poziomu cen, również inne elementy kosztów zostały odniesione do tego poziomu. W tabeli 3 zamieszczono podstawowe wskaźniki ekonomiczne Stacji.

Dla porównania obliczona na podstawie zależności (1) wydajność procesu sterylizacji radiacyjnej prowadzonej przy wykorzystaniu akceleratora LAE 13/9 (13 MeV, 5 kW) odniesiona do opakowań zbiorczych o objętości 0,05 m³ wynosi 48 opak./godz. Przy obecnym koszcie godziny pracy akceleratora LAE 13/9 odpowiadającym 130 USD (czas wykorzystania akceleratora w skali roku wynosi ok. 1000 godz.), tak liczony koszt jednostkowy tej instalacji wynosi 2,7 USD. Rzeczywista wydajność jest jednak dwukrotnie mniejsza a współczynnik wykorzystania wiązki wynosi $F = 0,3$. Rzeczywisty koszt jednostkowy wynosi zatem 5,4 USD.

TABELA 3

Wskaźniki ekonomiczne dotyczące Stacji Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ, wyposażonej w akcelerator elektronów 10 MeV, 10 kW

Koszty inwestycyjne	Kwoty w 1000 USD	
Akcelerator wraz z wyposażeniem	1000	
Budynek (osłony biologiczne, materiały, roboty budowlane i prace projektowe)	2400	
Montaż i uruchomienie instalacji	100	
Razem	3500	
Koszty eksploatacyjne	1000 godz.	2000 godz.
Amortyzacja *	250	250
Administracja	120	120
Obsługa urządzeń	60	120
Konserwacja urządzeń	25	50
Energia elektryczna	5	10
Razem	460	550
Wydajność i koszt usługi	1000 godz.	2000 godz.
Wydajność w skali rocznej	4800 m ³	9600 m ³
Wydajność (opakowanie 0,05 m ³)**	96 op./godz.	96 op./godz.
Koszt jednej godziny pracy	460 USD	275 USD
Koszt jednostkowy dla opakowania	4,79 USD	2,86 USD

*/ Amortyzacja liczona analogicznie do kosztów obsługi kredytu

**/Opakowanie zbiorcze 50 x 60 x 17 cm

5. 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 urządzeń. Koszty jednostkowe tak prowadzonej sterylizacji radiacyjnej są konkurencyjne w stosunku do innych metod wyjaławiania.

W porównaniu do omawianej wyżej instalacji sterylizacji radiacyjnej działającej w krajach zachodnich, Stacja Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ oferuje nisze ceny mimo mniejszej o połowę mocy średniej wiązki. Jednak w porównaniu do sterylizacji radiacyjnej prowadzonej przy użyciu akceleratora LAE 13/9 koszty jednostkowe są zdecydowanie wyższe. Zmniejszenie kosztów jednostkowych może nastąpić poprzez poprawę współczynnika wykorzystania wiązki lub znacząco większą intensywność wykorzystania instalacji, co może nastąpić jedynie poprzez zwiększenie zapotrzebowania na tego rodzaju usługi.

□

Aktualne przepisy międzynarodowe dotyczące sterylizacji radiacyjnej



PL9702407

Iwona Kałuska

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

Wstęp

Obecnej obowiązują dwa zasadnicze dokumenty dotyczące sterylizacji radiacyjnej. Są to : norma europejska EN 552 [1] i norma międzynarodowa ISO 11137 [2]. 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 ds. sterylizacji. Nie podjęto jednak jeszcze decyzji, który z dwóch ww. 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 jest 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 ww. 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. Norma również nie oszacowuje 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 ekstrapoluje 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 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 zadowalający, 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 uwzględnieniem 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 współpracującego 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 jest 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 opakowania produktu

Wzorcowe opakowanie powinno być określone dla każdego typu produktu indywidualnie.

Wykaz taki powinien zawierać:

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

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

kontrolowania rozkładu dawki. Rozkład izodóz jest określany poprzez rozłożenie odpowiedniej ilości dozymetrów w całej przestrzeni kontenera wypełnionego produktem zgodnie ze specyfikacją na wzorcowe opakowanie produktu.

5. Świadcstwo 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 opracowuje obecnie Raport Techniczny ISO/CD 13409 [3], 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 ww. 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 zanieczyszczeniu mikrobiologicznym i dopiero wtedy przeprowadzić weryfikację dawki.

Literatura

1. Norma EN 552 „Sterilization of Medical Devices - Method for Validation and Routine Control of Sterilization by Irradiation”, CEN, Brussels, Belgium, 1994.
2. Norma ISO 11137 „Sterilization of Health Care Products - Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization”, Geneva, Switzerland, 1995.
3. ISO TR 13409 „Sterilization of Health Care Products- Radiation Sterilization- Substantiation of 25 kGy as a Sterilization Dose for Small or Infrequent Production Batches”, Geneva, Switzerland 1995.

Kwalifikacja produktu

Ocena produktu i opakowania	Określenie dawki sterylizującej
-----------------------------	---------------------------------

Kwalifikacja instalacji

Dokumentacja urządzenia	Sprawdzenie urządzenia	Kalibracja urządzenia do napromieniania	Rozkład dawek w urządzeniu
-------------------------	------------------------	---	----------------------------

Kwalifikacja procesu

Symulacja typowej konfiguracji napromieniowanego produktu	Ustalenie rozkładu przestrzennego dawek w produkcie
---	---

Świadectwo ważności

Zebranie dokumentacji dotyczącej kwalifikacji produktu, instalacji i procesu
Przegląd i akceptacja tych dokumentów przez upoważnioną do tego instytucję

Utrzymanie mocy prawnej

Sprawdzenie programu	Ponowna kwalifikacja urządzenia do napromieniania	Sprawdzenie dawki sterylizującej
----------------------	---	----------------------------------

Metodyka postępowania w celu otrzymania świadectwa ważności procesu sterylizacji



PL9702408

ZASADY DOPUSZCZANIA WYROBÓW STERYLIZOWANYCH RADIACYJNIE DO STOSOWANIA W MEDYCYNIE

Teresa Achmatowicz

Zakład Materiałów Medycznych, Instytut 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 materiał medyczny jest przedstawiany Komisji d/s Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych i zostaje wpisany do rejestru Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej, lub wystawione zostaje Świadectwo Dopuszczenia do Obrotu ew. Świadectwo Jakości. Wpis do rejestru jest poprzedzony dodatkowymi badaniami klinicznymi. Powyższe dokumenty 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 polskich farmakopeach zawarte są metody analityczne, które powinny być stosowane do oceny zarówno leków jak i wyrobów medycznych. W wymienionych farmakopeach zagranicznych są również wymagania i metody badań surowców, stosowanych do produkcji sprzętu medycznego, a w BP i USP dodatkowo - szeroko pojęte materiały opatrunkowe, nici chirurgiczne, plastry itp. W kolejnych tomach Farmakopei Polskiej V znajdują się monografie dotyczące surowców stosowanych w produkcji wyrobów medycznych jak również same wyroby.

Natomiast w standardach rangi państwowej lub międzynarodowej są opisane metody badań i podane wymagania dla konkretnych wyrobów, łącznie z opakowaniem, warunki przechowywania i transportowania oraz obowiązująca treść etykiet. Międzynarodowa organizacja normalizacyjna w skrócie ISO, wydaje liczne dokumenty, będące w zasadzie zaleceniami, a nie normami prawnymi. W Polskim Komitecie Normalizacyjnym działa Normalizacyjna Komisja Problemowa nr 247 ds. Materiałów Medycznych i Biomateriałów. Komisja ta opiniuje normy międzynarodowe i tworzy polskie normy, które są niejednokrotnie tłumaczeniem norm ISO. Wśród dokumentów tej organizacji jest zbiór przepisów, regulujących sterylizację radiacyjną /norma ISO 11137:1995/, ale tylko w zakresie walidacji i

rutynowej kontroli procesu wyjaławiania. W tej samej grupie są normy dotyczące sterylizacji parowej i gazowej.

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:

- deklarację surowcową,
- podać normę, jakiej wyrób odpowiada,
- przedstawić wyniki badań własnych,
- przedstawić wyniki badań klinicznych,
- informację o sposobie przeprowadzonej sterylizacji
- dokument stwierdzający prowadzenie produkcji wg pakietu normy ISO 9000, a w niektórych przypadkach - opinię o warunkach wytwarzania.

Dane te są wykorzystywane w całym procesie rejestracyjnym i dopuszczającym do obrotu. Przedstawione dokumenty są opiniowane przez zespół specjalistów i w przypadku stwierdzenia uchybień zarówno formalnych jak i merytorycznych dokumentacja jest zwracana w celu uzupełnienia lub poprawienia i dostarczona do ponownej weryfikacji.

W programie badań zwraca się szczególną uwagę na 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:

- kontaktujące się krótkotrwale do 24 h,
- kontaktujące się przedłużenie do 30 dni
- kontaktujące się długotrwale powyżej 30 dni.

Zależnie od rodzaju kontaktu wyroby dzieli się na:

1. nie mające kontaktu, np. worki do zbiórki moczu ,
2. kontaktujące się powierzchniowo ze skórą, np. elektrody, bandaż, taśmy mocujące, monitory różnego typu,
3. kontaktujące 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 krwioobiegiem, np. zestawy do podawania dożylnego krwi i różnego rodzaju płynów,

IV Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków

- bezpośredni z tkankami, np. laparoskopy, artroskopy, układy do drenażu, cementy dentystyczne itp.,
- bezpośredni z krwią, np. katetery dożylny, niektóre elektrody, oksygenatory, linie zewnętrzne krwi, doprowadzające krew do dializatora i następnie odprowadzające 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.

W tabeli zamieszczonej w normie ISO 10993 -1: 1992 przedstawiony jest program badań biologicznych wyrobów, w zależności od ich przeznaczenia. Każdy wyrób jest traktowany indywidualnie i zależnie od użytych surowców i półproduktów, sposobu produkcji, sterylizacji, przeznaczenia i innych czynników - ustala się program badań.

Do badań biologicznych zalicza się:

- toksyczność komórkowa
- działanie drażniące,
- działanie uczulające
- ostrą toksyczność systemową,
- toksyczność chroniczną i subchroniczną
- genotoksyczność,
- krwiozgodność,
- kancerogenność,
- wszczepianie

Przy wyborze metody wyjaławiania producent powinien uwzględnić wrażliwość materiału na czynnik sterylizujący tj. ciepłoczułość, zdolność absorbowania tlenu etylenu lub wrażliwość radiacyjną itp. Nie można wyjaławiać termicznie sprzętu wykonanego z niektórych materiałów polimerowych, ponieważ część z nich nie wytrzymuje temperatury sterylizacji i ulega deformacjom. Sterylizacja gazowa sprzętu, w skład którego wchodzi elastomery, np. poliuretanowe wymagają długotrwałego wietrzenia, ponieważ tlenek etylenu łatwo absorbuje się w tym materiale, a dopuszczalna pozostałość tego gazu, w zależności od przeznaczenia wyrobu, jest na poziomie kilku - kilkunastu ppm.

Sprzęt medyczny, jak kaniule do długotrwałych wlewów dożylnych lub przyrządy do katetyzacji żył, wykonane z **politetrafluoroetyleny**, tworzywa uznawanego za jedno z lepszych, nie mogą być sterylizowane radiacyjnie z powodu braku odporności na promieniowanie jonizujące, które niszczy strukturę makrocząsteczki i powoduje pełną utratę właściwości mechanicznych. Innym przykładem może być **plastyfikowany polichlorek winylu**, powszechnie stosowany do produkcji zestawów do przetoczeń, cewników i innych wyrobów medycznych. W wyniku napromieniowania tego elastomeru następuje oderwanie cząsteczki chlorowodoru, która następnie, już poza polem promieniowania 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 nie dopuszczają tych związków do stosowania w wyrobach kontaktującymi się z krwią.

Polipropylen - surowiec szeroko stosowany do produkcji strzykawek - pod wpływem promieniowania jonizującego ulega również degradacji, ale zastosowanie odpowiednich warunków sterylizacji - np. promieniowania 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. Na tej podstawie zostały wpisane do urzędowego rejestru Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej

Wyroby medyczne, wyjaławiane radiacyjnie, muszą przejść takie same badania jak sprzęt sterylizowany gazowo, z wyjątkiem oznaczania pozostałości tlenu 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 plastifikatu polichlorku winylu - o badania krwiozgodności w deklarowanym okresie odpowiedzialności.

Badanie sprzętu medycznego, wyjaławianego radiacyjnie rozpoczyna się od badania surowców, 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 następujące badania:

- migracja związków niskocząsteczkowych do układów modelowych /woda, roztwór wodnoetanolowy, heksan, olej sezamowy, płyny fizjologiczne itp./,
- rozpuszczalność w wybranych rozpuszczalnikach ,
- powstawanie nowych związków /TLC/,
- krwiozgodność,
- toksyczność komórkowa,
- działanie drażniące,
- właściwości fizyko-mechaniczne,
- jałowość,
- brak ciał gorączkotwórczych
- inne, specyficzne dla danego zastosowania.

Badania chemiczne i fizykomechaniczne są prowadzone dla wszystkich wyrobów medycznych.

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 i przepuszczalności czynnika sterylizującego.

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

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

Tabela 1

Rodzaj kontaktu	Czas kontaktu		Toksyczność komórkowa	Działanie drażniące	Działanie uczulające	Ostra toksyczność systemowa	Toksyczność subchroniczna	Geno toksyczność	Wszczepienie	Krwiozgodność	Toksyczność chroniczna	Karcinogenność
p o w i e r z c h n i o w y	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	X	-	X	X	-	-	-	-
z e w n ę t r z n y	Pośrednio z krwioobiegiem	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
I m p l a n t y	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



PL9702409

Sztuczne materiały implantacyjne.

Małgorzata Lewandowska-Szumieł,

Zakład Transplantologii, Instytut Biostruktury, Akademia Medyczna w Warszawie,

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 zespołów 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 zespołów 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

IV Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków

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 niepożądanego 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 pożądaną 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

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 właściwości 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 biogodności 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 pożądanego 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 biogodności 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 ($< -100^{\circ}\text{C}$). 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 się 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.

Modyfikacja właściwości materiałów przy pomocy technik radiacyjnych może więc przynosić pożądane efekty w technologii otrzymywania materiałów wszczepialnych. Należy jednakże wziąć również pod uwagę negatywne skutki uboczne sterylizacji radiacyjnej. Przykładem może być degradacja polietylenu wysokiej gęstości (ultrahigh molecular weight polyethylene - UHMWPE), materiału stosowanego m. in. do produkcji panewek w endoprotezach stawu biodrowego. Stwierdzono, że w wyniku sterylizacji radiacyjnej elementów endoprotez wykonanych z UHMWPE, wyraźnie wzrasta liczba drobin polietylenu w pobliżu miejsca implantacji. Jest to bardzo poważne zagrożenie dla losów klinicznych endoprotez tego typu. Wiadomo bowiem, że najistotniejszą przyczyną obłuzowywania się endoprotez stawowych, a w konsekwencji konieczności ich usunięcia, jest obecność drobin materiałów uwalnianych do tkanek w wyniku zużycia materiałów implantacyjnych. Tego typu obserwacje nie przekreślają możliwości stosowania sterylizacji radiacyjnej do badanych materiałów. Często można zapobiec negatywnym skutkom bądź to na drodze modyfikacji zastosowanego tworzywa, bądź też dzięki zmianie parametrów sterylizacji lub sposobu prowadzenia procesu. Na przykład, w przypadku wspomnianej degradacji polietylenu, zasadniczą poprawę właściwości materiału można osiągnąć przeprowadzając

IV Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków
sterylizację bez dostępu powietrza. Przy ocenie wpływu sterylizacji radiacyjnej na właściwości biomateriałów należy brać pod uwagę nie tylko wpływ na odporność materiału na zużycie, oraz na wytrzymałość mechaniczną, lecz także na właściwości powierzchniowe materiału. Zmiana energii powierzchniowej tworzywa przeznaczonego do implantacji może mieć znaczenie dla zachowania się tego materiału w tkankach biorcy. W szczególności może wpłynąć na jego biogodność, a przede wszystkim, na biofunkcjonalność wszczepu, poprzez zmianę jego reaktywność w tkankach. Podsumowując, sterylizacja radiacyjna jest skutecznym, efektywnym i wygodnym narzędziem w przygotowywaniu sztucznych materiałów implantacyjnych. Nie może być jednak stosowana automatycznie do każdego produktu tego typu, albowiem może wprowadzić w charakterystyce materiału zmiany, które wpływają na biogodność lub biofunkcjonalność wszczepów. Świadome prowadzenie procesu sterylizacji radiacyjnej, oparte na kontroli wpływu procesu na modyfikację biomateriału nie tylko pozwala uniknąć negatywnych skutków sterylizacji na losy wszczepu, ale w wielu wypadkach, może być istotnym elementem procesu otrzymywania materiału wszczepialnego o pożądanych właściwościach.

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. Pizzoferrato, 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. 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. 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. Conference of the European Society for Biomaterials, J Mater Science: Materials in medicine 5, (9&10), 1994;
14. G. Murray i współaut. Total hip replacement - NIH Consensus Statement 1994 12(5): 1 - 31
15. Lewandowska-Szumieł i I. Kałuska Zastosowanie techniki radiacyjnej do otrzymywania i modyfikacji biopolimerów. Praca pogładowa, Polimery w medycynie 25(1-2), 1995, 57-67.
16. Li, J.D. Chang, E.G. Barrena, B.D. Furman, T.M. Wright, E. Salvati, Nonconsolidated polyethylene particles and oxidation in Charnley acetabular cups, Clin Orthop & Rel Res, (319):

IV Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków
54-63, 1995;

- 17.P. Collier, D. K. Sperling, J.H. Currier, L.C. Sutula, K.A. Aum, M.B. Mayor Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the knee. J Arthroplasty, 11(4): 377-89, 1996
- 18.Lewandowska-Szumieł, Z. Zimek, D. Kudelska, M. Mazur, Ocena wpływu sterylizacji radiacyjnej na toksyczność wybranych materiałów implantacyjnych, Polimery XLII (3): 195-199, 1997

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

Płytki do zespożeń 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 rekrytalizowane; 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 wchodzi 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 rekrytalizowane - 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 się tkanki własnej; aby dobrze spełniały swą funkcję nie powinny hamować procesu odtwarzania się prawidłowej tkanki biorcy, przez którą zostają ostatecznie zastąpione	kwasi poli(mlekowy) PLA, kwasi poli(glikolowy) (PGA), niektóre sole wapnia (siarczany i fosforany)

BIOINŻYNIERIA RADIACYJNA



PL9702410

Janusz M. Rosiak

*Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej
Politechnika Łódzka*

1. WPROWADZENIE

Określenie „biomateriał” obejmuje wszystkie rodzaje materiałów i wyrobów przeznaczonych do funkcjonowania w kontakcie z żywą tkanką i/lub płynami ustrojowymi. Mogą to być materiały i urządzenia stosowane zewnętrznie bądź wszczepiane do organizmu, jak również przeznaczone do chwilowego nawet kontaktu z składnikami żywego ustroju. Zgodnie z taką definicją za biomateriał uważać należy zarówno strzykawki jednorazowego użytku, plastry czy śruby do zespożeń kości, jak i sztuczne organy czy też systemy służące do kontrolowanego uwalniania leków. Niezależnie od ich rodzaju, składu i budowy biomateriały muszą wykazywać biofunkcjonalność i biokompatybilność, czyli winny wypełniać założone przy ich projektowaniu funkcje w kontakcie z żywym organizmem oraz nie powodować niepożądanych reakcji tego organizmu. Szczegółowe wymagania odnośnie biofunkcjonalności i biokompatybilności są różne w zależności od rodzaju i charakteru biomateriału, np. zupełnie inne są wymagania dotyczące igły jednorazowego użytku czy śruby stosowanej do zespożeń kości, choć obydwa te biomateriały wykonane mogą być z takiego samego materiału.

Jako składniki implantów i urządzeń medycznych, jak również aparatury diagnostycznej i terapeutycznej, stosowane są różne materiały. Najczęściej są to: metale, ceramika, węgiel, naturalne tkanki, polimery naturalne i syntetyczne - te ostatnie stanowią najszerszą i najbardziej zróżnicowaną grupę biomateriałów. Materiały polimerowe stosowane są w różnych formach jako: włókna, rurki, proszki, pręty, porowate ciała stałe, zawiesiny w cieczach, żele, etc.

W Tabeli 1 podano rodzaje tworzyw polimerowych stosowanych w USA do celów medyczno-farmaceutycznych i ich ilości wykorzystane w jednym tylko roku.

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

Tabela 1. Rodzaje i ilości polimerów zastosowanych do celów medyczno-farmaceutycznych w USA w roku 1989 (źródło: High Performance Biomaterials, Ed. M. Szychter, Technomic Publ. Co., Lancaster, USA, 1991).

Rodzaj tworzywa polimerowego	Zużycie	Sterylizowane radiacyjnie**
	[tys. ton]	[tys. ton]
Polichlorek winylu	220	6
Polistyren	156	41
Polietylen (LDPE)	147	6
Polietylen (HDPE)	115	23
Polipropylen	80	24
Poliwęglany	28	6
Poliestry termoplastyczne	21	13
Akrylany	18	2
Silikony	12	*
Nylon	9	*
Kopolimer ABS	7	7
Poliuretany termoplastyczne	5	*
Inne	23	1
Ogółem	841	129

* brak danych ** dane za rok 1988

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 dalej 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);

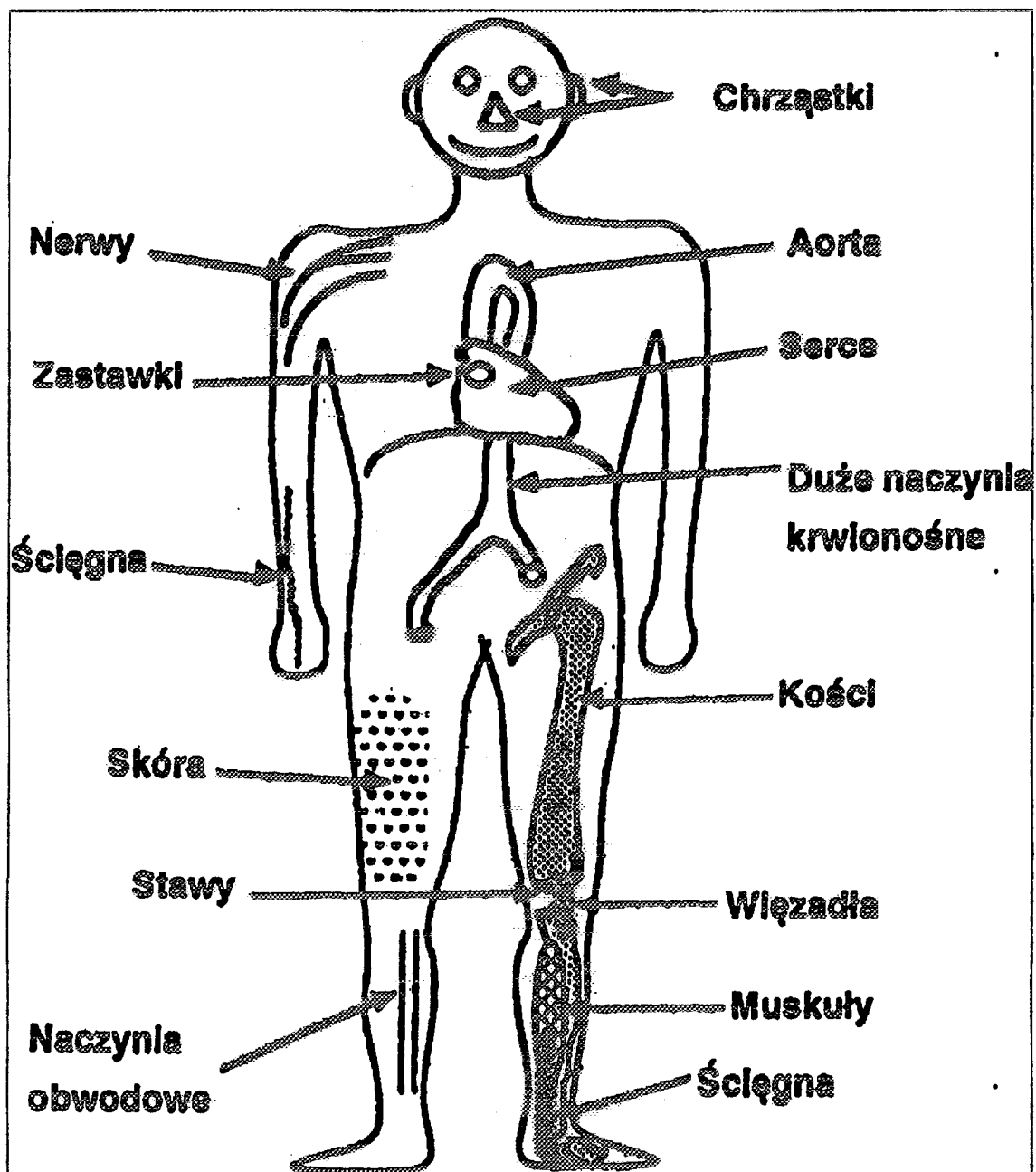
- możliwość prowadzenia reakcji w gotowych, handlowych opakowaniach, co można wykorzystać w procesie produkcji, łącząc np. proces tworzenia produktu z jego sterylizacją;
- możliwość inicjowania reakcji w szerokim zakresie temperatur, bez konieczności doprowadzenia ciepła do układu reakcyjnego;
- możliwość 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 podkreślić, że promieniowanie jonizujące stosowane do inicjowania procesów radiacyjnych nie powoduje powstania zjawiska wtórnej promieniotwórczości, tak, że napromieniany 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 niewielkie ich rozmiary, stosunkowo małe wielkości dawek niezbędnych dla uzyskania pożądanych efektów oraz bardzo wysoki stosunek ceny sprzedaży do kosztów produkcji. Nowoczesne biomateriały uzyskują bardzo wysokie ceny a zapotrzebowanie na nie jest coraz większe. Wartość sprzedaży na rynku amerykańskim (USA) biomateriałów przeznaczonych tylko do leczenia ran przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wartość sprzedaży biomateriałów do leczenia ran (w milionach dolarów US)

Typ produktu	1985	1987	1990	1995(szacunek)
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, soczewki wewnątrzgałkowe) oraz substytuty tkanek miękkich (np. naczynia krwionośne, ścięgna, skóra) (Rys. 1).

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

1. biofunkcjonalność - wypełnianie zaplanowanej funkcji *in vivo* przez zakładany czas (sekundy, godziny, tygodnie, lata);
2. biokompatybilność - nie wywoływanie niepożądanych reakcji w organizmie biorcy, takich jak np. skrzepy, obumieranie tkanek, powstawanie mutacji, etc.
3. właściwości fizyczne (elastyczność, wytrzymałość, odporność na biodegradację, etc);
4. łatwość wytwarzania, oczyszczania i sterylizacji.

Tabela 3. Rodzaje testów wymaganych przed użyciem polimerów do celów medycznych
(źródło: Williams J.L., 1988, „TPE Technology Unfolds a New Biomedical Market Frontier” *Elastomeric*, 120(1), p.35).

Rodzaj testów	Cel badań (ocena przydatności)
Biodegradacja	Ocena trwałości <i>in vivo</i>
Krwiokompatybilność	Brak niepożądanych reakcji <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>
Rakotwórczość	Wykazanie braku czynników kancerogennych
Cytotoksyczność	Ocena przeżywalności komórek w kontakcie z ekstraktem
Zmiany po sterylizacji	Wykazanie braku pozostałości toksycznych i gorączkotwórczych
Zawartość metali ciężkich	Zgodność z wymaganiami Farmakopei
Toksyczność długookresowa	Ocena zmian po długotrwałym kontakcie z organizmem
Kompatybilność z tkankami	Ocena zmian patologicznych w tkankach

Wszystkie materiały polimerowe, które mają być stosowane do celów medycznych, winny przejść odpowiednie testy aby mogły być zakwalifikowane jako materiały o czystości medycznej. Testy takie są na ogół nieznane lub nie wykonywane przez producentów zwykłych tworzyw polimerowych - zatem użycie dostępnych w obrocie handlowym polimerów do celów medycznych winno być poprzedzone odpowiednimi badaniami (Tabela 3).

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 i wymagania podane w Tabeli 3, lecz również takie ich właściwości jak charakterystyka powierzchni, początkowa adsorpcja międzyfazowa i długotrwała równowaga procesów adsorpcji-desorpcji (Tabela 4).

Tabela 4. Oddziaływania 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 implantów polimerowych należą silikon (zwłaszcza Medical Grade Silastic produkowany przez Dow-Corning) oraz politereftalan etylenu, stosowany w postaci włókien, znany pod nazwą Dacron (Du Pont). Istotną wadą tych biomateriałów polimerowych jest to, że mogą one zawierać pewne ilości ekstrahowalnych przez płyny ustrojowe substancji toksycznych lub, że substancje takie mogą się tworzyć podczas długotrwałego oddziaływania z żywym organizmem (Tabela 5).

Tabela 5. 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 6, 7, 8).

Tabela 6. Substancje unieruchamiane w biomateriałach

- Enzymy
- Przeciwciała
- Antygeny
- Czynniki antytrombogenne
- Antybiotyki
- Czynniki antybakteryjne
- Leki antynowotworowe
- Hormony
- Żywe komórki

Tabela 7. Funkcje polimerowych systemów bioaktywnych

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

Tabela 8. Biomedyczne zastosowania unieruchomionych enzymów

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

Połączenie pomiędzy bioaktywną cząsteczką a podłożem polimerowym może mieć charakter wiązania chemicznego lub polegać na fizycznym unieruchomieniu aktywnej cząsteczki wewnątrz sieci polimeru.

Tabela 9. Czynniki wpływające na trwałość unieruchomienia

Składnik/cecha	Kierunek zmian	Trwałość
Biokomponent		
masa cząsteczkowa	wzrost	zwiększenie
stężenie	wzrost	zmniejszenie
rozpuszczalność	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

W przypadku układów, które mają być wielokrotnie stosowane, pułapkowane (immobilizowane) cząsteczki, np. enzymy, nie powinny wydostawać się z matrycy, natomiast powinna ona umożliwiać dyfuzję do nich czynników reagujących. W przypadku systemów zawierających leki (Drugs Delivery Systems - DDS) matryca polimerowa winna umożliwiać wydelfundowanie (lub uwolnienie - w przypadku biodegradacji) leku do otaczającego środowiska. Na trwałość unieruchomienia (lub szybkość uwalniania) można wpływać poprzez manipulacje cechami biokomponentów i polimerów tworzących matryce oraz za pomocą zmian warunków prowadzenia procesu (Tabela 9).

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 monomerów i polimerów. Bardziej szczegółowo zagadnienia te zostały przedstawione w cyklu publikacji w czasopiśmie *Polimery w Medycynie* (J. Rosiak i współpr., „Materiały polimerowe do celów biomedycznych”; część I i II, 1987, v.17, 5-36; część III i IV, 1989, v. 19, 69-106; część V, 1994, v.24, 45-55).

Tabela 10. 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 trwałość 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 10).

3. HYDROŻELE

Spośród wielu materiałów stosowanych w kontakcie z żywym ustrojem coraz szersze zastosowanie znajdują hydrożele. Wykazują one na ogół dobrą biogodność 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.

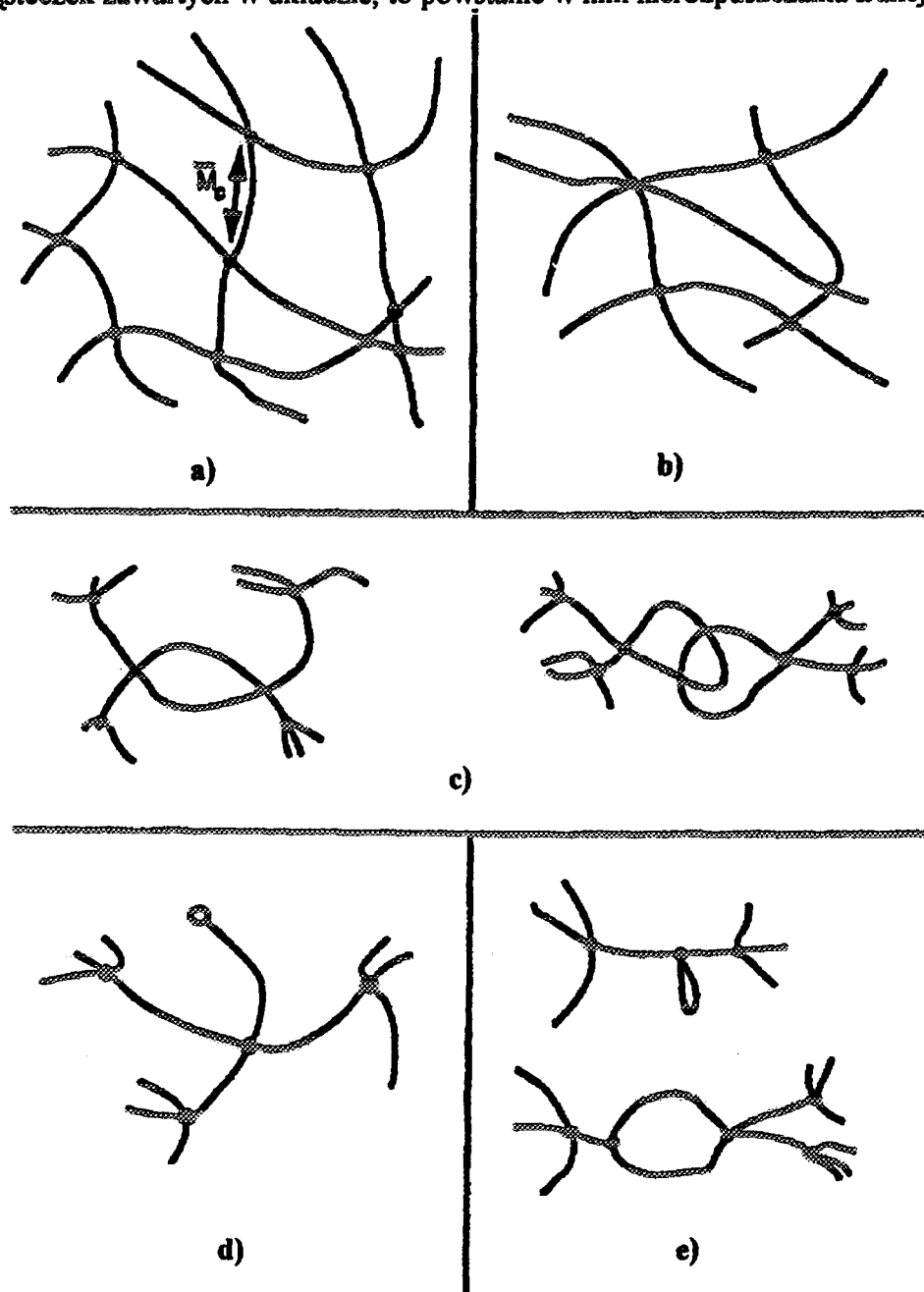
Zdolność wchłaniania płynów, bez trwałej utraty kształtu i właściwości mechanicznych, jest bardzo istotną cechą hydrożeli spotykaną również w wielu organach naturalnych takich jak np: mięśnie, ścięgna, chrząstki, jelita. Sorpcja wody przez hydrożele spowodowana jest ich hydratacją, co związane jest z obecnością w polimerach takich grup chemicznych jak np. -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH-, -SO₃H 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.

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, znajdują 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 makrocząstek zawartych w układzie, to powstanie w nim nierozpuszczalna frakcja - żel.



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".

Proces ten opisuje zależność:

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

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,

$4,8 \times 10^6$ - współczynnik liczbowy 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 małowcząsteczkowe 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 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 czasie 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 pojedynczy łańcuch polimeru utworzony zostanie przez łączenie różnych merów (kopolimer). Hydrożel o cechach mieszanych może zostać również utworzony przez napromieniowanie układu zawierającego różne 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 hydrofilowość 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, przeciwciała 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 „The Use of Radiation Processing to Prepare Biomaterials for Applications in Industry and Medicine”, koordynowanego przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu, w kilku wiodących w tym zakresie 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, można tu wydzielić cztery główne kierunki badawcze, 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. hydrożele, systemy do uwalniania leków
- 2. funkcjonalne biomateriały na bazie polimerów naturalnych
- 3. powierzchnie, membrany i polimery "inteligentne"
- 4. immobilizacja, enkapsulacja

4.1. Systemy hydrożelowe

Wytwarzanie hydrożeli przez radiacyjne sieciowanie polimerów rozpuszczonych w wodzie jest procesem ekologicznie przyjaznym, nie powodującym powstania zagrożeń dla człowieka i jego środowiska naturalnego. Może być łatwo wykonywane w skali przemysłowej. Ponadto,

metoda to pozwala uzyskać sterylny produkt. Hydrozele mogą być również wytwarzane przez radiacyjną polimeryzację i sieciowanie odpowiednich monomerów i ich mieszanin. Sposób ten wymaga jednakże starannej kontroli warunków prowadzenia procesu, np. usunięcia 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).

Hydrozele syntetyzowane za pomocą promieniowania jonizującego wykazują dobrą biokompatybilność i są bardzo atrakcyjnym 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 sygnałów organizmu kontrolują dostarczanie leków (ilość i szybkość).

Przykłady konkretnych technologii oraz zastosowań praktycznych hydrożeli, opracowanych przez Zespół kierowany przez autora artykułu, przedstawione są w dalszej 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 kierunków zastosowań, rokujących nadzieję na opracowanie nowych sposobów leczenia, są próby zastępowania mazi stawowej (synovial fluid), która uległa degeneracji w wyniku stanów zapalnych stawów lub innych czynników, przez roztwory polimerów. Podstawowym polisacharydem stosowanym w tego typu pracach jest zwykle kwas hialuronowy, 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 wspomagających sieciowanie aby utworzyć wewnętrznie usieciowanie kłęбки kwasu hialuronowego
- ocena zmian właściwości biomateriału pod wpływem rodników OH, w celu oszacowania trwałości poprawy stanu stawów uzyskiwanej w wyniku implantacji roztworów zmodyfikowanego kwasu hialuronowego.

Trwałe mikrozele kwasu hialuronowego 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 polepszone właściwości wiskoelastyczne oraz zawierają około 10 razy większą ilość wody związanej niż wyjściowy kwas hialuronowy.

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 obróbce 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 (filtry) zawierające te membrany zostały już wprowadzone na rynek. Różniary porów w membranach mogą być stosunkowo łatwo kontrolowane, lecz ich bardziej wyrafinowane, praktyczne zastosowania biomedyczne zależą od wyników dalszej modyfikacji m.in. za pomocą szczepienia.

4.3.2. Biokompatybilne pokrycia powierzchni

Stwierdzono, że powierzchnię protez naczyniowych można pokrywać fluorowęglanami za pomocą wyładowań plazmowych (Plasma Gas Discharge - PGD), 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 ogranicza możliwość osadzania się 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 s) wyładowania elektrycznego w atmosferze gazu obojętnego (argonu lub helu). Właściwości takich powierzchni zależą od ilości i rodzaju polarnego składnika użytego do modyfikacji. Może on powodować:

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

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 organizmie pacjenta przez kilka miesięcy, w ilości zależnej od warunków zewnętrznych.

4.4. Radiacyjna immobilizacja czynników bioaktywnych

Promieniowanie jonizujące (gamma i strumień 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

Przeciwciała towarzyszące niektórym chorobom tropikalnym (malaria, gruźlica, etc.) mogą zostać unieruchomione w radiacyjnie wytworzonych żelach, pokrywających powierzchnię płytek mikroskopowych. Badanie diagnostyczne może być wtedy wykonane nawet w warunkach „polowych”, poprzez kontakt kropli krwi pacjenta z odpowiednią powierzchnią.

Stosując inną technikę, wyładowania plazmowe, powierzchnie płytek mogą być pokryte związkami fluorowęglowymi, tak dobranymi aby na powierzchni osadzały się preferencyjnie albumina i immunoglobulina IgG. Na takich powierzchniach przeprowadza się następnie immobilizację odpowiednich przeciwciał, przez co zwiększa się czułość zestawów 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 lokalnej terapii antynowotworowej (rak macicy).

5. HYDROŻELOWE MATERIAŁY BIOMEDYCZNE

Kierowany przez autora Zespół opracował szereg oryginalnych technologii radiacyjnych wytwarzania nowych biomateriałów hydrożelowych. Poniżej przedstawiono krótkie omówienie trzech takich produktów.

5.1. Opatrunek hydrożelowy

W literaturze naukowej funkcjonuje pojęcie "idealnego" opatrunku, który ze względu na specyfikę leczenia różnych rodzajów ran, powinien spełniać szereg, czasami przeciwstawnych, warunków. Choć nie ma w tym względzie pełnej zgodności poglądów, na ogół uważa się, że opatrunek taki powinien wchłaniać płyny ustrojowe, stanowić barierę dla bakterii, dobrze przylegać do rany i zdrowej skóry lecz nie przylepiać się, być wytrzymały a równocześnie miękki i przyjmować kształt ciała, być przezroczysty, umożliwiać dostęp tlenu do rany,

hamować utratę wody przez organizm, powinien być sterylny, łatwy w przechowywaniu, trwały, dostępny i względnie tani.

Począwszy od odkrycia dokonanego przez Wintera (Winter G.D., 1962, *Nature*, 193, 293-294), że procesy epitalizacji ulegają znacznemu przyspieszeniu jeżeli rana pokryta jest opatrunkiem utrzymującym wilgoć, ten typ terapii jest coraz powszechniej stosowany w rutynowej praktyce lekarskiej. I generację takich opatrunków stanowiły nieprzepuszczalne dla wilgoci (lub w małym stopniu przepuszczalne) filmy polimerowe wykonane z polietylenu polipropylenu, poliestru lub polichlorku winylu. Ich stosowanie doprowadzało do szybkiego gromadzenia się płynów ustrojowych na powierzchni rany i powodowanych przez to komplikacji w procesie leczenia. Do dziś można spotkać w obrocie handlowym takie opatrunki (np. Strech'n Seal®) - zalecane są jednak wyłącznie do czasowego pokrycia rany, przed dokonaniem oględzin przez wykwalifikowany personel medyczny. W połowie lat siedemdziesiątych pojawiła się na rynku II generacja opatrunków, wykonanych z medycznie czystego poliuretanu lub tzw. hydrokoloidów. W latach osiemdziesiątych opatrunki takie, w postaci filmów poliuretanowych, o nazwach handlowych takich jak: OpSite®, Tegaderm®, Bioclusive®, MP 2080®, Uniflex®, Opraflex®, Ensure-It®, Thin Film Wound Dressing®, czy Blister Film® stały się powszechnie znane i zaakceptowane do leczenia zwłaszcza chronicznych ran. Opatrunki takie zaopatrzone dodatkowo w samoprzylepną taśmę, do dzisiaj znajdują się w obrocie handlowym. Główna ich wada polega na tym, że przylepiają się one do nowoutworzonej tkanki skórnej, i podczas zmiany opatrunku, mogą ją uszkadzać. Opatrunki hydrokoloidalne, sprzedawane pod nazwami Duoderm®, Granulflex®, Comfeel®, Biofilm®, Dermiflex® czy Ulcer Dressing®, składają się z samoprzylepnej masy, zawierającej poliizobutylen, w którym zdyspergowane są granulki żelatyny, pektyny, karboksymetylocelulozy lub chitozanu. W kontakcie z wydzieliną z rany granulki te absorbują ją, pęcznieją i tworzą nieprzezroczystą, półpłynną żółto-brązową pastę, która może po kilku godzinach wyciekać na zewnątrz. Ta pasta hydrokoloidowa nie ma dodatkowego działania leczniczego, ponieważ stopień przyspieszenia narastania nowych komórek skóry (epitalizacja) jest taki sam, jak w przypadku opatrunków I generacji, które gromadziły wydzieliny z ran (Madden M.R., et al, 1988, *J. Trauma*, 28: 1091).

Do III generacji materiałów opatrunkowych, według najnowszych opracowań (High Performance Biomaterials, Ed. M. Szycher, Technomic Pub. AG, USA, 1991) zaliczane są hydrofilowe filmy poliuretanowe, takie jak: Omiderm®, Primamed®, Transigen® oraz

hydrożele, jak np. Cutinova®, Elasto-gel®, Spenco 2nd Skin®, Vigilon® czy też polski opatrunek hydrożelowy (Aqua-Gel®, Kik-Gel®, HDR®), produkowany wg. opracowanej przez nas metody. Opatrunki zaliczane do tej najnowocześniejszej kategorii zapewniają utrzymanie rany w stanie „mokrym”, lecz zapobiegają gromadzeniu się wysięków z rany, a równocześnie pozwalają na tworzenie się na ranie cienkiej warstwy własnych protein pacjenta (w tym czynników wzrostu), co uważane jest za główną przyczynę obserwowanego przyspieszonego gojenia.

Dla kompletności tego krótkiego przeglądu należy tu wspomnieć o innych rodzajach opatrunków takich jak konwencjonalne gazy i bandaże, czy też opatrunki „biologiczne”, takie jak oczyszczony amnion, placenta (błony płodowe), spreparowana świńska skóra, bądź gąbki z żelatyny czy kolagenu, oraz filmy wykonane z kwasu hialuronowego czy też celulozy produkowanej przez bakterie. Opatrunki takie jak np. E-Z Derm®, Biobrane®, Spongosan®, czy też produkowany w Polsce, przez Wojewódzką Stację Krwiodawstwa w Katowicach, Choriospon®, mają ograniczone zastosowanie z uwagi na ich niektóre cechy (wywoływanie odczynów antygenowych, zwiększanie możliwości wtórnego zakażenia, wysokie ceny) i generalnie wypierane są z rynku przez wyroby syntetyczne i ew. kompozytowe.

Opracowana przez nas technologia produkcji opatrunków hydrożelowych została opatentowana m.in. w USA-nr patentu-4 871 490, Wielkiej Brytanii-nr patentu-2 200 643, Niemczech-nr patentu-3 744 289, i oczywiście w Polsce-nr patentu-151 581.

Pierwszy etap tej technologii polega na rozpuszczaniu w wodzie składników opatrunku. Mogą nimi być polimery syntetyczne i naturalne takie jak: poliwinylpirolidon (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 płyty, szczelnym ich zamknięciu 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 miejsca 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 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-proof);
2. jest pro-ekologiczna (nie ma produktów ubocznych w postaci odpadów, ścieków, wycieków, itp.);
3. wszystkie używane substancje chemiczne, w każdym etapie technologii są całkowicie bezpieczne (i "przyjazne") dla człowieka;
4. nie wymaga specjalnych, wyjątkowych pomieszczeń, choć umożliwia otrzymanie sterylnego produktu;
5. może być realizowana w formie procesu ciągłego (linia produkcyjna składająca się z maszyn 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 wyrobów do celów biomedycznych.

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

1. likwiduje ból, co 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 przepuszczalny 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 beżbolesną 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 wysięki i toksyny bakteryjne;
8. jest nieantygeny i niealergizujący;
9. jest przezroczysty, 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 poliwinylpirolidonu);
- b) system terapeutyczny do uwalniania leków;
- 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 wg. tej technologii, z zezwoleniem Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej, od roku 1991, przez kilku niezależnych producentów, i dostępne na rynku pod różnymi nazwami handlowymi "HDR", "AQUA-GEL", "AQUA GEL", "HYDROPACK". W roku 1996 sprzedano ponad 500 tys. sztuk tych opatrunków. Rozpoczęto również eksport do sąsiednich krajów, głównie przez największego ich producenta, 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 trudno gojących 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, matrycy do hodowli komórek i tkanek *in vitro* oraz enkapsulacji żywych komórek w celu wytworzenia hybrydowych, sztucznych organów.

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 oksytocyny 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 nią chirurgiczną, wytwarzana jest za pomocą techniki radiacyjnej.

Hydrofilowy polimer, poliwinylpirolidon, 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 dodatkowy 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 z faz "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 stuprocentowa, 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.

5.3. Sztuczne organy

Sztuczne organy typu hybrydowego przyciągają uwagę wielu naukowców na całym świecie, ponieważ mogłyby one zastąpić w organizmie, w przypadku całkowitego uszkodzenia, takie narządy jak np. trzustka czy wątroba. Hybrydowa sztuczna trzustka złożona jest z żywych komórek produkujących insulinę, które mogą być pobrane od odpowiednich zwierząt (świnia), tzw. wysepek Langerhansa, oraz otaczającej je membrany, chroniącej te żywe komórki przed zniszczeniem przez układ immunologiczny biorcy. Hydrożelowa membrana powinna być przepuszczalna dla tlenu, glukozy i insuliny, lecz praktycznie nieprzepuszczalna dla składników systemu immunologicznego, np. immunoglobulin. Taka membrana hydrożelowa wykazująca biokompatybilność z otaczającym ją środowiskiem, i nie ulegająca biodegradacji ani otorbieniu przez tkanki, umożliwiłaby wypełnienie funkcji bioreaktora czyli produkcję insuliny przez wysepki Langerhansa, w ilości zależnej od poziomu glukozy.

Jak wykazują prace prowadzone w różnych laboratoriach najbardziej przydatnym do wytwarzania takich membran, wydaje się poli(alkohol winylowy) (PVA). Pod wpływem promieniowania jonizującego w roztworach wodnych tego polimeru 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 immunoglobulin 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 opatrunków 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.

Podziękowania: Niniejszą pracę przygotowano w ramach grantu KBN 4 P05E 061 10.

Przydatne pozycje literaturowe:

1. J.M.Rosiak, P.Ulański, L.A.Pajewski, F.Yoshii, K.Makuuchi: Radiation Formation of Hydrogels for Biomedical Purposes, *Radiat.Phys.Chem.*, **46**(2), 161-168, 1995.
2. F.Yoshii, K.Makuuchi, D.Darwis, T.Iriawan, M.T.Razzak, J.M.Rosiak: Heat Resistance Poly(vinyl alcohol) Hydrogel, *Radiat. Phys. Chem.*, **46**(2), 169-174, 1995.
3. J.M.Rosiak, P.Ulanski, A.Rzeznicki: Hydrogels for Biomedical Purposes, *Nucl.Instr. and Meth.*, B **105**, 335-339, 1995.
4. S.Baccaro, L.A.Pajewski, G.Scoccia, R.Volpe, J.M.Rosiak: Mechanical Properties of Polyvinylpyrrolidone Hydrogels Undergoing Radiation, *Nucl. Instr. and Meth.*, B **105**, 100-102, 1995.
5. 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.
6. **High Performance Biomaterials**, Ed. M.Szychter, Technomic Publ. Co., Lancaster, USA, 1991.
7. J.M.Rosiak: Radiacyjne Tworzenie Hydrożeli, *Zesz. Nauk. PŁ*, Nr 628, 1991

8. **Problemy Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej**, Red. M.Nałęcz, Wyd. Kom. Łącz., Warszawa, 1990, tom I-V.
9. F.H.Silver and Ch.Doillon: **Biocompatibility. Interactions of Biological and Implantable Materials**. VCH Publ., Inc., New York, 1989.
10. **Biomedical Materials and Devices**, Eds. J.S.Hanker, B.L.Giammara, Mat. Res. Soc., Pittsburg, Pennsylvania, 1989.
11. **Radiation Technology for Immobilization of Bioactive Materials**, IAEA, Vienna, 1988, IAEA-TECDOC-486.
12. **Hydrogels in Medicine and Pharmacy**, Ed. N.A.Peppas, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, vol. I 1986, vol. II and III, 1987
13. Z.P.Zagórski: **Sterylizacja Radiacyjna**, PZWL, Warszawa, 1981

Zespół Chemii Radiacyjnej Stosowanej MITR i Grupa Biomateriałów udziela konsultacji i podejmuje badania w zakresie:

- wpływu promieniowania jonizującego na polimery
- wytwarzania biomateriałów, enkapsulacji komórek, matryc do hodowli tkanek, systemów do uwalniania leków, hydrożeli (bioinżynieria radiacyjna)
- sterylizacji radiacyjnej
- fizyko-chemii roztworów polimerów i sieci polimerowych

Kontakt: Prof. dr hab. Janusz M. Rosiak

Instytut Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej

Wróblewskiego 15, 93-590 Łódź

tel: -42-31 31 96 i -42-31 31 84; fax: -42-36 02 46;

email: rosiakjm@mitr.p.lodz.pl.

POLIPROPYLEN MODYFIKOWANY ODPORNY RADIACYJNIE

Jerzy BOJARSKI, Zbigniew ZIMEK



PL9702411

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

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 uzyskano poprzez wprowadzenie na szeroką skalę 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.

Materiały polimerowe stosowane do produkcji sprzętu medycznego sterylizowanego radiacyjnie muszą wykazywać odpowiednią odporność radiacyjną, zabezpieczającą przed zmianami fizycznymi, m.in. obniżeniem właściwości wytrzymałościowych oraz chemicznymi - tworzeniem się szkodliwych małocząsteczkowych związków chemicznych mających wpływ na jakość medyczną wyrobu.

Polipropylen (PP), znany w kraju pod nazwą handlową Malen P J601 (tzw. medyczny), produkt Petrochemii S.A. Płock, stosowany jest do produkcji sprzętu medycznego, w tym w dużych ilościach do wytwarzania strzykawek jednorazowego użytku. Polipropylen ten i inne homopolimery PP nie są odporne radiacyjnie. Pod wpływem działania wiązki szybkich elektronów w czasie sterylizacji zachodzi proces radiolizy, tj. powstają rodniki wskutek oderwania (wybicia) elektronu w najłabszym miejscu łańcucha polimeru. W przypadku polipropylenu w wyniku tego procesu następuje pękanie łańcucha (degradacja) oraz tworzenie się małocząsteczkowych związków chemicznych zdolnych do migracji do wody i innych układów ciekłych.

Schemat procesu tworzenia się rodników pokazano na rys. 1.

Początkowo powstają rodniki alkilowe i alilowe, a następnie pod wpływem tlenu z powietrza rodniki nadtlenkowe. Rodniki te jako trwałe umiejscowione są w fazie krystalicznej i jako nietrwałe w fazie amorficznej (rys.2). Różnica między nimi polega jedynie na przebiegu procesu degradacji łańcuchów homopolimeru PP w czasie. Rodniki w fazie amorficznej działają w krótkim czasie, w fazie krystalicznej w czasie kilku miesięcy magazynowania wyrobów medycznych. Kontrolę rodników, ich stężeń w zależności od dawki wiązki szybkich elektronów, zmian w czasie ich trwania umożliwiają oznaczenia metodą EPR (elektronowy rezonans paramagnetyczny). Diagramy tych oznaczeń dla polipropylenu przedstawiono na rys.3. Podjęte w IChTJ badania nad procesem radiolizy polipropylenu pozwoliły na opracowanie polipropylenu modyfikowanego PP-Mod odpornego radiacyjnie o jakości medycznej.

ODPORNOŚĆ RADIACYJNA PP-Mod

W pracach badawczych nad polipropylenem zwrócono uwagę na opisywane w literaturze zjawisko wewnętrznego efektu ochronnego pojawiającego się w czasie radiolizy w polimerach z różnymi dodatkami lub ich kompozycjach. Mechanizm działania ochronnego, zwłaszcza w mieszkankach polimerowych, nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Prawdopodobnie polega on na rezonansowym rozpraszaniu energii, przenoszeniu energii

wzbudzenia lub wychwytywaniu rodników powstających pod wpływem wiązki szybkich elektronów. Wadą dodatków opisywanych w literaturze, zwłaszcza patentowej, jest zwiększenie ich migracji do układów cieczy, co ma niekorzystny wpływ na jakość medyczną materiału polimerowego przeznaczonego do sterylizacji radiacyjnej. W naszych pracach zdecydowano się na mieszanki - kompozycje polimerowe. W wyniku tych prac ustalono następujący skład kompozycji polipropylenu modyfikowanego PP-Mod odpornego radiacyjnie o jakości medycznej (patent PL 169177 - IChTJ):

- polipropylen, Malen P J601,
- kopolimer poli (propylen-co-etylen), Malen P J330,
- kopolimer poli (etylen-co-octan winylu), Escorene UL00115.

Składnikiem podstawowym kompozycji PP-Mod jest homopolimer polipropylenu, Malen P J601 (tzw. medyczny). Stanowi on 80% zawartości kompozycji. Kopolimer poli (propylen-co-etylen), Malen P J330, jak wynika z oznaczeń metodą EPR (tabela 1), odznacza się zwiększoną odpornością i spełnia rolę wewnętrznego efektu ochronnego w tej kompozycji. Natomiast kopolimer poli (etylen-co-octan winylu), Escorene UL00115, jest polimerem odpornym na radiolizę poniżej 60 kGy i oprócz dodatkowego efektu ochronnego umożliwia równomierne rozprowadzenie składników w kompozycji (proces dyspergowania).

Ocenę odporności radiacyjnej PP-Mod w porównaniu do polipropylenu - Malen P J601 i kopolimeru poli (propylen-co-etylen) - Malen P J330 przeprowadzono na podstawie badań metodą EPR oraz oznaczeń wskaźnika szybkości płynięcia - MFR.

BADANIA METODĄ EPR

Tabela 1 przedstawia stężenia rodników alkilowych i nadtlenkowych w PP i w jego odmianach w zakresie dawek promieniowania 20-40 kGy (zakres dawek stosowanych do sterylizacji radiacyjnej sprzętu medycznego). Rodniki alkilowe wykazują określoną trwałość w temperaturze pokojowej, co pozwala na określenie ich stężenia, a następnie - stężenia rodników nadtlenkowych powstających w reakcjach z tlenem.

TABELA 1. STĘŻENIA RODNIKÓW ALKILOWYCH I NADTLENKOWYCH W PP I JEGO ODMIANACH

Dawka w kGy	Stężenie rodników, spin / g x 10 ⁸					
	PP J601		kopolimer J330		PP Mod	
	alkilowe	nadtlenkowe	alkilowe	nadtlenkowe	alkilowe	nadtlenkowe
20	32,7	12,6	22,8	6,0	12,5	6,48
29	36,7	17,0	27,3	7,8	16,3	7,91
40	38,9	18,5	29,7	7,8	18,2	9,12

Na podstawie danych z tabeli można stwierdzić, że po napromienieniu największe stężenie rodników alkilowych oraz nadtlenkowych występuje w homopolimerze propylenu PP J601. Może to świadczyć o jego mniejszej odporności radiacyjnej (większej podatności na

degradację) w porównaniu z pozostałymi badanymi przez nas polimerami. Natomiast w kopolimerze J330 wartości stężeń rodników alkilowych i nadtlenkowych były znacznie mniejsze niż w homopolimerze PP J601.

Interesujące są wyniki badań metodą EPR modyfikowanego polipropylenu - PP Mod. Stężenie rodników alkilowych w PP Mod w porównaniu z PP J601 jest niemal trzykrotnie, a nadtlenkowych dwukrotnie mniejsze, co świadczy o zwiększonej odporności radiacyjnej dzięki przeprowadzonej modyfikacji. O zwiększonej odporności radiacyjnej PP Mod świadczą także bardzo podobne jak w kopolimerze J330 wartości stężeń rodników nadtlenkowych. Rodniki te mają decydujące znaczenie w procesie degradacji łańcuchów polimerowych. W PP czas życia rodników nadtlenkowych jest wielokrotnie dłuższy w porównaniu z czasem życia rodników alkilowych.

OZNACZENIA MFR

W tabeli 2 podano wartości wskaźników szybkości płynięcia - MFR, przed i po napromienianiu dla Malenów P J601, J330 i PP-Mod. Degradacja łańcuchów tych polimerów w czasie radiolizy wpływa na zmianę ich ciężarów cząsteczkowych i pośrednio na lepkości w stanie stopionym określanych, m.in. oznaczeniami MFR. Wyniki tych oznaczeń pozwalają na jakościową ocenę odporności radiacyjnej tych polimerów w zastosowanych zakresach dawek napromieniania.

TABELA 2. WPLYW NAPROMIENIANIA WIĄZKĄ SZYBKICH ELEKTRONÓW NA WSKAŹNIKI SZYBKOŚCI PŁYNIĘCIA (MFR) RÓŻNYCH ODMIAN POLIPROPYLENU

MFR w g / 10 min				
Dawka, kGy	0	10	20	30
Rodzaj PP				
Malen P J601 ¹⁾	8,78	22,42	34,50	50,80
Malen P J330 ¹⁾	2,10	3,05	4,95	6,00
PP-Mod ¹⁾	7,52	13,30	22,44	27,50

Warunki oznaczania MFR: 1) 230°C/2,16 kg.

Największe zmiany MFR wykazuje Malen P J601. Po dawce 30 kGy nastąpił 5,8 - krotny wzrost MFR, co świadczy o znacznym stopniu degradacji tego polimeru, obniżeniu lepkości i malej odporności radiacyjnej. O wiele mniejsze zmiany występują w Malenie P J330 (2,8 - krotny) i PP-Mod (3,6 - krotny). Wyniki oznaczeń MFR świadczą o korzystnym wpływie wprowadzenia kopolimeru Malen P J330 w skład kompozycji PP-Mod i zwiększonej jej odporności radiacyjnej.

Zmiany fizykochemiczne PP-Mod, określane wzrostem MFR, po radiolizie dawką 30 kGy nie mają wpływu na właściwości wytrzymałościowe wyrobów medycznych. Świadczą o tym oznaczenia wytrzymałości przy ściskaniu korpusów strzykawek o pojemności 20 cm³ wykonane po sterylizacji radiacyjnej dawką 30 kGy w Zakładzie Materiałów Medycznych Instytutu Leków po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach. Przy odkształceniu 70% wszystkie korpusy nie pękały.

Kontrolowana zmiana MFR ma również znaczenie w technologii otrzymywania korzystnych właściwości przetwórczych. Polega ona na napromienianiu granulatu PP-Mod

określonymi dawkami i w wyniku radiolizy uzyskiwania polimeru o zwiększonym 2-3-krotnie MFR w porównaniu do MFR wyjściowego. Przygotowany w ten sposób PP-Mod stosowany jest m.in. w wtrysku wyrobów cienkościennych.

JAKOŚĆ MEDYCZNA PP-Mod

Zakład Materiałów Medycznych Instytutu Leków w Warszawie prowadzi badania i ocenę jakości medycznej materiałów i sprzętu medycznego. Badania te oparte są na wymaganiach i przepisach zawartych w farmakopejach europejskich i krajowych, normach i metodach własnych. Program tej oceny obejmuje badania biologiczne, toksykologiczne, chemiczne, morfologiczne, fizyczne i mechaniczne. Zakres badań kwalifikacyjnych Instytutu Leków podano w tabeli 3. Jak widać z tej tabeli zakres badań jest bardzo szeroki i obejmuje również badania fizyczne wyrobu, tj. strzykawki jednorazowego użytku. W sprzęcie medycznym sterylizowanym radiacyjnie ważne są oznaczenia migracji związków małowcząsteczkowych do układów modelowych wybranych cieczy, m.in. wody, wodnych roztworów alkoholu etylowego, heksanu, oleju sezamowego, płynu fizjologicznego i innych.

Pozytywne opinie Instytutu Leków oraz Akademii Medycznej w Warszawie zatwierdzone przez Komisję Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych były podstawą wydania przez MZiOS Świadectwa Dopuszczenia do Obrotu w Służbie Zdrowia strzykawek jednorazowego użytku wykonanych z PP-Mod i sterylizowanych radiacyjnie wiązką szybkich elektronów.

PODSUMOWANIE

Badania nad radiolizą polipropylenu pozwoliły na opracowanie kompozycji odpornej radiacyjnie o jakości medycznej PP-Mod. Do modyfikacji homopolimeru Malen P J601 użyto składników polimerowych, które wprowadziły i zapewniły kompozycji powstanie efektu ochronnego przed promieniowaniem jonizacyjnym i jednocześnie zachowanie wymagań jakości medycznej. O odporności radiacyjnej tego materiału świadczą badania metodą EPR i MFR oraz badania kwalifikacyjne Instytutu Leków.

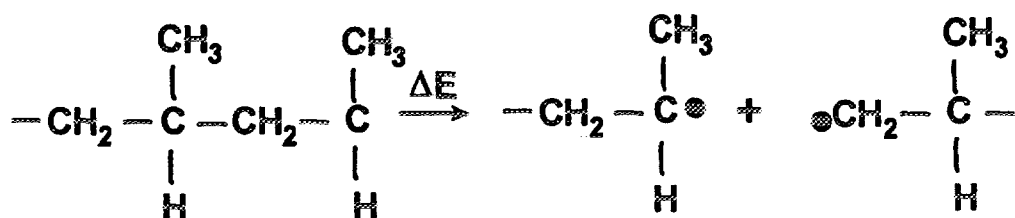
PP-Mod stosowany jest do produkcji strzykawek jednorazowego użytku. Na podstawie porozumienia z PZ „TiMED” w latach 1995/96 wykonano w IChTJ 3 tony granulatu PP-Mod.

Pracę wykonano w ramach projektu celowego nr 7 7480 93/C/1512 dofinansowanego przez Komitet Badań Naukowych w latach 1993-95.

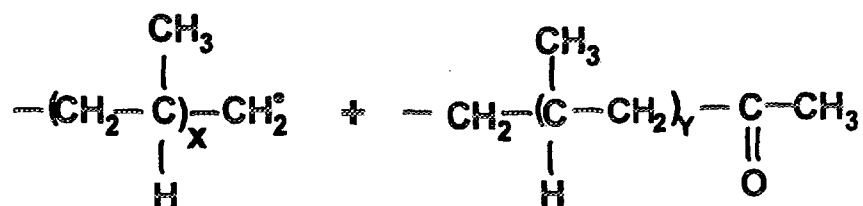
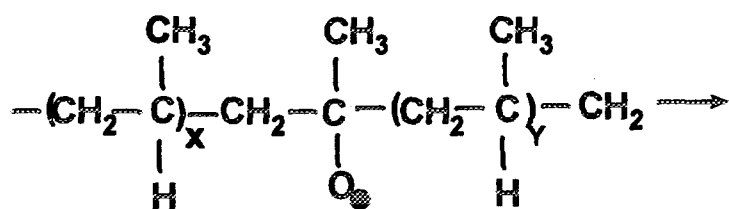
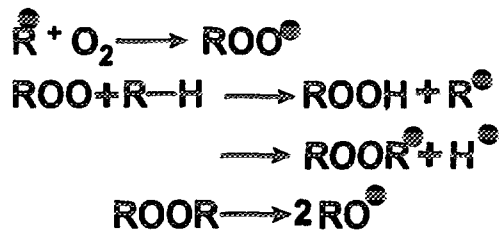
Rys.1 SCHEMAT RADIOLIZY POLIPROPYLENU

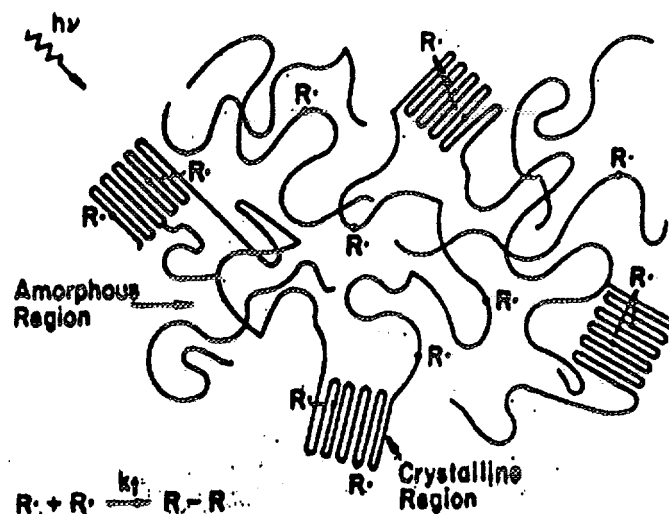


Rodniki pierwotne: alkilowe, alilowe

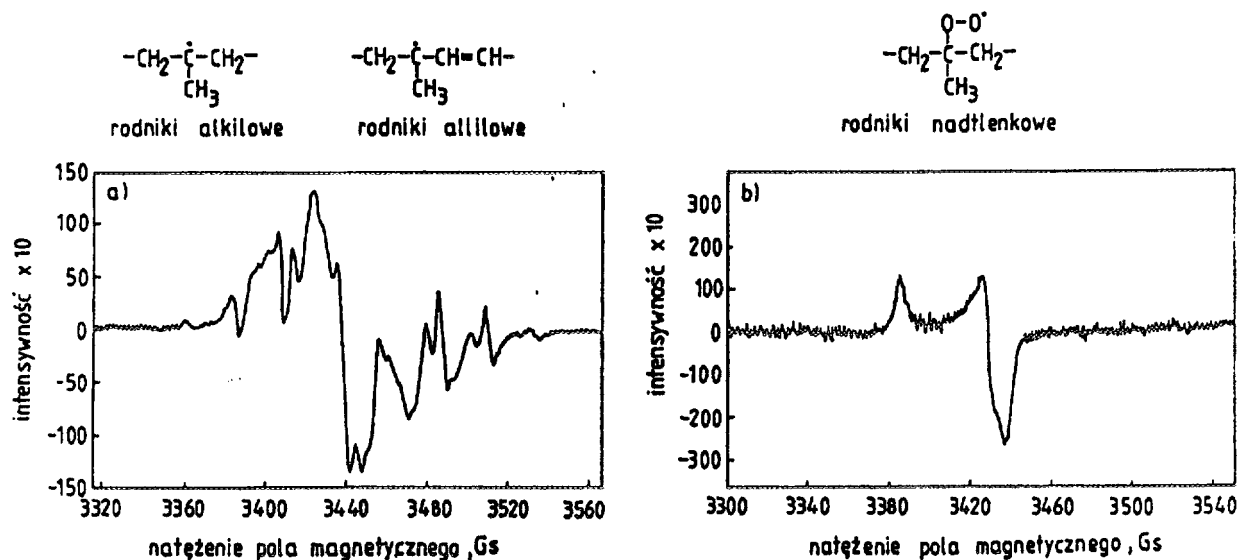


II. Rodniki nadtlenkowe.





Rys.2. Schemat rodników $R\cdot$ powstałych w fazie amorficznej i krystalicznej napromienianego polipropylenu.



Rys. 3. Widma EPR homopolimeru propylenu (PP J601) napromienionego wiązką szybkich elektronów (dawka 25 kGy) w temperaturze otoczenia w warunkach dostępu powietrza: a) — rodniki alkilowe; b) — rodniki nadtlenkowe

Tabela 3. 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 Na₂S₂O₃
 4. Związki absorbujące - światło UV w zakresie 220-360 nm
 5. Zanieczyszczenia jonami: NH₄⁺ i Cl⁻,
 6. Zanieczyszczenia jonami metali ciężkich w przeliczeniu na Pb²⁺
 7. Zanieczyszczenia nietłoczne z parą wodną
 8. Chromatografia cienkowarstwowa
- B. Wyciągów heksanowych:**
10. Absorbencja w UV, max. 280 nm
 11. Związki rozpuszczalne w heksanie, w %
- II. BADANIA BIOLOGICZNE** wyciągów wodnych:
1. Toksyczność
 2. Działanie hemolizujące, 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.

TREKOWE MEMBRANY FILTRACYJNE ORAZ ICH ZASTOSOWANIA BIOMEDYCZNE



PL9702412

Marek Buczkowski, Danuta Wawszczak, Wojciech Starosta

Zakład Badań Strukturalnych, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono charakterystykę trekowych membran filtracyjnych stanowiących produkt zaawansowanej technologii (wykorzystanie wiązki ciężkich jonów z cyklotronu). Membrany trekowe (MT) w literaturze anglojęzycznej znane pod nazwą particle track membranes (PTM), mogą znaleźć szereg zastosowań w zakresie mikrofiltracji ze szczególnym uwzględnieniem biomedycyny i nowoczesnych biotechnologii (m.in. jako bariera mikrobiologiczna).

Przeprowadzono badania odporności radiacyjnej MT wykonanych z folii poliestrowej (PETP), poliwęglanowej (PC) oraz polipropylenowej (PP). Stwierdzono, że membrany wykonane z PETP wykazują bardzo wysoką odporność radiacyjną, nieco niższą membrany z PC, natomiast nie są odporne radiacyjnie membrany wykonane ze standardowego PP. Sterylizację radiacyjną można prowadzić tylko w przypadku membran wykonanych z folii PETP i PC.

Przedstawiono biomedyczne zastosowania MT: w nierozbieralnych nasadkach na strzykawki lekarskie oraz w opatrunkach medycznych. W pierwszym przypadku po zgłoszeniu patentowym podjęte zostało seryjne wytwarzanie nasadek filtracyjnych z MT o średnicy mikroporów: 0,2; 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

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania membranami filtracyjnymi i procesami membranowymi. Sytuacja taka podyktowana jest coraz szerszym zastosowaniem technik membranowych w takich dziedzinach jak: medycyna, nowoczesne biotechnologie, przemysł farmaceutyczny, rolno-spożywczy, chemiczny, mikroelektronika, ochrona środowiska. [1]

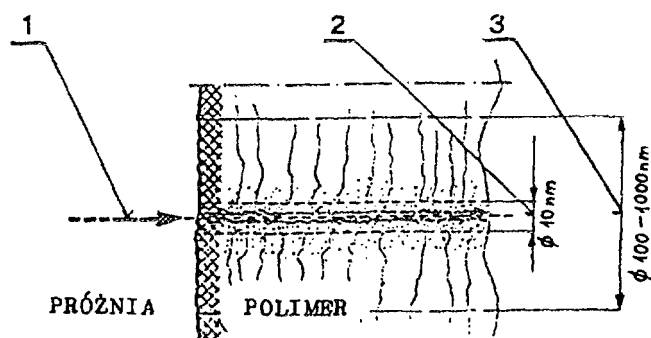
Szczególną rolę w zakresie mikro- i ultrafiltracji pełni nowa klasa precyzyjnych materiałów filtracyjnych, którą określa się jako membrany trekowe (MT). W literaturze anglojęzycznej najczęściej stosowane jest określenie „particle tracks membranes” (PTMs) jak też „ion track-”, „track etched membranes”. Membrany te charakteryzują się precyzyjnie określoną średnicą cylindrycznych mikroporów i działają na zasadzie powierzchniowego mikrosita. Otrzymuje się je metodami akceleratorowymi stosując najczęściej cyklotrony. Metody te opierają się na oddziaływaniu wysokoenergetycznej wiązki ciężkich jonów z cienką folią polimerową. [2]

Nieliczne ośrodki na świecie zajmują się pracami badawczymi w zakresie membran trekowych oraz ich wytwarzaniem. Należą do nich: Cyclopore-Whatman w Louvain-la-Neuve (Belgia), COSTAR Co. (USA), GANIL w Caen (Francja), GSI-Darmstadt (Niemcy), IIM-Rosendorf (Niemcy), oraz wiodący w tej dziedzinie ZIBJ w Dubnej (Rosja). Z tym ostatnim ośrodkiem od wielu lat współpracuje Zakład Badań Strukturalnych IChiTJ w zakresie tematyki dotyczącej trekowych membran filtracyjnych oraz ich zastosowań. [3,4,5]

2. MEMBRANY TREKOWE

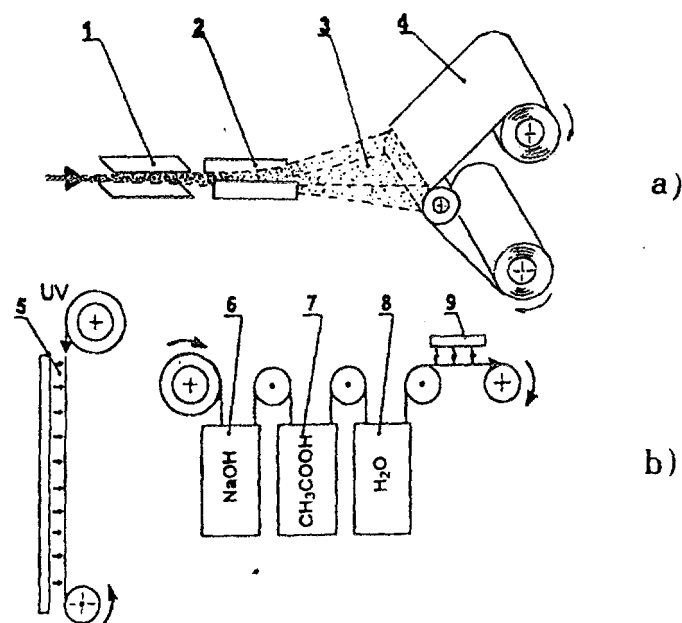
2.1. Wytwarzanie membran trekowych

Membrany trekowe (MT) wytwarzane są przez oddziaływanie wiązki ciężkich jonów, przyspieszanych w cyklotronie, z cienką folią polimerową. Naświetlenie w ten sposób folii polimerowej powoduje powstanie tzw. treków, (ang.: „tracks”) czyli utajonych śladów, jonów bombardujących materiał polimerowy. Energia jonów (2-5 MeV/u) jest dobrana w ten sposób, że powodują one silną destrukcję materiału polimerowego na poziomie wiązań chemicznych (rozrywanie łańcuchów, generowanie rodników itd.) w kanale o średnicy ok. 10 nm) (Rys.1). Naświetloną w ten sposób folię poddaje się procesowi sensybilizacji. Proces ten prowadzi do pogłębienia uszkodzeń w strukturze polimeru spowodowanych przez ciężkie jony co zwiększa później szybkość trawienia wzdłuż treków. Tak przygotowaną folię poddaje się obróbce chemicznej w wyniku której w materiale folii powstaje sieć rozłożonych stochastycznie przelotowych mikrokanalików (mikroporów). Dobierając odpowiednio parametry kąpieli trawiącej: stężenie NaOH, temperaturę roztworu trawiącego i czas trawienia, można precyzyjnie sterować końcową średnicą mikroporów. (Rys.2)



Rys. 1. Schematyczne przedstawienie formowania się pojedynczego trek w folii polimerowej

1 - trajektoria ciężkiego jonu, 2 - obszar silnie zdefektowany przez oddziaływania kulombowskie, 3 - obszar tzw. „halo” związany z kaskadą wtórnych elektronów



Rys. 2. 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 odchyłania pionowego, 2 - płytki odchyłania 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

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 stosowanych folii z takich materiałów zawiera się w przedziale 8-15 μm . MT charakteryzują się następującymi unikalnymi własnościami w porównaniu ze standardowymi membranami filtracyjnymi o strukturze włóknistej czy gąbczastej:

- precyzyjnie określoną średnicą cylindrycznych mikroporów,
- gładką powierzchnią membrany.

Inne istotne parametry MT to:

- wysoka odporność oraz stabilność chemiczna i termiczna;
- dobra wytrzymałość mechaniczna;
- brak aktywności biologicznej i wydzieleń do filtratu.

Podstawowe parametry charakteryzujące MT to średnica porów i ich gęstość powierzchniowa wyrażona liczbą mikroporów na 1 cm^2 . W przypadku typowych MT parametry te zawierają się odpowiednio w zakresach: (0,1 - 5,0) μm oraz od 10^9 do 10^5 porów / cm^2 . Parametry te dobiera się w ten sposób, aby porowatość membrany zawierała się przedziale: 8-15% (średnia wartość ok.10%). (Rys.3)

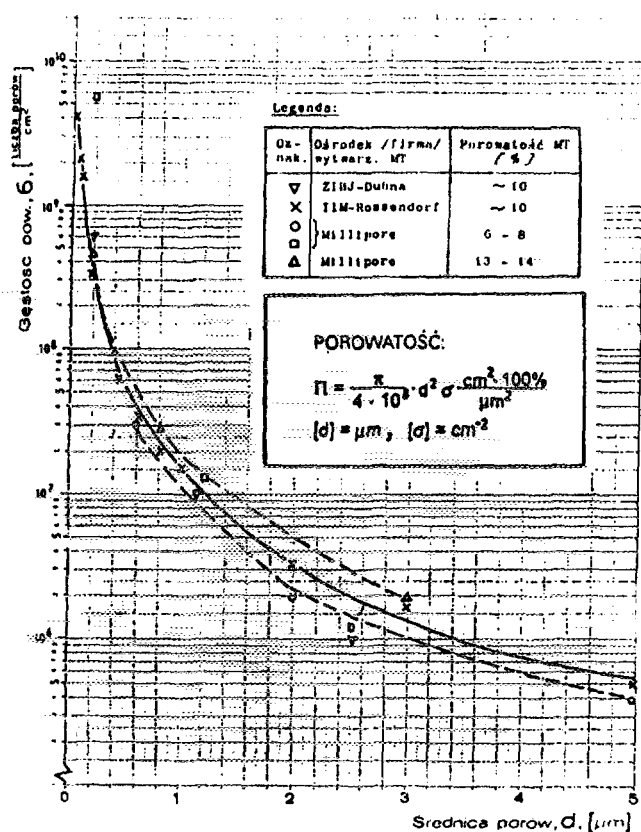
2.3. Wyznaczanie parametrów membran trekowych

Wizualizacja powierzchni membran trekowych oraz ich przełomu wymaga zastosowania skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM). Przykładowe rejestracje techniką SEM membran trekowych przedstawione są na rys.5. Za jej pomocą można w sposób bezpośredni wyznaczyć średnicę porów, ich gęstość powierzchniową oraz określać kształt porów i ich wzajemną konfigurację. [5]

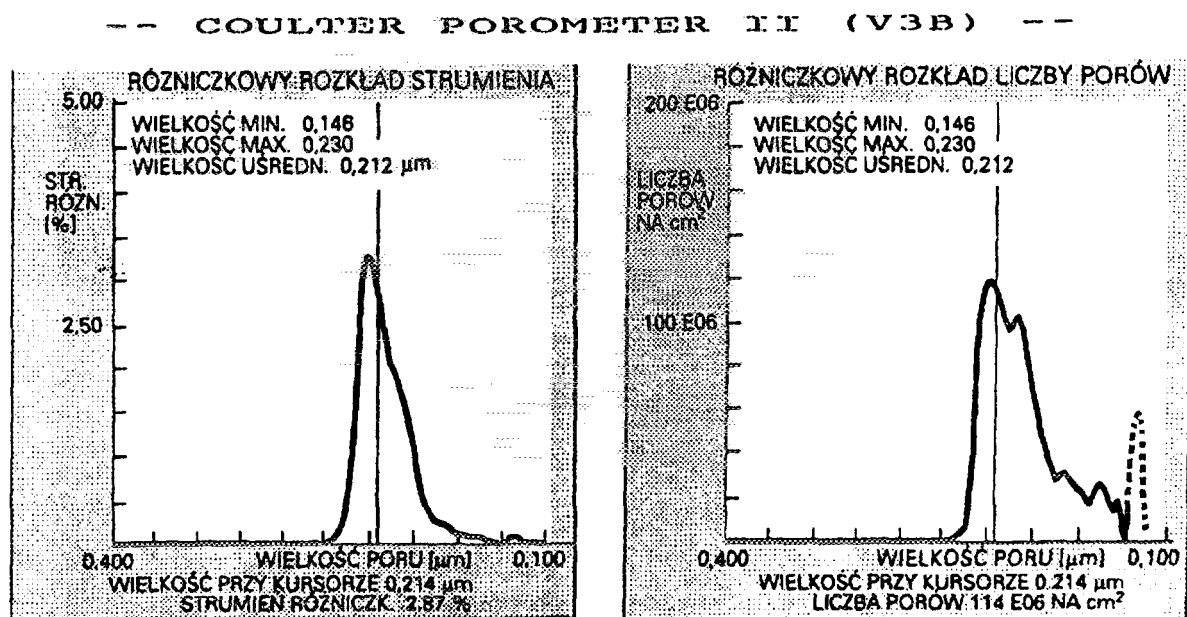
Pełną charakterystykę MT tzn.: wielkość średnicy porów (wartość średnia, minimalna, maksymalna), rozkład różniczkowy średnicy porów, rozkład gęstości powierzchniowej porów, wartości przepływu dla powietrza, umożliwia zastosowanie sterowanego mikroprocesorowo porozymetru Coulter® Porometer II. [6] Przykładowe wydruki z tego przyrządu przedstawione są na rys.4.

Oprócz ww. metod do pomiarów parametrów MT wykorzystywana jest również

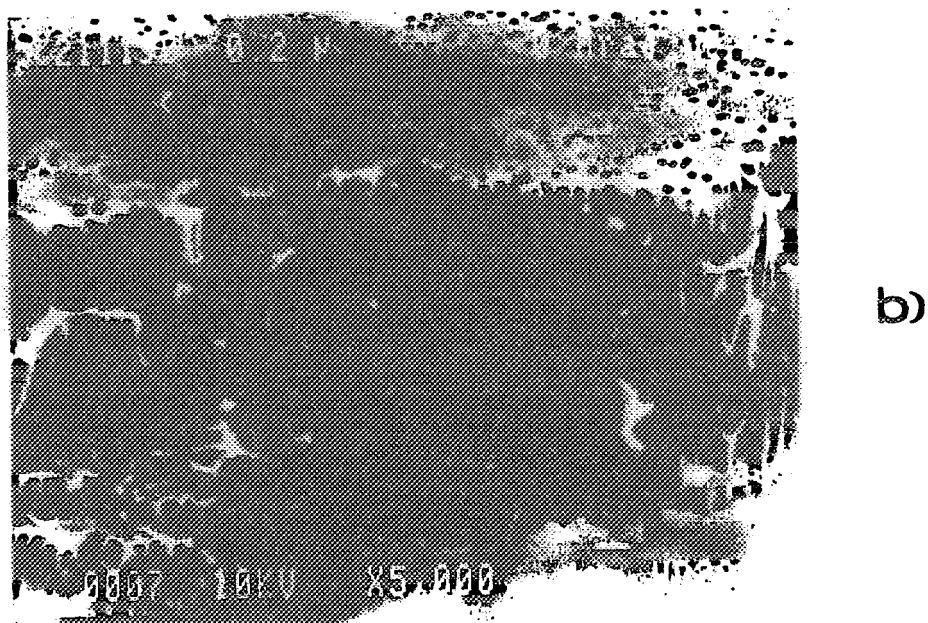
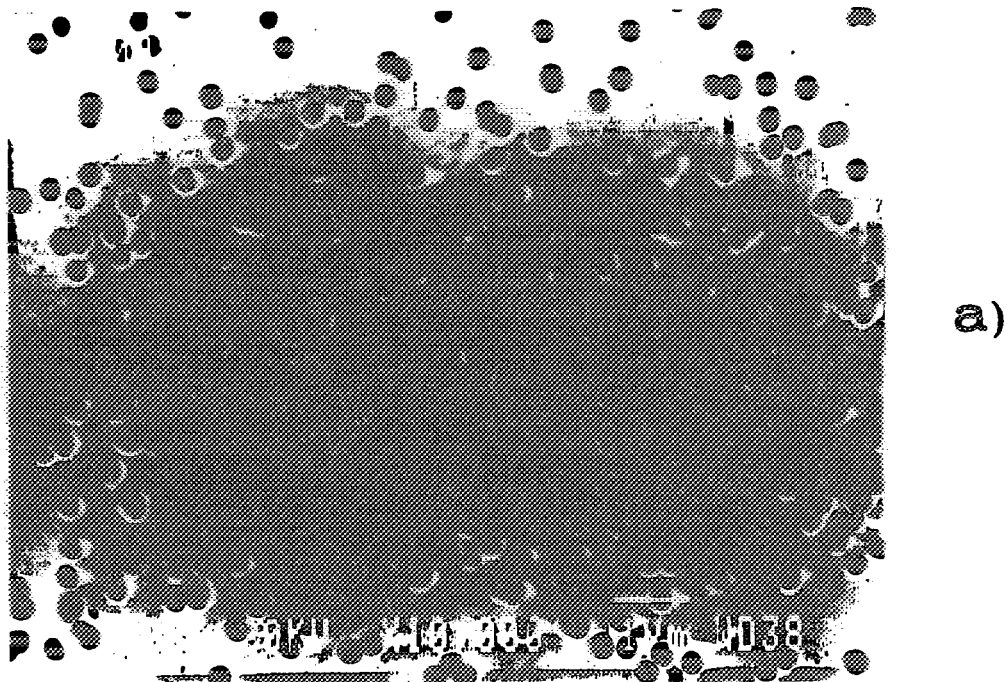
- metoda gazodynamiczna,
- metoda konduktometryczna,
- metoda rozpraszania promieniowania X w zakresie małych kątów (SAXS) [7].



Rys. 3. Korelacja między średnicą a gęstością powierzchniową mikroporów w przypadku typowych MT wytwarzanych w różnych ośrodkach badawczych



Rys. 4. Przykładowe charakterystyki membrany o nominalnej średnicy porów 0,2 μm, uzyskane z porozymetru Coulter® Porometer II



Rys. 5. Zdjęcia z mikroskopu elektronowego przedstawiające: a) - powierzchnię oraz
b) - przełom typowej MT wykonanej z folii poliestrowej o grubości 10 µm

Na podstawie przytoczonych w pracy pozycji literaturowych można przedstawić zakres proponowanych zastosowań MT, przy wzrastającej średnicy porów:

- separacja protein, dializa;
- wyznaczanie składu mikrobiologicznego, ogólna filtracja sterylna kropli do oczu, uszu i nosa, badania komórkowe i tkankowe, immunologia;
- badania mikrobiologiczne składników komórek, soków, napojów i mleka;
- plazmoforeza i prefiltracja surowicy;
- badania planktonu;
- przygotowanie ultraczystych cieczy;
- wykrywanie drożdży i grzybów pleśniowych;
- cytologia (diagnoza komórek nowotworowych);
- przygotowanie roztworów do chromatografii.
-

3. ODPORNOŚĆ RADIACYJNA

3.1. Wprowadzenie i założenia eksperymentu

Jak wspomniano już wcześniej MT mogą znaleźć zastosowanie w takich dziedzinach gdzie niezbędna jest sterylizacja gotowych wyrobów. Wyroby zawierające MT są predystynowane do stosowania sterylizacji radiacyjnej. Jest to związane z faktem bardzo dużego rozwinięcia powierzchni MT co przy ewentualnym zastosowaniu sterylizacji gazowej tlenkiem etylenu (EtO) powodowały konieczność długiego leżakowania wyrobów, aby wartość EtO i toksycznych produktów reakcji obniżyła się do wymaganego poziomu.

W dostępnej literaturze brak było danych n/t odporności radiacyjnej MT, dlatego też zaszła potrzeba przeprowadzenia odpowiednich badań mających na celu wyznaczenie charakterystyk wytrzymałościowych folii, oraz wykonanych z nich membran trekowych jak również zmian strukturalnych zachodzących w membranach pod wpływem dawek promieniowania w szerokim zakresie. Wykorzystano w tym celu wiązkę elektronów o energii 13 MeV z liniowego akceleratora LAE 13 znajdującego się w Z-dzie Chemii i Techniki Radiacyjnej IChiTJ. [8,9]

Badane były próbki folii PETP o nazwie handlowej ESTROFOL-ET produkcji Z-dów NITRON-ERG (Polska), oraz wytworzonych z nich membran trekowych. Próbki te miały następujące parametry:

- grubość - 12 μm
- średnica porów - 0,2; 1,5 oraz 2,8 μm

Dla porównania zbadano również próbki folii i membran wykonanych z innych materiałów:

- z poliwęglanu - nazwa handlowa MACROFOL, produkcji firmy BAYER (RFN),

- o grubości 10 μm i średnicy porów 0,2 μm oraz
- z polipropylenu - nazwa handlowa TORAYFAN, produkcji firmy TORAY (Japonia)
- o grubości 10 μm i średnicy porów 0,2 μm .

W eksperymentach stosowano dawki od 10 do 3000 kGy dla ESTROFOLU oraz do 1000 kGy dla pozostałych materiałów. W czasie naświetlania dla zachowania równowagi elektronowej niezbędnej dla właściwego pomiaru dawki, próbki były obłożone grubszą warstwą materiału wyjściowego. Pomiar dawki prowadzony był metodą kalorymetryczną.

3.2. Urządzenia i metody pomiarowe

Badania wytrzymałościowe były wykonane w temperaturze pokojowej na tensometrze MONSANTO TENSOMETER 10 w Instytucie Polimerów w Moskwie. Wybrany był odpowiedni kształt próbki, zgodny z zaleceniami ASTM D638-89. Mierzone były: 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 odchyleniem standardowym dla odpowiedniej ilości pomiarów.

Test ciśnieniowy przeprowadzony był dla próbek o powierzchni 1 cm^2 . Próbka była umocowana w specjalnym uchwycie, następnie przepuszczano przez nią gaz, którego ciśnienie wzrastało aż do momentu pęknięcia próbki. Wartość ciśnienia pęknięcia była rejestrowana.

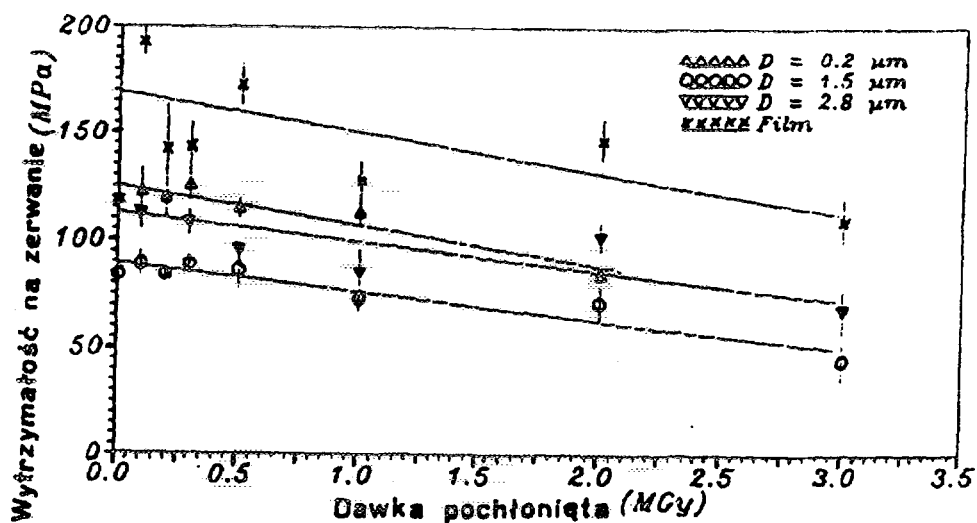
Badania strukturalne przeprowadzono na skaningowym mikroskopie elektronowym JEOL 840 w Laboratorium Reakcji Jądrowych ZIBJ w Dubnej. Wykonano szereg zdjęć powierzchni folii i MT oraz ich przekrojów, otrzymanych przez przełamanie próbek w ciekłym azocie.

3.3. Wyniki

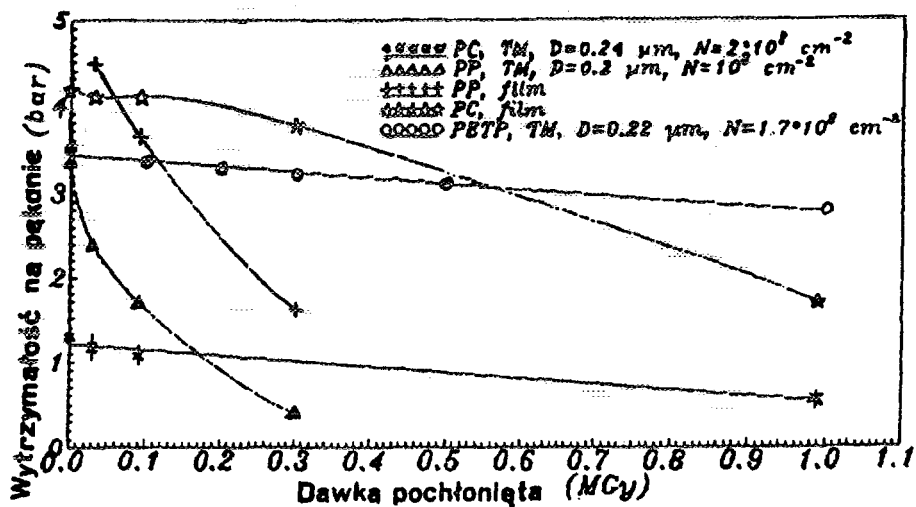
Na rys. 6 przedstawiono zależność wytrzymałości na zerwanie od pochłoniętej dawki dla folii PETP i wykonanych z niej MT. Możemy zaobserwować istnienie korelacji między wytrzymałością na zerwanie, a porowatością membrany. Im wyższa porowatość, tym mniejsza wytrzymałość na zerwanie. W naszym przypadku nie obserwujemy korelacji między charakterystykami wytrzymałościowymi a średnicą porów, mają one jednak miejsce w przypadku MT o jednakowej porowatości przy różnych średnicach porów.

Różnice w charakterystykach wytrzymałościowych folii i MT spowodowane są wyższą koncentracją defektów w objętości membrany.

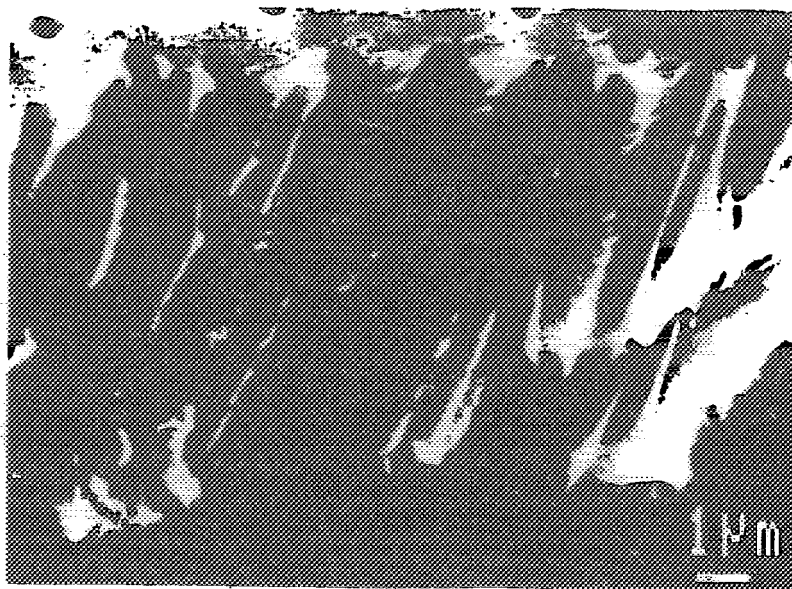
Rys.7 podaje zależność ciśnienia pęknięcia od wielkości pochłoniętej dawki dla membran trekowych z PETP, PC i PP, o średnicach porów ok. 0,2 μm . Najbardziej odporne



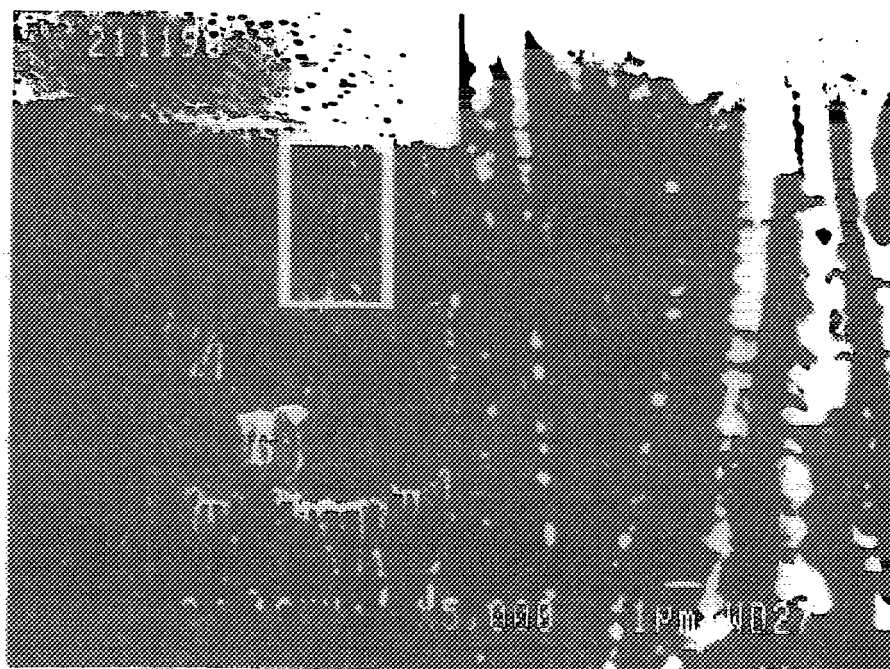
Rys. 6. Zależność wytrzymałości na zerwanie od pochłoniętej dawki w przypadku MT o różnych średnicach porów, wykonanych z PETP



Rys. 7. Zależność ciśnienia pękania od pochłoniętej dawki w przypadku folii i MT wykonanych z różnych materiałów polimerowych



a)



b)

Rys. 8. Widok przełomu MT wykonanej z PETP:

a) - przed naświetleniem, b) - po naświetleniu dawką 3 MGy

radiacyjnie okazały się MT wykonane z PETP. Widoczne jest, że membrana poliwęglowa wykazuje dobrą odporność radiacyjną, natomiast w przypadku standardowego polipropylenu parametry wytrzymałościowe folii i MT w sposób drastyczny obniżają się już przy dawce sterylizacyjnej (ok. 30 kGy). Na rys. 8 przedstawione są zdjęcia mikroskopowe przełomu MT przed i po naświetleniu dawką 3 MGy. W tym drugim przypadku widoczne są mikropęknięcia wewnątrz próbki polimerowej. Naświetlanie półkryształicznego polimeru, jakim jest PETP powoduje jego amorfizację. Uszkodzenie łańcuchów oraz sieciowanie w czasie i po naświetleniu niszczy dwuosiowo orientowane krystality polimeru wytwarzając strukturę ziarnistą. Struktura taka jest słabo związana i dlatego zarówno folia jak i membrana stają się kruche.

4. ZASTOSOWANIE MEMBRAN TREKOWYCH

4.1. Uwagi wstępne

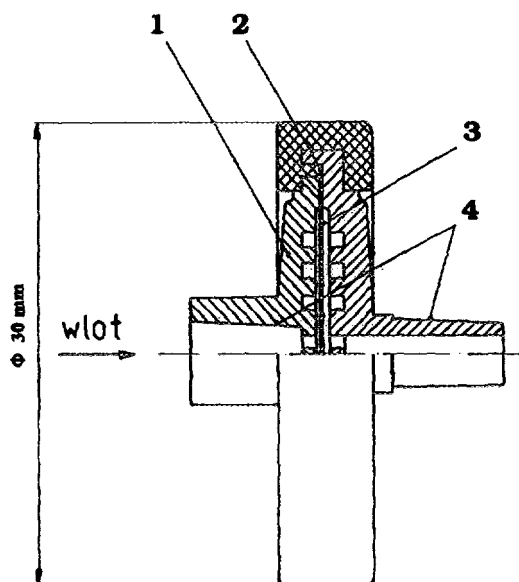
Jak wynika z danych literaturowych MT mogą znaleźć wszechstronne zastosowanie w wielu dziedzinach. W ramach prac prowadzonych przy szerokiej współpracy zewnętrznej skoncentrowano się na biomedycznych zastosowaniach MT obejmujących: nasadki filtracyjne na strzykawki oraz opatrunki medyczne.

Prowadzenie prac aplikacyjnych stało się możliwe dzięki przeprowadzeniu odpowiednich wstępnych prac atestacyjnych. W Instytucie Leków w Warszawie przeprowadzono badania potwierdzone analizą 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.

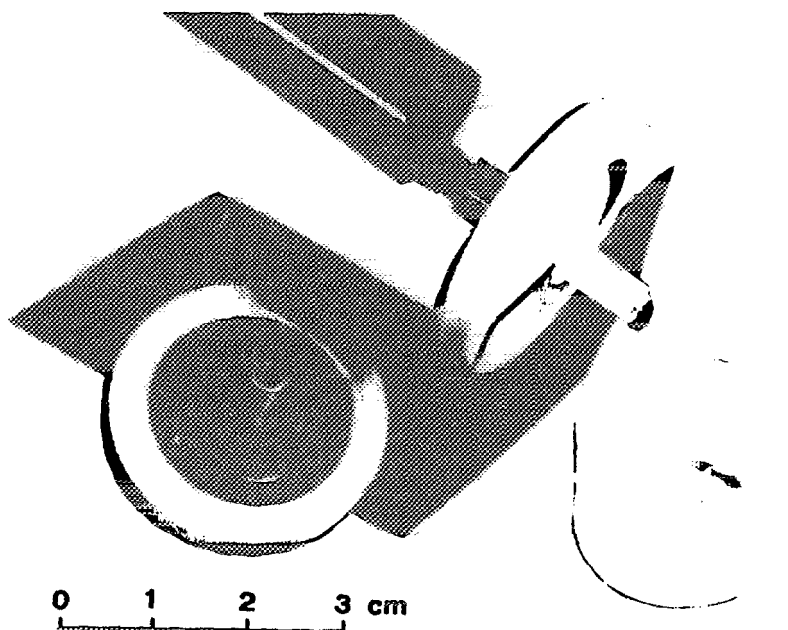
4.2. Nasadki filtracyjne

Nasadka filtracyjna na strzykawki lekarskie, zawierająca membranę trekową, została opracowana 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. [10]

Przekrój takiej nasadki przedstawiony jest na rys. 9 zaś widok ogólny na rys. 10. Najważniejszą częścią 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 rozplływowe.



Rys. 9. Przekrój nasadki filtracyjnej na strzykawkę:
1 - korpus wlotowy, 2 - pierścień zaciskowy, 3 - pakiet filtracyjny z MT,
4 - połączenie typu - „Luer”



Rys. 10. Widok ogólny nasadki filtracyjnej w trakcie procesu mikrofiltracji zanieczyszczeń mechanicznych

Zewnętrzny pierścień obtryskowy zapewnia odpowiednią wytrzymałość mechaniczną i szczelność całego układu. Korpusy oraz pierścień zaciskowy zostały wykonane z PP modyfikowanego, odpornego radiacyjnie, opracowanego w Zakładzie Chemii i Techniki Radiacyjnej IChiTJ. Zastosowanie zewnętrznego pierścienia wykonanego metodą obtrysku zapewnia hermetyczność układu mechanicznego. Ciśnienie próbne obudowy wynosiło 8 barów.

Przeprowadzone zostały badania skuteczności filtracji jałowej opracowanych nasadek filtracyjnych. Zastosowano w tym celu kultury bakterii *Pseudomonas diminuta*, przy gęstości hodowli 10^7 ml^{-1} i ciśnieniu 2,5 bara. Stwierdzono jałowość filtratu w przypadku membran trekowych o średnicy mikroporów $0,2 \mu\text{m}$.

Stwierdzono również skuteczność nasadek przy sterylizacji roztworów buforowych i dodatków do pożywek stosowanych przy wytwarzaniu farmaceutyków oraz jako filtr ochronny w aparacie do ozonizacji krwi typu Biozon.

Nasadki filtracyjne znajdują również zastosowanie przy zatrzymywaniu zanieczyszczeń mechanicznych. Nasadki z membranami trekowymi o średnicy porów $0,45 \mu\text{m}$ zostały z powodzeniem zastosowane do filtracji roztworów przed podaniem ich na kolumnę chromatograficzną.

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 $1,3 \mu\text{m}$.

Omawiane nasadki filtracyjne zostały przetestowane z efektem pozytywnym praktyce laboratoryjnej takich placówek jak:

- Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” - pracownia insuliny, dział kontroli jakości,
- Szpital Wojewódzki w Siemianowicach Śląskich - filtr ochronny w aparacie do wytwarzania ozonu,
- Centralny Szpital Kliniczny Śl. AM - Zakłady Produkcyjne Płynów Infuzyjnych w Katowicach,
- Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie - filtracja i sterylizacja roztworów biomedycznych,
- IChiTJ, Z-d Chemii Analit. - filtracja roztworów do kolumny chromatograficznej.

4.3. Opatrunki medyczne

W ramach współpracy Głównego Instytutu Górniczego w Katowicach, Szpitala Górniczego w Siemianowicach Śląskich oraz IChiTJ opracowane zostały modelowe wersje

wielowarstwowych opatrunków zawierających MT. W opatrunkach takich membrana trekowa została zastosowana jako bariera mikrobiologiczna, umożliwiającą zarazem przepływ powietrza, pary wodnej i ewentualne dozowanie leków. Podczas badań klinicznych omawianych opatrunków stwierdzono ich przydatność przy: niezbyt głębokich oparzeniach, zranieniach powierzchniowych, ranach pooperacyjnych. [11]

Obecnie podjęto kroki mające na celu wdrożenie wytwarzania takich opatrunków na skalę półtechniczną w Czechowickich Zakładach Materiałów Opatrunkowych w ramach grantu celowego KBN, koordynowanego przez to przedsiębiorstwo.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Trekowe membrany filtracyjne stanowią produkt zaawansowanej technologii. Są one wytwarzane z cienkich folii polimerowych z wykorzystaniem techniki cyklotronowej. Podstawowym materiałem do wytwarzania membran trekowych jest cienka folia poliestrowa (PETP). Membrany trekowe (MT) charakteryzują się precyzyjnie określoną średnicą cylindrycznych mikroporów o wielkości w zakresie: 0,1 - 3,0 μm , dobrą gładkością powierzchni membrany oraz brakiem wydzieleń do filtratu. Są to własności unikalne w stosunku do klasycznych membran filtracyjnych wytwarzanych z materiałów włóknistych czy gąbczastych. Omawiane tu membrany trekowe zostały wytworzone w ZIBJ - Dubna z krajowej folii PETP ESTROFOL-ET o grubości 12 μm i uzyskały atest Instytutu Leków Warszawie dopuszczający je do zastosowań medycznych.

Z uwagi na możliwość biomedycznych zastosowań niezbędne jest zapewnienie sterylizacji wyrobów zawierających MT. Ze względu na bardzo duże rozwinięcie powierzchni wydaje się, że w przypadku MT najbardziej odpowiednia jest metoda sterylizacji radiacyjnej.

Przeprowadzono badania odporności radiacyjnej MT wykonanych z folii PETP. Zastosowanie rutynowej dawki sterylizacyjnej (30 kGy) nie wprowadza zauważalnych zmian wytrzymałości mechanicznej czy zdolności filtracyjnej. Nawet kilkakrotne przekroczenie takiej dawki praktycznie nie obniża parametrów wytrzymałościowych. Daje to podstawy do stosowania bez ograniczeń sterylizacji radiacyjnej jak też możliwość stosowania takich MT w polu silnego promieniowania.

Dobłą odpornością charakteryzują się MT wykonane z poliwęglanu (PC) i w ich przypadku może być z powodzeniem stosowana sterylizacja radiacyjna.

Membrany trekowe wykonane ze standardowego polipropylenu (PP) nie mogą być poddawane sterylizacji radiacyjnej ze względu na zbyt duże obniżenie parametrów wytrzymałościowych w trakcie tego procesu.

Membrany trekowe mogą być stosowane w zakresie ultra- i mikrofiltracji w takich dziedzinach jak: medycyna, biochemia, biotechnologie czy farmaceutyka. W ramach prowadzonych prac aplikacyjnych MT zostały zastosowane w laboratoryjnych układach do oczyszczania cieczy i gazów, gdzie mogą również pełnić rolę bariery mikrobiologicznej.

Przy współpracy z Politechniką Warszawską i Głównym Instytutem Górnictwa w Katowicach, opracowano i przebadano nierozbieralną nasadkę filtracyjną na strzykawkę lekarską zawierającą wkład filtracyjny z membraną trekową, zgłaszając odpowiedni wniosek patentowy. Wykonano z wynikiem pozytywnym testy filtracji jałowej standardowych roztworów kultur bakteryjnych.

Na zasadzie umowy licencyjnej w PPHU „Q-3” w Łodzi podjęto seryjne wytwarzanie powyższych nasadek. Znajdują one coraz szersze zastosowanie przy: mikrofiltracji sterylizującej roztworów biomedycznych, oczyszczaniu preparatów do kolumn chromatograficznych itd. Obecnie najpoważniejszym odbiorcą nasadek są Z-dy Farmaceutyczne „Polfa”.

Współpraca Głównego Instytutu Górnictwa, wybranych placówek medycznych oraz IChiTJ zaowocowała opracowaniem serii prototypowych wariantów opatrunków medycznych zawierających MT. Wstępne badania kliniczne wykazały, że spełniają one wymagania dobrego opatrunku, zarówno przy długotrwałym stosowaniu jak i do zastosowań doraźnych. Główne dziedziny ich zastosowań to: powierzchniowe zranienia, niezbyt głębokie oparzenia, ochrona czystych, ciętych ran pooperacyjnych.

Obecnie prowadzone są działania nad uzyskaniem odpowiedniego atestu medycznego i wdrożeniem omawianych opatrunków do produkcji seryjnej

LITERATURA

1. Lipiński K., Szaniawska D., : „Membrany dynamiczne”, WNT, Warszawa 1990
2. Spohr R., :” Ion tracks and microtechnology, principles and application”, Vieweg, Braunschweig 1990
3. Materiały Międzynarodowej Konferencji „Akceleratorowe membrany kapilarne oraz ich zastosowanie w gospodarce narodowej ”, Jaworze,Polska, 15 - 19 maj 1989 (w jęz. ros.) Wyd.: IChiTJ, Warszawa; GIG, Katowice 1990

4. Proc. of 2nd Meeting on Particle Track Membranes and Their Applications, Szczyrk, Poland, 2 - 6 December 1991, Ed. by W. Starosta, M. Buczkowski, IChiTJ, Warszawa 1992
5. Proc. of 3rd Conference on Particle Track Membranes and Their Applications, Jachranka, Poland, 26 - 29 Oct. 1993, Ed. by W. Starosta, M. Buczkowski, IChiTJ, Warszawa 1995
6. Prospekt przyrządu Coulter® Porometer II firmy Coulter Electronics GmbH, Krefeld RFN
7. Svergun D. I. et al., „Small-angle X-ray scattering investigations of the pore structure of nuclear filters”, J.Appl.Cryst., pp 24 09-810, 1991
8. Zhitariuk N.I., Fiderkiewicz A., Buczkowski M., Kovalev G. N., Orelovich O.L., Żółtowski T., „Tensile properties of electron irradiated track membranes”, Eur. Polym. J. Vol. 32, No. 3, pp 391 - 305, 1996
9. Buczkowski M., Fiderkiewicz A., et al. „Some properties of foils and PTM made of different polymers irradiated by elektrons”, pp. 94 - 5, INChT Ann. Rep. Warsaw 1992
10. Kielkiewicz J., Buczkowski M., Starosta W., Olczyk P., Żółtowski T., Meinhardt E., Frydrych H., Fiderkiewicz A.; „Sposób wytwarzania nasadek filtracyjnych oraz nasadka filtracyjna”, Zgł. Pat. Nr P 302 895 z dn.06.04.1994



PL9702413

RADIACYJNA HIGIENIZACJA KOSMETYKÓW

K. Malec - Czechowska

*Samodzielna Pracownia Radiacyjnego Utrwalania Płodów Rolnych,
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej,*

T. Bryl - Sandelewska

Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

WSTĘP

Dynamicznie rozwijający się przemysł kosmetyczny oferuje coraz to nowe preparaty do pielęgnacji i upiększania ciała ludzkiego. Receptury nowych kosmetyków poszerzane są o substancje biologicznie czynne pochodzenia naturalnego takie jak: aminokwasy, fosfolipidy, garbniki, saponiny, enzymy, witaminy, kwasy organiczne, barwniki roślinne, substancje kompleksowe w postaci wyciągów roślinnych, soki owocowe, algi, ceramidy itp. Użycie surowców pochodzenia naturalnego, jest jednym z powodów, że problem czystości i trwałości mikrobiologicznej kosmetyków jest zagadnieniem wciąż aktualnym [1].

W przemyśle kosmetycznym w ciągu dziesięcioleci jego istnienia jako czynniki sterylizujące i pasteryzujące stosowane były para, gorące powietrze, filtracja, tlenek etylenu oraz różne środki chemiczne. Każdy z tych sposobów może być stosowany tylko do niektórych surowców i wyrobów. Ograniczenia wynikają ze specyfiki składu chemicznego bądź stanu fizycznego surowca czy gotowych wyrobów np. niskiej odporności termicznej, złej penetracji lub trudności w desorpcji czynnika sterylizującego, a także możliwości powstawania szkodliwych produktów w reakcji ze składnikami środowiska [2].

Trwałość mikrobiologiczna kosmetyków zależy od właściwości samego produktu, które określają jego specyficzną odporność na zakażenia oraz od właściwości drobnoustrojów zakażających. Specyficzna odporność kosmetyku na zakażenia zależy od takich jego własności fizykochemicznych jak: struktura fizyczna, zawartość i jakość wody, rodzaj substancji stanowiących pożywkę dla drobnoustrojów, potencjał oksydoredukcyjny, wartość pH, napięcie powierzchniowe, typ i materiał opakowania oraz zawartość inhibitorów.

Inhibitorami jest szereg związków chemicznych hamujących wzrost drobnoustrojów. Wśród związków stosowanych w produkcji kosmetyków można rozróżnić trzy grupy inhibitorów:

- składniki kosmetyków, które oprócz swoich podstawowych właściwości wykazują mniejsze lub większe działanie mikrobostatyczne,
- związki chemiczne dodawane specjalnie w celu zapewnienia stabilności mikrobiologicznej - są to właściwe środki konserwujące (SK),
- związki chemiczne o zamierzonym działaniu mikrobobójczym stosowane jako związki dezynfekujące w preparatach dezodoryzujących.

Na stabilność kosmetyków wpływają, jak wspomniano, również właściwości drobnoustrojów zakażających, i to w dwóch aspektach: ilościowym i jakościowym. Aspekt ilościowy określony jest przez początkowe zakażenie kosmetyku, to jest liczbę drobnoustrojów w 1 g produktu bezpośrednio po wyprodukowaniu i zapakowaniu. Wiąże się on ściśle z aspektem jakościowym - im więcej jest komórek zakażających, tym większe jest prawdopodobieństwo, że znajdą się wśród nich mające zdolności rozwijania się w środowisku

jakim jest dla nich kosmetyk. Aspekt jakościowy określa własności organizmów zakażających: wymagania odżywcze, wrażliwość na warunki środowiska, szybkość wzrostu. Przy opracowywaniu receptury nowego kosmetyku należy więc przez wybór odpowiednich surowców oraz przez opracowanie odpowiedniej technologii produkcji z góry minimalizować zawartość drobnoustrojów. Bardzo istotną kwestią jest dobór najbardziej skutecznego sposobu konserwowania. Podstawową funkcją środka konserwującego jest utrzymanie kosmetyku podczas magazynowania i użytkowania w stanie mikrobiologicznym, w jakim został wyprodukowany. Środek konserwujący nie może służyć do zatuszowania błędów w przestrzeganiu higieny produkcji, a jego zastosowaniu musi towarzyszyć systematyczna kontrola jakości mikrobiologicznej surowców, opakowań, narzędzi produkcji i produktu finalnego. Za wysoce skuteczny należy uznać taki sposób konserwowania, w którym istniejące drobnoustroje nie tylko dalej nie rozwijają się, ale ich początkowa ilość ulega zmniejszeniu. Poleganie jednak wyłącznie na działaniu środka konserwującego dla wyeliminowania zakażeń wprowadzonych w trakcie produkcji może spowodować, że działanie SK zostanie "pokonane" przez dużą liczbę mikroorganizmów lub, że stosując zbyt wysokie stężenie SK wywoła się, na przykład, podrażnienie skóry użytkownika. Idealny SK powinien być:

- nietoksyczny, niedrażniący, nieuczulający;
- aktywny wobec szerokiego spektrum mikroorganizmów: bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, drożdży i pleśni;
- efektywny w niskich stężeniach;
- rozpuszczalny w wodzie i zgodny z innymi składnikami receptury oraz opakowaniem;
- pozbawiony niepożądanego zapachu, koloru i smaku;
- odporny na dezaktywujące działanie pozostałych składników,
- oraz w emulsjach typu o/w powinien wykazywać niską koncentrację w fazie olejowej i wysoką w fazie wodnej [3].

Środki konserwujące są substancjami, które w mniejszym lub większym stopniu działają na organizm ludzki, w związku z powyższym ich zastosowanie zarówno jakościowe, jak i ilościowe musi być zgodne z ustawodawstwem danego kraju. W Polsce instytucją powołaną do kontroli i oceny kosmetyków oraz decydującą o dopuszczeniu wyrobów na rynek polski jest Państwowy Zakład Higieny (Zakład Badania Żywności i Przedmiotów Użytku). Ogólne wytyczne mające zastosowanie przy wprowadzaniu do obrotu wyrobów kosmetycznych zostały ujęte w normie PN 93/C-77026 "Wyroby kosmetyczne i perfumeryjne. Wytyczne ogólne wprowadzania do obrotu wyrobów kosmetycznych". Powyższa norma została opracowana na podstawie Dyrektywy Rady Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej nr 76/768/EEC z 27 lipca 1976 r. oraz dalszych 18 dokumentów wydanych do 21 marca 1991 r., które na podstawie najnowszych osiągnięć nauki wprowadzają zmiany i nowe dane do 15 artykułów i aneksów w.w. Dyrektywy. W aneksie nr VI do w.w. Dyrektywy wyszczególniona jest lista dopuszczonych konserwantów. Decyzją PZH wymienione w powyższym dokumencie środki konserwujące zostały dopuszczone do stosowania w wyrobach kosmetycznych produkcji polskiej oraz pochodzących z importu.

Ograniczenia ilościowe i jakościowe dotyczące stosowania konserwantów, ograniczenia stosowania tlenu etylenu i innych środków chemicznych, oraz ograniczenie możliwości pozostałych metod higienizacji z jednej strony, zaś wysokie wymagania mikrobiologiczne stawiane wyrobom kosmetycznym z drugiej strony powodują, że producenci kosmetyków poszukują nowych metod rozwiązania tego problemu. Pozytywne wieloletnie osiągnięcia w dziedzinie sterylizacji wyrobów i materiałów medycznych oraz coraz powszechniejsze stosowanie promieniowania jonizującego do higienizacji artykułów rolno-

spożywczych wskazują na możliwość zastosowania tej techniki do higienizacji surowców i wyrobów kosmetycznych.

WYMAGANIA MIKROBIOLOGICZNE I FIZYKO-CHEMICZNE DLA WYROBÓW KOSMETYCZNYCH

Lista wyrobów kosmetycznych wg statystycznego wykazu wyrobów (SWW) obejmuje niżej wymienione grupy:

- środki do pielęgnacji jamy ustnej,
- środki do mycia włosów,
- kremy kosmetyczne,
- środki do oczyszczania i zmywania skóry,
- oliwy zwykłe dla dzieci,
- oliwy witaminizowane dla dzieci,
- płyny do pielęgnacji skóry,
- maseczki kosmetyczne do twarzy,
- środki kosmetyczne do kąpieli,
- pudry kosmetyczne,
- kredki do warg,
- róże do twarzy,
- środki do upiększania oprawy oczu,
- olejki do paznokci,
- środki do polerowania paznokci,
- środki do ochrony paznokci,
- zasyпки kosmetyczne,
- kremy do golenia.

Według przepisów obowiązujących w Polsce wymienione wcześniej grupy wyrobów kosmetycznych muszą spełniać odpowiednie wymagania mikrobiologiczne, które zawarte są w normie PN-85/C-77023 „Wyroby kosmetyczne i perfumeryjne. Wymagania mikrobiologiczne”. Wymagania te dotyczą obecności drobnoustrojów chorobotwórczych (Tabela 1) oraz dopuszczalnego stopnia zanieczyszczeń drobnoustrojami niechorobotwórczymi (Tabela 2).

Tabela 1. Wymagania mikrobiologiczne dotyczące wszystkich wyrobów kosmetycznych wymienionych w normie.

Rodzaj drobnoustrojów	Wymagania	Metody badań wg
Gronkowce chorobotwórcze	nieobecne w 0,1 g	PN-80/C-77022
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nieobecne w 0,1 g	PN-80/C-77022
<i>Escherichia coli</i> i bakterie z grupy coli	nieobecne w 0,1 g	PN-80/C-77022
Laseczki beztlenowe (<i>Clostridium</i>)	nieobecne w 0,1 g	PN-80/C-77022
<i>Salmonella</i>	nieobecne w 25 g	PN-80/C-77022

Tabela 2. Dopuszczalny stopień zanieczyszczenia drobnoustrojami niechorobotwórczymi.

Rodzaj kosmetyków	Dopuszczalny stopień zanieczyszczeń w 1 g lub 1 ml
1	2
a) Do upiększania oczu	≤ 1000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
b) Dla dzieci do stosowania do jamy ustnej i pielęgnacji ciała: pasty do zębów, zasyпки, kremy, oliwki, zmywacze, mleczka	≤ 1000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
c) Dla dzieci - inne: płyny do kąpieli, szampony, środki kosmetyczne	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
d) Dla dorosłych do stosowania do jamy ustnej: pasty do zębów, płyny do płukania i odświeżania jamy ustnej itp.	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
e) Dla dorosłych do stosowania do pielęgnacji twarzy i ciała: kremy kosmetyczne, mleczka, zmywacze, płyny odżywcze, kremy do golenia itp.	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
f) Dla dorosłych do stosowania do upiększania twarzy: w postaci sypkiej, prasowanej, ciekłej i stopów	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
g) Dla dorosłych do stosowania do pielęgnacji i upiększania warg: kredki do warg, błyszczek itp.	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
h) Dla dorosłych szampony i preparaty do kąpieli	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni
i) Dla dorosłych do stosowania: do pielęgnacji nóg i paznokci (bez lakierów i emalii do paznokci)	≤ 10000 bakterii ≤ 100 zarodników pleśni

Metody wykonania badań mikrobiologicznych podane są w normach: PN-80/C-77022, PN-91/C-77025/01do/06. Inne wymagania dotyczące wyrobów kosmetycznych specyficzne dla danego wyrobu zawarte są we właściwych normach branżowych lub zakładowych, np. fizyko-chemiczne metody badania kremów ujęto w normie BN-64/6140-02 „Podstawowe metody badania kremów”. Metody badania emulsji kosmetycznych (kremy, mleczka, śmietanki) zawarte są w normie BN-77/6140-01do-06 „Emulsje kosmetyczne. Metody badań”. Metody badań fizyko-chemicznych obejmują: badania organoleptyczne, oznaczenie odczynu pH, oznaczenie zawartości wody, oznaczenie wskaźnika konsystencji, oznaczenie liczby kwasowej wydzielonych substancji woskowo-tłuszczowych i inne.

OCENA MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA OBRÓBKİ RADIACYJNEJ JAKO METODY HIGIENIZACJI KOSMETYKÓW

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 kosmetycznym.

- Obróbka radiacyjna jest metodą „zimną”, a więc można sterylizować / higienizować surowce i wyroby kosmetyczne wrażliwe na podwyższone temperatury. W nielicznych tylko przypadkach sterylizacji w źródłach 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/higienizacji.

- Dzięki przenikliwości promieniowań wytwarzanych w urządzeniach radiacyjnych procesowi higienizacji poddawane mogą być wyroby w opakowaniach końcowych, co zapobiega zakażeniu wtórnemu.

- Po prawidłowym opracowaniu technologii napromieniowania danego 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 bezpieczne radiologicznie.

Rozważając możliwość niszczenia drobnoustrojów w kosmetykach metodą radiacyjną należy pamiętać, iż likwiduje ona zakażenie preparatu występujące w chwili napromieniowania, czyli zakażenie wstępne. Jest to jednak bardzo ważny efekt, gdyż w ten sposób konserwanty obecne w kompozycji mogą być chronione przed zużyciem na ten cel. Pozwolić to może na stosowanie niższych stężeń środków konserwujących oraz na przedłużenie okresu bezpiecznego użytkowania kosmetyków.

Rozpoczęte w latach sześćdziesiątych badania nad możliwością zastosowania techniki radiacyjnej do sterylizacji kosmetyków ukierunkowane były na stosowanie dawek promieniowania wymaganych w sterylizacji sprzętu medycznego (najniższa dopuszczalna dawka 25 kGy). W wielu preparatach kosmetycznych zachodziły wówczas zmiany fizyko-chemiczne (zmiana barwy, zapachu, stabilności itp), które dyskwalifikowały te wyroby a więc i metodę sterylizacji. W latach siedemdziesiątych obszerne badania obejmujące wpływ promieniowania jonizującego na jakość mikrobiologiczną i właściwości fizyko-chemiczne kilkudziesięciu różnych rodzajów kosmetyków wykonano w Zakładzie Chemii Radiacyjnej IBJ. Stosowano dawki od 6,5 kGy do 60 kGy. Wybrane wyniki obrazujące różnorodność badań przedstawiono w Tabelach 3 i 4. W Tabeli 5 zestawiono najniższe dawki promieniowania powodujące zmiany w poszczególnych rodzajach wyrobów. Z przedstawionych badań widać jak bardzo zróżnicowana jest odporność radiacyjna poszczególnych preparatów. Badania mikrobiologiczne testowanych metodą radiacyjną kosmetyków prowadzone były przez dr. Czerniawskiego z Uniwersytetu Łódzkiego[6]. Wyniki tych prac wykazały, że najbardziej skażone spośród badanych wyrobów były cienie do powiek (maksymalne skażenie 1×10^4 jednostek koloniotwórczych w 1 g preparatu), które już po dawce 6,5 kGy były jałowe i ich stan podczas 12-tu miesięcy przechowywania w opakowaniach fabrycznych nie uległ pogorszeniu. Zatem znaczne obniżenie skażenia mikrobiologicznego preparatów, a nawet uzyskanie stanu jałowego jest możliwe przy zastosowaniu dawek znacznie niższych niż sterylizacyjne. W ostatnim czasie zostały wykonane w SPRUPR - IChTJ badania obejmujące zastosowanie dawek promieniowania e^- w zakresie od

1,5 do 6,0 kGy do dekontaminacji mikrobiologicznej nowej generacji wyrobów kosmetycznych do poziomu wymaganego normą PN - 85/C-77023. Wyniki prac przedstawiono w Tabelach 6 i 7. Zastosowanie dawek od 1,5 do 3,0 kGy doprowadziło do dekontaminacji mikrobiologicznej wszystkich badanych wyrobów o różnym poziomie skażenia wstępnego, bez ich zmian organoleptycznych i fizyko-chemicznych [7].

W podsumowaniu przytoczonych prac należy stwierdzić, iż w celu prawidłowej oceny przydatności techniki radiacyjnej do higienizacji kosmetyków należy uwzględnić następujące czynniki:

- rodzaj i poziom wstępnego skażenia mikrobiologicznego wyrobu,
- dopuszczalny poziom skażenia wymagany odpowiednimi przepisami,
- maksymalną dawkę promieniowania po której nie występują niekorzystne zmiany wyrobu, istotne z punktu widzenia przeznaczenia tego preparatu,
- rodzaj opakowania i ewentualny jego wpływ na produkt.

Praktyczne zastosowanie techniki radiacyjnej w przemyśle kosmetycznym datuje się od wielu lat np. we Francji, już w latach siedemdziesiątych w IX wydaniu Farmakopei Francuskiej, w rozdziale dotyczącym napromieniowania jako metody wyjałowienia, wymienia się także szereg kosmetyków, które można traktować tą metodą. Ostatnio zastosowanie tej techniki w przemyśle kosmetyczno-farmaceutycznym obserwuje się w Indonezji i Malezji. W Indonezji np. w 1993 roku napromieniowywano 10 m³/dobę różnego rodzaju wyrobów kosmetycznych (maseczki, tusze do rzęs i inne) oraz surowców (talk, skrobia, zioła) [8].

W Malezji badaniami wdrożeniowymi objęte są szampony i kosmetyki ziołowe higienizowane radiacyjnie [9]. Obecnie również w Polsce producenci kosmetyków wykazują pewne zainteresowanie możliwością wykorzystania tej techniki. Metoda ta wymaga jednak ciągłej popularyzacji oraz uświadamiania jej zalet i możliwości.

WNIOSKI

- Metoda radiacyjna może być stosowana jako jeden ze sposobów obniżania poziomu lub całkowitej likwidacji drobnoustrojów w surowcach oraz wyrobach kosmetycznych.
- Ze względu na różną odporność kosmetyków na działanie promieniowania jonizującego praktyczne zastosowanie metody radiacyjnej do higienizacji kosmetyków wymaga przeprowadzenia badań wstępnych w celu ustalenia dawki skutecznej dla każdego rodzaju wyrobu. Przeprowadzone w IChiTJ badania wykazały, że napromieniowanie różnych rodzajów wyrobów kosmetycznych dawkami promieniowania e^- w przedziale od 1,5 do 3,0 kGy powoduje uzyskanie czystości mikrobiologicznej zgodnej z wymogami obowiązującej normy.
- Metoda radiacyjna w niektórych przypadkach może być niezastąpiona ze względu na możliwości jej zastosowania do wyrobów w opakowaniach końcowych, co zapobiega zakażeniu wtórnym.

LITERATURA

- [1]. Seroczyńska E.: Pollena-TŚPK, **16**, 5 (1972).
- [2]. Bryl-Sandelewska T.: Szkoła Jesienna „Sterylizacja Radiacyjna Sprzętu Medycznego. Stan Aktualny i Perspektywy Rozwoju, Nowe Przepisy Międzynarodowe”, Warszawa, 18-19 listopad 1993 r. Materiały z seminarium, s. 89-101.
- [3]. Grudzińska Ł.: Pollena-TŚPK, **6**, 260 (1993).
- [4]. Bryl-Sandelewska T., Zimek Z.: III Jesienna Szkoła „Sterylizacja Radiacyjna Sprzętu Medycznego i Przeszczepów”, Warszawa, 5-6 październik 1995 r. Materiały z seminarium, s. 49-54.
- [5]. Achmatowicz-Szmajke T., Bryl-Sandelewska T.: Pollena-TŚPK, **22**, 6 (1978).
- [6]. Czerniawski E.: Pollena-TŚPK, **25**, 10 (1981).
- [7]. Migdał W., Owczarczyk H.B., Malec-Czechowska K.: Raporty IChTJ. Seria B nr 18/96.
- [8]. Hilmy N., Chosdu R.: Application of beta/gamma irradiation in food, healthcare products, cosmetics and pharmaceuticals. Presented on Seminar on Alternative Methods for Strilization/Pasteurization of Cosmetics and Pharmaceuticals Using Gamma/Beta Irradiation, Jakarta, Indonesia, 24-25 January 1995 r.
- [9]. Yusof N.: Malaysia's experience in irradiation of healthcare products. Presented on Seminar on Alternative Methods for Strilization/Pasteurization of Cosmetics and Pharmaceuticals Using Gamma/Beta Irradiation, Jakarta, Indonesia, 24-25 January 199

Tabela 3. Wyniki badań olejków dla niemowląt [5].

L.p.	NAZWA OLEJKU	DAWKA [kGy]	BADANIA ORGANOLEPTYCZNE			BADANIA CHEMICZNE				
			Barwa	Zapach	Wygląd	Liczba				Zawartość nadtlennków
						jodowa	wodorotl.	kwasowa	zmydl.	
1.	Specjalny olejek dla dzieci Jacek i Agatka	0	żółta	charakt.	ciecz ol.	46.4	49.2	0.30	134.5	2.4
		6.0	"	"	"	-	-	-	-	-
		11.0	"	pogorsz.	"	47.2	51.0	0.29	141.0	3.5
		20.5	"	lekko zjełcz.	"	46.5	52.4	0.36	157.0	3.4
		33.0	"	"	"	40.0	-	0.39	159.0	3.5
		46.0	"	zjełcz.	"	-	-	0.40	-	3.2
2.	Olejek dla niemowląt nr.33 nieperfumowany	0	słomkowa	charakt.	"	29.6	42.2	0.40	68.2	3.0
		11.0	"	pogorsz.	"	29.2	55.0	0.38	76.5	3.6
		20.5	"	"	"	25.6	22.7	0.46	77.2	3.3
		33.0	"	kwaś.-zjełcz.	"	26.7	-	0.55	81.2	3.4
		46.0	"	zjełcz.	"	-	-	0.53	-	3.5
3.	Olejek dla niemowląt nr.29 nieperfumowany	0	bezbarwny	charakt.	"	0.26	-	0.32	22.8	1.8
		11.0	"	zjełcz.	"	-	-	0.35	16.2	1.4
		20.5	"	"	"	-	-	0.37	21.2	0.8
		33.0	"	"	"	-	-	0.41	24.3	0.6
		46.0	"	"	"	1.11	-	0.41	-	0.4
4.	Olejek dla niemowląt nr.29 perfumowany	0	"	charakt.	"	0.42	57.5	0.33	23.34	0
		11.0	"	osłab.	"	0.68	84.3	0.33	20.3	0.9
		20.5	"	lekko zjełcz.	"	0.91	33.6	0.38	21.8	0.8
		33.0	"	zjełcz.	"	1.09	-	0.38	19.9	0.7
5.	Olejek dla niemowląt nr.33 perfumowany	0	słomkowy	charakt.	"	36.4	52.2	0.41	86.55	11.8
		11.0	"	zanik	"	31.4	-	0.45	-	11.4
		20.5	"	lekko zjełcz.	"	37.2	14.1	0.52	82.0	9.9
		33.0	"	zjełcz.	"	35.5	-	0.51	-	9.9
		46.0	"	"	"	-	-	0.58	-	9.1

Tabela 4. Wyniki badań fizyko - chemicznych niektórych kremów [5].

L.p.	RODZAJ BADANIA	DAWKA [kGy]								
		0	6.0	0	6.0	0	6.0	0	6.0	10
		Jacek i Agatka		Avit		Annona		Żeńszeniowy		
		FAZA WODNA								
1.	LK (mg KOH/g)	2.28	2.28	0.0146	0.0182	1.92 ^{a)}	1.90 ^{a)}	0.039	0.039	0.034
2.	Liczba Lea (ml 0.002n Na ₂ S ₂ O ₃ /1g próbki)	0	0	-	-	0.59	0.48	0.47	0.37	0.46
3.	Grupy C = 0 A ₄₃₈₋₅₀	0.210	0.895	0.270	0.355	0.07	0.14	0.091	0.315	0.327
4.	UV/VIS:									
	A ₁₉₃	-	-	-	-	-	-	0.458	0.478	0.495
	A ₁₉₇₋₂₁₀	-	-	0.955	1.07	0.718	0.990	0.468	0.542	0.558
	A ₂₅₀₋₂₈₀	2.02	1.96	0.229	0.229	0.250	0.290	0.770	0.540	0.372
	A ₂₉₅₋₃₁₀	-	-	-	-	0.228	0.280	-	-	-
		FAZA ORGANICZNA								
5.	LK (mg KOH/g)	0.390	0.428 ^{b)}	0.766	0.759 ^{b)}	2.34	2.0	1.16	0.99	0.69
		0	0.092 ^{c)}	0.052	0.052 ^{c)}	-	-	-	-	-
6.	Liczba Lea (ml 0.002n Na ₂ S ₂ O ₃ /1g próbki)	5.35	5.24 ^{b)}	1.30	0.92 ^{b)}	22.5	14.8	6.25	6.36	5.90 ^{d)}
		2.029	2.17 ^{c)}	0	1.71 ^{c)}	-	-	26.25	15.04	14.20 ^{d)}
7.	LJ (% wag. J ₂)	33.02	32.81 ^{b)}	5.90	6.17 ^{b)}	-	-	-	-	-
		28.97	28.94 ^{c)}	15.21 ^{c)}	-	-	-	-	-	-
8.	Grupy C = 0 A ₄₅₀₋₅₈	-	-	-	-	0.700	0.670	0.680	0.780	0.780
9.	UV/VIS: A ₂₁₂ A ₂₅₂₋₇₀ A ₂₇₈ A ₂₈₅ A ₂₉₅₋₃₁₀	-	-	1.500	1.520	-	-	-	-	-
		-	-	0.958	1.050	0.900	0.900	-	-	-
		-	-	0.197	0.170	-	-	1.33	1.33	1.33
		-	-	-	-	-	-	1.63	1.63	1.63
		-	-	-	-	-	-	1.98	1.98	1.98

a) ilość ml 0.01n HCL/ml fazy wodnej

b) frakcja fazy organicznej rozpuszczalna w etanolu

c) frakcja fazy organicznej rozpuszczalna w benzenie

d) dla różnych partii kremu

Tabela 5. Zmiany obserwowane w napromieniowanych wyrobach kosmetycznych [2].

L.p.	Nazwa wyrobu	Najniższa dawka powodująca zmiany /kGy/	Obserwowane zmiany
1.	Olejek dla dzieci	10	Pogorszenie zapachu.
2.	Mleczko dla dzieci	15	Oslabienie zapachu.
3.	Szampony: ziołowy i Uroda	10	Zmiana barwy.
4.	Krem Annona	10	Pogorszenie zapachu, wyciek oleju.
5.	Krem Avita	10	Zmiana zapachu.
6.	Krem Jacek i Agatka	10	Oslabienie zapachu, pogorszenie jednorodności masy.
7.	Krem miodowy	10	Oslabienie zapachu, pogorszenie jednorodności masy.
8.	Krem nawilżający 0/W3	20	Pogorszenie zapachu.
9.	Krem Nivea	15	Oslabienie zapachu, zmiana konsystencji.
10.	Krem oliwkowy	6	Odbarwienie, nieznaczne oslabienie zapachu, pogorszenie jednorodności masy.
11.	Krem przeciw zmarszczkom	15	Zmiana zapachu.
12.	Krem Relax	23	Brak zmian w badanym przedziale dawek.
13.	Krem Sybilla	17	Oslabienie zapachu.
14.	Krem żeńszeniowy	15	Zmiana zapachu.
15.	Pasty do zębów	6 - 10	Upłynnienie masy, odbarwienie pasty azulenowej, kwaśny smak truskawkowej pasty dla dzieci.
16.	Szminiki B-3 i B-9	20	Zapach zjełczały.
17.	Tusze do rzęs	23	Brak zmian w badanym przedziale dawek.
18.	Cienie do powiek	23	Brak zmian w badanym przedziale dawek.
19.	Puder prasowany pastelowy	23	Brak zmian w badanym przedziale dawek.

Tabela 6. Ocena organoleptyczna wyrobów kosmetycznych napromieniowanych promieniowaniem e^- .

Lp.	Nazwa wyrobu	Dawka (kGy)																				
		1,5			2,0			2,5			3,0			4,0			5,0			6,0		
		bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.	bar.	zap.	stab.
1	Tonik bezalkoholowy	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	lek. zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	lek. zm.	bez zm.	bez zm.	lek. zm.	bez zm.
2	Śmietanka migdałowa	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.
3	Krem nawilżający z witaminą A	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.
4	Krem nawilżający dla cery wrażliwej	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.	bez zm.

Obserwacje przeprowadzono po 24 godzinach i po 5 dniach. Stabilność badano w temperaturze pokojowej, -3°C i $+30^{\circ}\text{C}$.

Skróty: bar. - barwa, zap. - zapach, stab. - stabilność.

Tabela 7. Wpływ promieniowania e^- na czystość mikrobiologiczną wyrobów kosmetycznych [7].

Lp.	Rodzaj produktu	Ilość próbek	Ogólna ilość drobnoustrojów w 1 g	Dawka (kGy)						
				1,5	2,0	2,5	3,0	4,0	5,0	6,0
1	Tonik bezalkoholowy	8	10000 - 60000	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
2	Mleczko kosmetyczne	12	68000 - 500000	p.n.	p.n.	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
3	Peeling	16	14400 - 120000	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
4	Śmietanka migdałowa	7	13600 - 80000	p.n.	p.n.	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
5	Mleczko do opalania	4	150000 - 300000	p.n.	p.n.	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
6	Emulsja do opalania	5	70000 - 110000	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
7	Krem nawilżający z wit. A	15	35000 - 240000	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
8	Krem dla cery wrażliwej	10	50000 - 90000	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.
9	Krem do cery trądzikowej	20	70000 - 140000	p.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.	z.n.

p.n. - powyżej normy

z.n. - zgodne z normą (≤ 10000 bakterii w 1 g lub 1 ml)

UWAGA : We wszystkich badanych wyrobach nie stwierdzono obecności drobnoustrojów chorobotwórczych.

Metody zwalczania szkodliwych owadów przy użyciu radiacji na przykładzie żywiaka chlebowca /*Stegobium paniceum* L./

Adam Krajewski

Wydział Technologii DREWNA, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego

1. Metody zwalczania szkodliwych owadów przy użyciu radiacji

Promieniowanie jonizujące od wielu lat cieszy się dużym zainteresowaniem jako środek walki ze szkodliwymi owadami. Do zwalczania owadów używa się przy tym promieni X i promieni gamma, jak również strumieni naładowanych cząsteczek elementarnych. Źródłem promieniowania jonizującego mogą być odpowiednio: substancje promieniotwórcze /promieniowanie gamma/, lampy rentgenowskie /promieniowanie X/ i akceleratory /naładowane cząstki elementarne/.

Sposób zwalczania szkodliwych owadów przy użyciu promieniowania jonizującego opierać się może na dwóch metodach:

- 1/ doprowadzeniu do wymarcia szkodnika w przyszłych generacjach /spowodowaniu bezpłodności lub mutacji letalnych/ za pomocą małych dawek,
- 2/ szybkim zabiciu za pomocą dużych dawek promieniowania.

Pierwsza metoda (a w zasadzie grupa metod) jest stosowana przy zwalczaniu szkodników żywności, w sadach i na polach oraz w magazynach, a także do zmniejszania liczebności owadów groźnych dla ludzi i zwierząt hodowlanych ze względów epidemiologicznych. Zwalczanie sprowadza się tu do odłowu /lub hodowli/ dużej ilości osobników szkodliwego gatunku. Samce są poddawane działaniu promieniowania jonizującego w stosunkowo niewielkich dawkach powodujących sterylizację. Tak potraktowane samce są wypuszczane do naturalnych populacji powodujących zagrożenie gospodarcze /sady, pola, magazyny/ lub epidemiologiczne /duże obszary danego kraju/. Ten sposób postępowania dotyczy gatunków, których samice kopulują tylko raz. Wypuszczenie sterylnych samców powoduje obniżenie liczebności populacji już w następnym pokoleniu. Działanie takie nosi nazwę "techniki sterylnych samców" /sterile males technique/. Napromieniowanie szkodliwych owadów dawkami mniejszymi niż sterylizujące może przynosić również korzystne efekty gospodarcze. Wśród potomstwa owadów napromieniowanych takimi niskimi dawkami i "dzikich" owadów ujawniają się mutacje letalne, które w ciągu kilku pokoleń mogą doprowadzić do silnej redukcji populacji szkodnika, a tym samym zmniejszenia strat przezeń powodowanych.



Omawiana grupa metod zwalczania była stosowana na dużą skalę na południu Stanów Zjednoczonych, w Afryce oraz w basenie Morza Śródziemnego. Gatunkami tępionymi dotąd w ten sposób były m. in.: mucha tse-tse /*Glossina* sp./ ^{121,7,191}, nasionnica trześniówka /*Rhagoletis cerasi* L./ ¹²⁰¹ bolimuszka kleparka /*Stomoxys calcitrans* L./ ¹¹⁵¹, giez bydlęcy /*Cochliomyia hominivorax* Coquerell/ ^{11,3,41}, komar niemalaryczny /*Culex pipiens* L./, *Ceratitis capitata* ^{16,241}, mklik próchniczek /*Ephestia elutella* Hubner/ ¹⁵¹, owocówka jabłkóweczka /*Laspeyresia pomonella* L./ ¹⁹¹.

Taki sposób zwalczania nie zawsze może być stosowany. Przynosi on wymierne efekty ekonomiczne chroniąc rolnictwo, sadownictwo i przetwórstwo żywności przed nadmierną chemizacją, ale jest niecelowe, gdy chodzi np. o ochronę dóbr kultury. Nawet jeśli zwalczanie danego szkodnika na poziomie przyszłych pokoleń przyniosłoby jakiś efekt w makroskali po wielu latach, to jednak jest zupełnie niecelowe w przypadku konkretnego obiektu zabytkowego wymagającego jak najszybciej dezynsekcji. W takich okolicznościach konieczne jest użycie wyższych dawek, powodujących szybszą śmierć napromieniowanych owadów. W chwili obecnej ten sposób działania stosuje się do dezynsekcji tzw. zabytków ruchomych wykonanych z drewna /meble, ołtarze, rzeźby, malarstwo tablicowe itp./. Zwalczanymi gatunkami owadów są tu głównie kołatkowate /*Anobiidae*/ należące do takich gatunków jak kołatek domowy /*Anobium punctatum* Deg./ i wyschlik grzebykorożny /*Ptilinus pectinicornis* L./. Tradycyjnie stosowane są ciągłe dawki 0,25 - 0,5 kGy ^{18,22,181}, chociaż od kilkunastu lat podnoszone są krytyczne głosy, że są to dawki zbyt małe, aby szybko spowodować śmierć czy przynajmniej szybko wyeliminować możliwość zerowania tych stosunkowo odpornych gatunków ^{12,21,12,141}.

2. Żywiak chlebowiec /*Stegobium paniceum* L., *Anobiidae*, Col./ jako polifagiczny szkodnik różnych produktów oraz dóbr kultury.

Postacią powodującą szkody w magazynach, składach i fabrykach są polifagiczne larwy zerujące w produktach spożywczych pochodzenia roślinnego, takich jak: ziarna zbóż, różnego rodzaju kasze, fasola, ziarno i proszek kakaowy, kawa, herbata, czekolada oraz w produktach pochodzenia zwierzęcego: mączce rybnej, kostkach bulionu, karmie dla psów, suszonym mięsie itp. Mogą one dziurawić również skórę - w Ameryce żywiak powodował swego czasu znaczne szkody w magazynach obuwia. Rozległy asortyment produktów, które służyły za pożywienie larwom żywiaka jest zadziwiający. Wykazywane były z murszejącego drewna, z suszonych roślin a nawet z martwych owadów. Żywiak był "upartym gościem" sklepów zielarskich w pierwszej połowie XX w. /obok pustoszów z rodzaju *Ptinus*/ oraz w sklepach z przyprawami i w drogeriach. Larwy znajdowane były przy tym nie tylko w ostrych przyprawach korzennych

ale również w toksycznych towarach drogeryjnych, na ziarnie zatrutym strychniną, w tytoniu, w ziele wilczej jagody i tojadu. Mogą rozwijać się zarówno w "litych" substratach jak i w sypkich

Żywiak chlebowiec jest najbardziej znanym w Polsce chrząszczem drążącym oprawy z tektury i ze skóry oraz bloki kart starych książek i rękopisów.

Owad ten zatem notowany był często jako szkodnik w farmaceutykach i kosmetykach, jest stosunkowo odporny na niektóre trucizny i w zależności od opanowanych przezeń obiektów może podlegać zwalczaniu dwoma sposobami omówionymi w 1 części. Wyniki doświadczeń własnych sprzed kilku lat, przeprowadzone na tym gatunku, umożliwiają ilustrację zjawiska różnej odporności różnych stadiów rozwojowych owada na promienie gamma.

3. Różna odporność stadiów rozwojowych owadów na promieniowanie jonizujące.

Metodyka doświadczeń

Wszystkie stadia rozwojowe żywiaka chlebowca hodowano na suchym pieczywie. Ze względu na to, że jaja złożone zostały w głębi pożywki nie można było ich bezpośrednio obserwować ani dokładnie określić ich liczebności. Wiadomości o ich stanie uzyskiwano jedynie na podstawie obecności lub braku larw po 4 i po 12 tygodniach od napromieniowania. Larwy żywiaka umieszczono w probówkach na niewielkich kawałkach suchego pieczywa tak, że po ukruszeniu kawałka pożywki można było bezpośrednio obserwować stan owadów

Poczwarki wyłożono na bibule filtracyjnej umieszczonej na płytkach Petriego o średnicy 5 cm.

Postacie doskonale hodowane były, podobnie jak jaja, w ćwierćlitrowych słojach na pożywce. Ponieważ poruszały się one luźno po całym słoju, można było bezpośrednio kontrolować ich stan. Obserwowano również rozwój pokolenia pochodzącego od chrząszczy z tego doświadczenia.

Ogólnie przyjęto zasadę, że każda larwa hodowana jest oddzielnie, ze względu na możliwość wzajemnego uszkodzania lub nawet kanibalizmu. Pozostałe stadia hodowane były zbiorowo.

Owady testowe zostały napromieniowane zgodnie z warunkami sprecyzowanymi w tabeli 1, w komorze jonizacyjnej "Issledowatel" w Zakładzie VII Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Doświadczenia przeprowadzono nie jednorazowo, ze względu na konieczność wyhodowania odpowiedniej liczby osobników badanych gatunków w potrzebnym stadium rozwojowym. Stąd różnice w mocy dawki i w temperaturze otoczenia hodowanych owadów

Po napromieniowaniu obserwacje prowadzono w kilkudniowych odstępach /z wyjątkiem wcześniej omówionego przypadku jaj żywiaka chlebowca/.

Ze względu na sygnalizowany w piśmiennictwie znaczny wpływ temperatury na skutki zwalczania grzybów i owadów, doświadczenia na larwach żywiaka chlebowca przy dawce 0,25 kGy powtórzono trzykrotnie przy różnych zakresach temperatury w pomieszczeniu hodowlanym. Doświadczenia te przeprowadzono w dwóch etapach wykorzystując różnice w przebiegu temperatury powietrza miesięcy letnich w 1989 i 1990 r. oraz odmienne warunki termiczne w różnych pomieszczeniach tego samego budynku. Przy wspomnianym braku klimatyzacji nie udało się zapewnić stałych wartości temperatur w poszczególnych wariantach doświadczenia, co ilustruje ryc. 2.

Wyniki doświadczeń

W przypadku żywiaka chlebowca nie można było śledzić rozwoju jaj na bieżąco. Kontrole przeprowadzone po miesiącu i po trzech miesiącach od napromieniowania pożywki z jajami nie wykazały obecności larw przy wszystkich wariantach dawki napromieniowania. W wariantcie kontrolnym stwierdzono obecność licznych /ok. 120 osobników/ larw. Wszystkie wykazywały normalną ruchliwość i prawidłowy rozwój.

We wszystkich wariantach napromieniowane larwy żywiaka chlebowca zginęły, przy czym /ogólnie rzecz biorąc/ im większa była dawka promieniowania, tym szybsze było tempo wymierania i tym krótszy był czas wymarcia napromieniowanej grupy. Wyniki doświadczenia przedstawiono na ryc. 1 w celu porównania z wynikami napromieniowania innych stadiów rozwojowych tego gatunku. Larwy ginęły najczęściej przed wylinką lub w czasie linienia. Śmiertelność nienapromieniowanych larw kształtowała się na poziomie 12%.

Wielkość temperatury otoczenia po napromieniowaniu miała bardzo duży wpływ na wymieranie larw potraktowanych dawką 0,25 kGy. Wyniki tych doświadczeń przedstawiono na ryc. 2. Śmiertelność larw w wariantach kontrolnych kształtowała się na poziomie 0 - 11 %. Krzywej śmiertelności A odpowiada kontrola oznaczona symbolem I a krzywymi B i C wariant kontrolny oznaczony jako II. Im większa była temperatura otoczenia larw po dezynsekcji tym szybsze tempo wymierania oraz tym krótszy czas całkowitego unicestwienia napromieniowanych grup larw. Wyniki trzech doświadczeń z napromieniowaniem poczwarek przedstawiono na ryc. 3. Śmiertelność owadów w wariantach kontrolnych kształtowała się na poziomie od 0 do 20%.

W wariantcie z dawką 0,1 kGy liczba martwych i kalekich osobników doskonałych, które opuściły napromieniowane poczwarki, była nieznacznie większa niż w wariantcie kontrolnym. Okaleczenia jednak mogły być spowodowane także mechanicznymi urazami przy przenoszeniu poczwarek.

Po napromieniowaniu obserwacje prowadzono w kilkudniowych odstępach /z wyjątkiem wcześniej omówionego przypadku jaj żywiaka chlebowca/.

Ze względu na sygnalizowany w piśmiennictwie znaczny wpływ temperatury na skutki zwalczania grzybów i owadów, doświadczenia na larwach żywiaka chlebowca przy dawce 0,25 kGy powtórzono trzykrotnie przy różnych zakresach temperatury w pomieszczeniu hodowlanym. Doświadczenia te przeprowadzono w dwóch etapach wykorzystując różnice w przebiegu temperatury powietrza miesięcy letnich w 1989 i 1990 r. oraz odmienne warunki termiczne w różnych pomieszczeniach tego samego budynku. Przy wspomnianym braku klimatyzacji nie udało się zapewnić stałych wartości temperatur w poszczególnych wariantach doświadczenia, co ilustruje ryc. 2.

Wyniki doświadczeń

W przypadku żywiaka chlebowca nie można było śledzić rozwoju jaj na bieżąco. Kontrole przeprowadzone po miesiącu i po trzech miesiącach od napromieniowania pożywki z jajami nie wykazały obecności larw przy wszystkich wariantach dawki napromieniowania. W wariantcie kontrolnym stwierdzono obecność licznych /ok. 120 osobników/ larw. Wszystkie wykazywały normalną ruchliwość i prawidłowy rozwój.

We wszystkich wariantach napromieniowane larwy żywiaka chlebowca zginęły, przy czym /ogólnie rzecz biorąc/ im większa była dawka promieniowania, tym szybsze było tempo wymierania i tym krótszy był czas wymarcia napromieniowanej grupy. Wyniki doświadczenia przedstawiono na ryc. 1 w celu porównania z wynikami napromieniowania innych stadiów rozwojowych tego gatunku. Larwy ginęły najczęściej przed wylinką lub w czasie linienia. Śmiertelność nienapromieniowanych larw kształtowała się na poziomie 12%.

Wielkość temperatury otoczenia po napromieniowaniu miała bardzo duży wpływ na wymieranie larw potraktowanych dawką 0,25 kGy. Wyniki tych doświadczeń przedstawiono na ryc. 2. Śmiertelność larw w wariantach kontrolnych kształtowała się na poziomie 0 - 11 %. Krzywej śmiertelności A odpowiada kontrola oznaczona symbolem I a krzywymi B i C wariant kontrolny oznaczony jako II. Im większa była temperatura otoczenia larw po dezynsekcji tym szybsze tempo wymierania oraz tym krótszy czas całkowitego unicestwienia napromieniowanych grup larw. Wyniki trzech doświadczeń z napromieniowaniem poczwerek przedstawiono na ryc. 3. Śmiertelność owadów w wariantach kontrolnych kształtowała się na poziomie od 0 do 20%.

W wariancie z dawką 0,1 kGy liczba martwych i kalekich osobników doskonałych, które opuściły napromieniowane poczwarki, była nieznacznie większa niż w wariancie kontrolnym. Okaleczenia jednak mogły być spowodowane także mechanicznymi urazami przy przenoszeniu poczwarek.

W wariancie z dawką 0,25 kGy liczba martwych osobników wyraźnie odbiegała od wyniku w wariancie kontrolnym. Dawka ta nie spowodowała zabicia wszystkich osobników - liczba chrząszczy, które opuściły poczwarki przekroczyła tu 60%. Nie zaobserwowano natomiast udziału osobników wykazujących okaleczenia.

W trzecim doświadczeniu dawka 0,5 kGy pozwoliła przeobrazić się w chrząszcze ponad 40% napromieniowanych poczwarek, jednak liczba nieuszkodzonych osobników nie przekroczyła 10%. Okaleczenia polegały głównie na deformacji pokryw skrzydłowych. Dopiero dawka 1 kGy spowodowała zabicie wszystkich napromieniowanych poczwarek.

W żadnym wariancie doświadczeń nie zaobserwowano opóźnień w przepoczwarczaniu się napromieniowanych osobników w stosunku do kontroli.

Dalsza hodowla chrząszczy przeobrażonych z napromieniowanych poczwarek wykazała, że były one nieplodne. Nie uzyskano potomstwa od osobników hodowanych wspólnie w ramach poszczególnych wariantów dawek. W trakcie kontroli po 4 i 12 tygodniach stwierdzono natomiast bardzo liczne larwy, pochodzące od chrząszczy przeobrażonych z poczwarek z wariantu kontrolnego.

Wymieranie grup chrząszczy napromieniowanych różnymi dawkami oraz wymieranie kontroli przedstawiono na ryc. 4. Jedynie dawka 3 kGy, podobnie jak w przypadku larw trzech badanych gatunków owadów, spowodowała natychmiastowe zabicie wszystkich osobników, a dawka 2 kGy ich śmierć w ciągu kilku dni. Mniejsze dawki powodowały mało zauważalny efekt w stosunku do wariantu kontrolnego.

Wszystkie napromieniowane chrząszcze, nawet w przypadku dawki 0,1 kGy, były bezpłodne - nie uzyskano od nich potomstwa. Chrząszcze z wariantu kontrolnego rozmnażały się normalnie pozostawiając bardzo liczne potomstwo.

4. Możliwości radiacyjnego zwalczania żywiaka w różnych obiektach na tle teorii dotyczącej odporności owadów na promienie jonizujące

Poszczególne stadia rozwojowe danego gatunku owada wykazują różną odporność na promieniowanie gamma, ogólnie rzecz biorąc znacznie wyższą niż w przypadku ssaków. Istnieje kilka teorii wyjaśniających to zjawisko. Letalne dawki promieniowania, pod względem specyfiki działania, można podzielić na powodujące śmierć owadów w wyniku zakłóceń podziału komórkowego oraz powodujące natychmiastową lub bardzo szybką śmierć w wyniku innych silnych zakłóceń fizjologicznych,

będących skutkami zjonizowania materii komórek. Np. dawka 3 kGy powodowała natychmiastową śmierć wszystkich badanych stadiów rozwojowych żywiaka chlebowca, a dawka 2 kGy w czasie kilku - dwudziestu kilku dni, w zależności od stadium rozwojowego.

Poniżej tych wielkości dawek wymieranie napromieniowanych grup owadów jest znacznie wolniejsze, przy czym czas wymierania jest odwrotnie proporcjonalny do wielkości dawki i temperatury otoczenia. O szybkości tego zjawiska decyduje obecność komórek będących w trakcie podziału, a więc:

- 1/ gamet w okresie mejozy,
- 2/ komórek somatycznych w okresie mitozy.

Wysoką odporność owadów na promieniowanie jonizujące w zakresie dawek powodujących zakłócenia podziału komórek tłumaczy teoria Sulivana i Groscha /11/. Duża żywotność napromieniowanych owadów doskonałych wynika wg niej z pełnej dyferencjacji komórek somatycznych /u owadów dojrzałych komórki te już nie dzielą się/. Przy pomocy tej teorii łatwo jest wyjaśnić różną odporność na promieniowanie gamma poszczególnych stadiów rozwojowych owadów. Można uogólnić, że odporność danego gatunku wzrasta wraz z rozwojem osobniczym, przy czym zależność ta nie ma charakteru funkcyjnego - zależy od intensywności podziału komórkowego.

Najbardziej wrażliwe są świeżo złożone jaja, gdzie podziały materiału genetycznego zygoty są bardzo intensywne.

Chcąc eliminować na skalę przemysłową możliwość wystąpienia żywiaka w produktach spożywczych, należałoby korzystać z tych małych dawek rzędu setnych części kGy. Należy jednak podkreślić, że duża wrażliwość młodych jaj na radiację dość szybko mija, co ma wielkie znaczenie w przemyśle spożywczym /39/, a tym bardziej zielarskim, jeśli produkt na etapie obróbki pozostaje przez dłuższy czas nie zapakowany w sposób eliminujący zniesienie jaj.

Wzrost owadów odbywa się w stadium larwalnym. Można tu dodać, że proces rośnięcia wykazuje duże różnice w stosunku do wzrostu ssaków. Wspomniana teoria dobrze tłumaczy także stopniowe wymieranie napromieniowanych grup larw, gdzie część osobników będąca w momencie dezynsekcji w okresie wzrostu /a więc intensywnego podziału komórkowego/ szybko ginie, podczas gdy u innych, nie będących w tej fazie proces ten uruchamia się wraz z dojrzewaniem do linienia. Oczywiście im większa jest dawka promieniowania, tym szybsze i bardziej intensywne wymieranie.

Larwy napromieniowane nawet znacznie niższymi dawkami niż duże dawki powodujące natychmiastową lub szybką śmierć, wykazują słabsze zerowanie, zatrzymanie wzrostu ciała i przedłużenie fazy larwalnej /10/. Już to samo może powodować pewną śmiertelność larw jak i w wyniku częstszego porażania różnymi chorobami, będącymi dodatkowymi efektami uszkodzeń spowodowanych przez promienie gamma.

Chcąc zwalczać żywiaka jako szkodnika dóbr kultury należy stosować dawki szybko powodujące śmierć stadium będącego sprawcą zniszczeń, tj. larw. Dawki takie powodują jednocześnie śmierć jaj oraz niepłodność poczwerek i postaci doskonałych. W przypadku żywiaka dawkami takimi mogłoby być 1,5 - 3 kGy, o ile dawki takie nie powodowałyby niekorzystnych zmian papieru starodruków i rękopisów. Ponieważ takich wątpliwości nie ma w przypadku drewna, radiacyjna metoda dezynsekcji znalazła tu już od wielu lat zastosowanie /8,22,17,12,18/, mimo sygnalizowanych już zastrzeżeń odnośnie wielkości stosowanych obecnie dawek. Należy przy tym podkreślić, że poszczególne gatunki owadów wykazują różną odporność na radiację, a kołatkowate należą do najodporniejszych.

Czynnikiem przyspieszającym zabicie zwalczanych organizmów, co stwierdzono wcześniej w stosunku do owadów jak i grzybów, jest podwyższona temperatura otoczenia. Ryc. 2 przedstawiający różne tempo wymierania napromieniowanych kilkumiesięcznych larw żywiaka chlebowca, przy trzech różnych zakresach wielkości temperatury, jest wymowną ilustracją tej prawidłowości. Korzystając z niej można obniżyć znacznie wielkość dawki, a tym samym wyeliminować możliwość uszkodzenia tworzywa starodruków i manuskryptów.

Napromieniowanie poczwerek żywiaka chlebowca dawkami 0,1 i 0,25 kGy spowodowało znacznie mniejszą ich śmiertelność niż w przypadku larw. Ponad 30% udział kalekich osobników doskonałych /tj. chrząszczy/, które powstały z poczwerek napromieniowanych dawką 0,5 kGy związany jest z uszkodzeniami rozwijających się skrzydeł i pokryw skrzydłowych. Wprawdzie u poczwerek nie występuje zjawisko wzrostu, ale w pewnym okresie odbywa się bardzo intensywny podział komórek prowadzący do wytworzenia organów i części ciała w kształcie właściwym dla dojrzałych osobników. Zjawisko większej przeżywalności napromieniowanych poczwerek / w stosunku do larw/ oraz spadek liczby przepoczwarczających się owadów po napromieniowaniu znane jest również z wcześniejszych doświadczeń na szkodnikach upraw i zmagazynowanej żywności /10//.

Chociaż postacie doskonałe owadów są najbardziej odporne na promienie jonizujące, to jednak dawki wielkości potrzebnej do zabicia larw mogą spowodować znacznie szybszą śmierć imagines niż śmierć naturalna. Dawki promieniowania nie powodujące natychmiastowej śmierci przy wystarczającej wielkości obniżają aktywność życiową dojrzałych postaci i skracają długość ich życia /10/. Należy tu wspomnieć o dwóch dalszych teoriach wyjaśniających stosunkowo dużą odporność owadów na promienie gamma.

Fritz-Niggli /11/ dużą odporność owadów na promieniowanie jonizujące wiązał z obecnością w ich organizmach katalazy, enzymu rozkładającego nadtlenek wodoru, powstający w wyniku napromieniowania.

Kałmykow ¹¹¹ natomiast dużą odporność tych organizmów na promieniowanie jonizujące tłumaczył /oprócz braku dzielenia się komórek/ pewnymi właściwościami procesów przemiany materii, szczególnie w procesie oddychania.

Dawki 3 i 2 kGy spowodowały natychmiastową lub szybką śmierć chrząszczy żywiaka chlebowca w niniejszych doświadczeniach, co przypisać można ogólnemu zjonizowaniu treści komórek somatycznych. Przy mniejszych dawkach skutek był niezauważalny, co w pewnej mierze można było przypisać zarówno brakowi dzielących się komórek somatycznych i wspomnianym możliwościom regeneracji jak i ubocznym przyczynom. Efekt większej żywotności napromieniowanych chrząszczy żywiaka w stosunku do kontroli /widoczny zwłaszcza w przypadku dawki 0,5 kGy/ mógł być spowodowany niejednorodnym udziałem chrząszczy będących w różnym wieku, tj. kontrola mogła zawierać większą liczbę starszych chrząszczy, które szybciej wymarły w naturalny sposób. Duża pracochłonność codziennego odłowu pojawiających się imagines /chrząszcze były pobierane co 3 - 7 dni/ spowodowała dosyć przypadkowy dobór wiekowy osobników użytych w poszczególnych wariantach tego doświadczenia, czego nie udało się uniknąć przy hodowli materiału testowego w domowych warunkach.

Dawki pozwalające przeżyć napromieniowanym poszczególnym stadiom rozwojowym powodują zakłócenia w rozmnażaniu osobników dojrzałych. LaChance i współautorzy ¹¹⁶ wyróżnili kilka typów takich zakłóceń, zależnych od wielkości dawki promieni gamma i od typu gamet obecnych aktualnie w ciele owada. Należy tu zaznaczyć, że cykl powstawania komórek rozrodczych u owadów odbiega od tego procesu u ssaków. Np. spermatogeneza u owadów rozpoczyna się już u świeżo wyklutych larw i trwa przez cały rozwój osobniczy. W poszczególnych stadiach rozwojowych obecny jest /w ogólnie lub w dominującej większości/ jeden typ gamety, przy czym poszczególne typy są w różnym stopniu wrażliwe na promieniowanie gamma.

Napromieniowanie stadiów owada, które wykazują obecność najwrażliwszego typu komórek rozrodczych, może spowodować aspermię, napromieniowanie zaś poczwarek i postaci doskonałych /zawierających odpowiednio spermatydy i plemniki lub jedynie plemniki/ wywołuje dominujące mutacje letalne.

We wszystkich wariantach doświadczeń, gdzie napromieniowano poczwarki lub chrząszcze żywiaka chlebowca, nie wyhodowano pochodnych pokoleń, podczas gdy w wariantach kontrolnych proces ten przebiegał normalnie. Chcąc zastosować radiacyjne metody zwalczania żywiaka jako szkodnika w magazynach żywności, należałoby stosować jeszcze niższe dawki, powodujące jedynie niezdolność chrząszczy do płodzenia następnych pokoleń.

Tab. 1

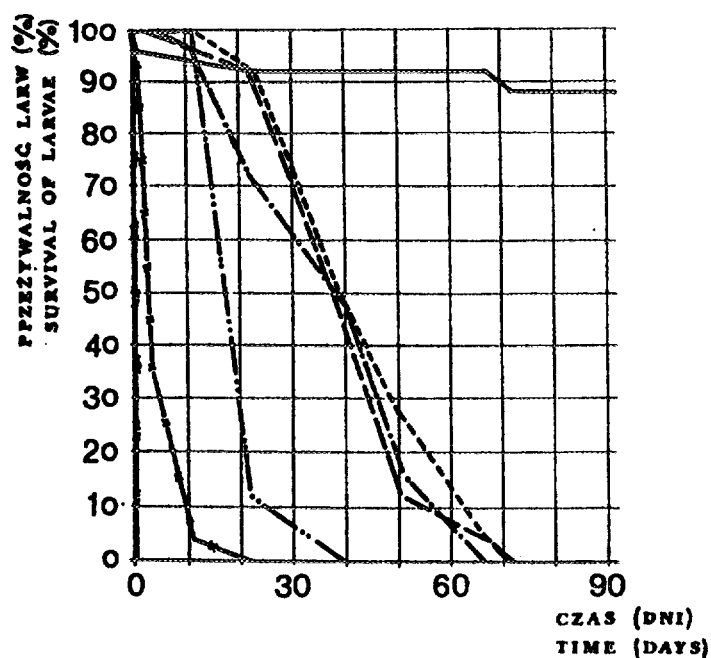
Zestawienie warunków przeprowadzonych doświadczeń: liczebności grup testowych w różnych stadiach rozwojowych żywiaka, wielkości i mocy dawki promieni gamma oraz temperatury powietrza w hodowli po napromienianiu.

Stadium rozwojowe	Liczba osobników użytych w jednym wariancie doświadczenia	Dawki promieniowania gamma w różnych wariantach doświadczenia (kGy)	Moc dawki (kGy/h)	Temperatura powietrza w hodowli testowych owadów
młode jaja 2-3 dniowe	powyżej 100	0; 0,025; 0,5; 0,1; 0,25	1,25	zmienna temp. pomieszczenia 20-25°C
starsze jaja 7-10dniowe	powyżej 100	0; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1	1,25	zmienna temp. pomieszczenia 20-25°C
starsze larwy	25	0; 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2; 3;	1,25	zmienna temp. pomieszczenia 21-25°C
poczwarki	13-21	0; 0,1; 0; 0,25; 0; 0,5; 1	9,6	zmienna temp. pomieszczenia 20-26°C
postacie doskonałe	powyżej 40	0; 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2; 3	9,8	zmienna temp. pomieszczenia 20-26°C

5. Spis literatury

1. Baumhover A. H.: "Eradication of the Screwwormfly", Journal of the American Association 1966, vol. 196 s. 240-248,
2. Bar M., Kerner G., Kohler W., Unger W.: "Die Bekämpfung holzzerstrender Insekten mit ionisierender Strahlung", Neue Museum Kunde 1983, 26/4, s. 208-215,
3. Bushland R. C.: "Sterility principle for insects control", IAEA, Vienna 1971,
4. Bushland R. C.: "Use of Radiation in Insects Control", Medical and Veterinary Entomology, Proceedings Tenth International Congress of Entomology 1956 /1958/, vol. 3, s. 711-715,
5. Brower J. H.: "Meeting Competitiveness of Irradiation-Substerilized Males of Tobacco Moth", Journal of Economic Entomology 1982, vol. 75, s. 454-457,
6. Commission of the European Communities, Biological Science, Proceedings of a workshop "The use of ionizing radiation in agriculture", 22, 23 and 24 March 1976, Wageningen, The Netherlands,
7. Curtis C. F.: "Factors affecting the efficiency of the sterile insect release method for tse-tse", Isotope and radiation research on animal diseases and their vectors, IAEA, Vienna 1980,
8. Detanger B., Ramiere R., de Tassigny C., Eymery R., Nadaillac L. D.: "The treatment of wooden objects", Revue Bois et Forêts des Tropiques", 154/1974, s. 59-62,
9. Dickler E.: "Integrierte Bekämpfung des Apfelwicklers unter besonderer Berücksichtigung der Insektensterilisationsmethode", Mitteilung der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Berlin-Dahlem 1978, 180, s. 54-56,
10. Ignatowicz S.: "Możliwości zwalczania szkodników magazynowych za pomocą promieni jonizujących", Postępy Nauk Rolniczych 2/1983, s. 97-116,
11. Klimpinia A. E.: "Jonizirujusczije izluczenija w borbie s wriednymi nasiekomymi", Izdatelstwo ZINATIJE, Riga 1971,
12. Krajewski A.: "Zwalczanie owadów - szkodników technicznych drewna za pomocą promieni gamma", w: Materiałach XV Sympozjum "Ochrony Drewna", Rogów 26-28 września 1990, Wydawnictwo SGGW, Warszawa 1990, s. 23-29,
13. Krajewski A.: "Wykorzystanie promieni gamma do ochrony zabytków", Ochrona Zabytków 2/1991, s. 104-111,
14. Krajewski A.: "Z badań nad zwalczaniem promieniami gamma owadów niszczących zabytki i muzealia : 2 część - odporność różnych gatunków", maszynopis, w druku w Ochronie Zabytków,

15. La Brecque G. C., Patterson R. S., Williams D. F., Weidhaas D. E.:
"Control of the Stable Fly *Stomoxys calcitrans* /Diptera, Muscidae/ on
St. Croix, U.S. Virgin Islands, using integrated pest management
measures.
Journal of Medical Entomology 1981, vol. 18/3, s. 194-196,
16. La Chance L. E., Schmidt C. H., Bushland R. C.: "Radiation induced
sterilization", w: "Pest Control" Ch. 4 (W. W. Kilgore, R. L. Donitt
Eds.), Academic Press; New York 1967,
17. Mączyński D.: "Zastosowanie promieni gamma w dziedzinie konser-
wacji zabytków", Ochrona Zabytków 4/1985, s. 311-314,
18. Pękała W., Perkowski J.: "Technika radiacyjna", Biuletyn Informacyj-
ny Konserwatorów Dzieł Sztuki 3,4/1993, s. 4-6,
19. Offori E. D., Czock K. H.: "The Use of "Fast" Neutron and Gamma
Radiation to Sterilize the Tsetse Fly *Glossina tachinoides* Westw".,
International Journal of Applied Radiation and Isotopes 1975, vol. 26,
s. 257-260,
20. Russ K.: "Untersuchungen über praktische Anwendung der "SIT"
/sterile insect technique/ als Bekämpfungsmethode gegen Kir-
schfruchtfliege /*Rhagoletis cerasi* L./ in Österreich",
Der Pflanzenarzt. 1976, 29,5, s. 56-58,
21. Timischl W.: "Über ein statistisches Kontrollmodell für die Massen-
zucht von Tsetsefliegen",
Zeitschrift für Angewandte Zoologie 1987, 67,3, s. 365-376,
22. Unger W.: "Möglichkeiten zur Bekämpfung Holzzerstörender Insek-
ten durch physikalische Methoden",
Holztechnologie 1984, 5, s. 264-269,
23. Urban J., Justa P.: "Conservation by gamma radiation: the Museum
of Central Bohemia in Roztoky",
Museum 1984, s. 165-167,
24. Vargas C., Brauns L. M.: "Efectos de tratamiento combinado de re-
frigeración e irradiación gamma en adultos de *Ceratitis capitata*
Wied.",
Annales del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias 1972, s.
171-183.
25. White L. D.: "Codling Moth: Effects of 30 Krad Gamma Irradiation to
the Male Parent on Production and Fertility of the F1 Progeny",
Journal of Economic Entomology 6/1978, s. 849-850,
26. Wohlgemuth R.: "Untersuchungen zur Bekämpfung des Mottenbefall
/Plodia interpunctella - Dorrobstotter/ an Susswarenprodukten Anzei-
ger für Schädlingkunde 2/1976, s. 25-30.

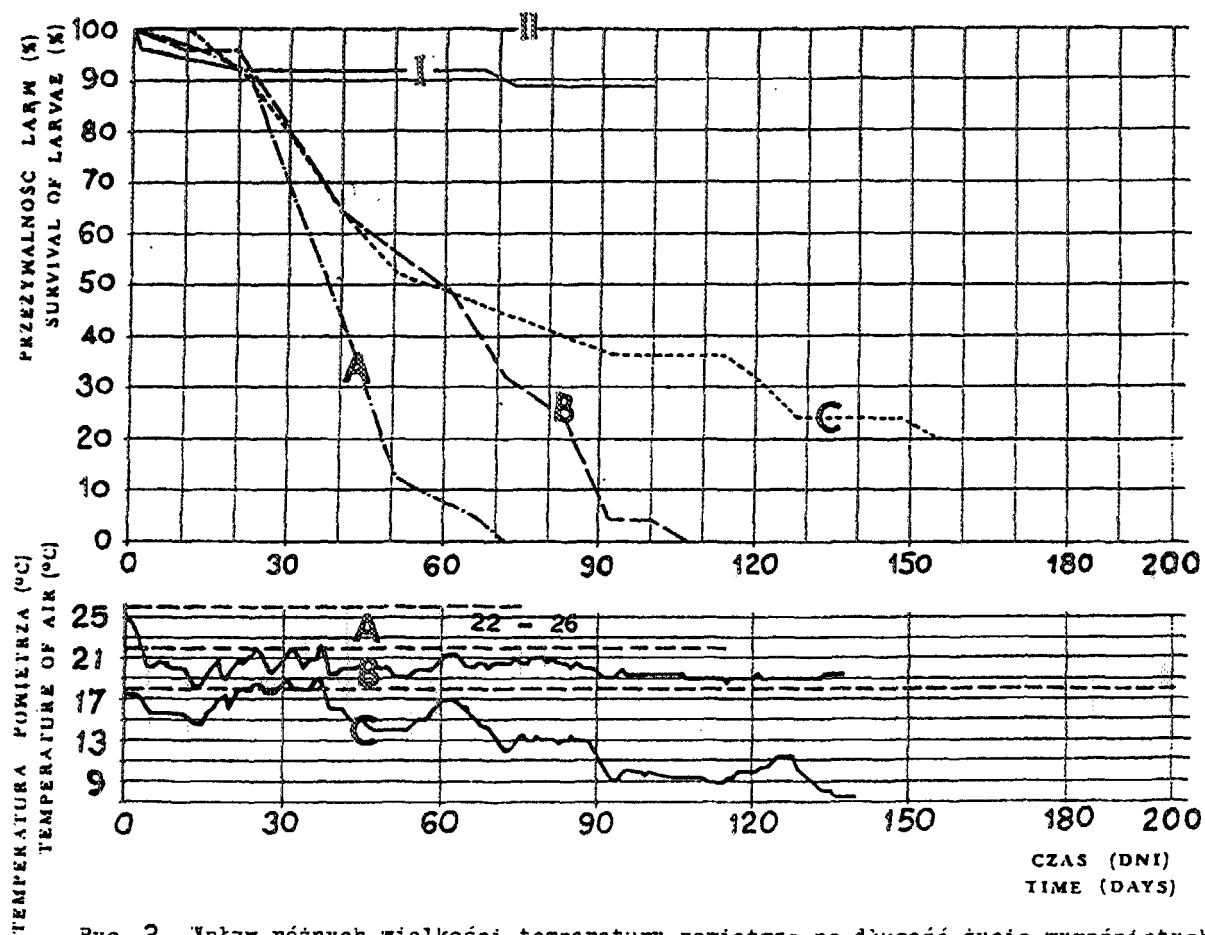


TEMPERATURA 21-25°C
TEMPERATURE

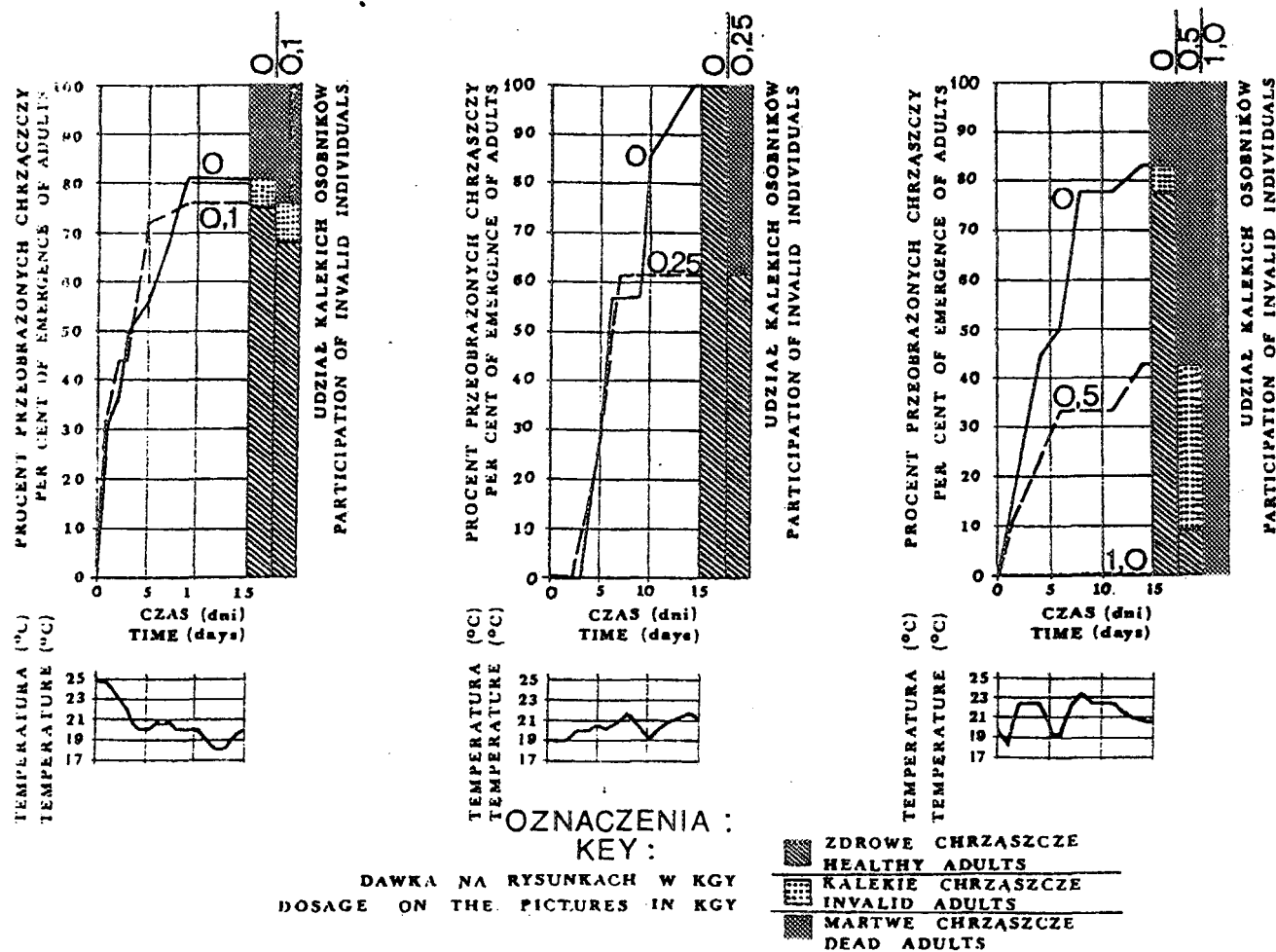
OZNACZENIA (DAWKA W KGY):
KEY (DOSE IN KGY):

..... 0
 ----- 0,1
 - . - . - . 0,25
 0,5
 1
 2
 3

Ryc. 1. Wpływ różnych dawek promieni gamma na przeżywalność wyrosniętych larw żywiaka chlebowca /*Stegobium paniceum* L./. Pod rysunkiem podano temperaturę powietrza, w której hodowano larwy po napromieniowaniu.

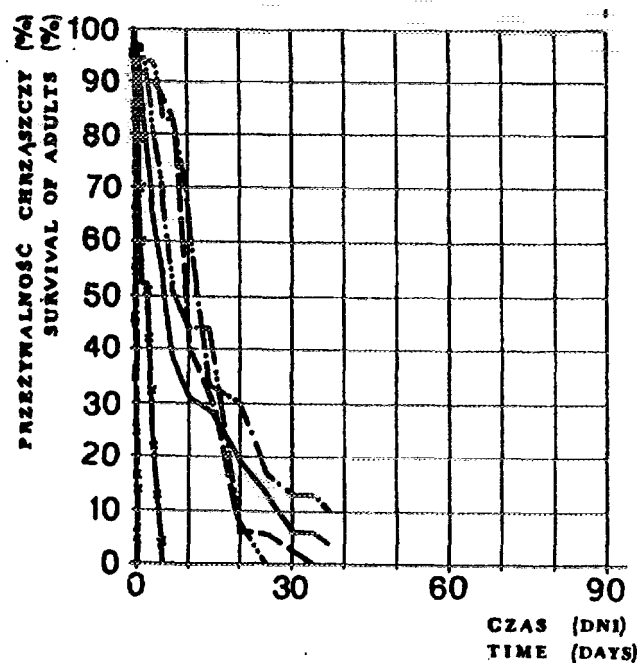


Ryc. 2. Wpływ różnych wielkości temperatury powietrza na długość życia wyrośniętych larw żywiaka chlebowca /*Stegobium paniceum* L./ poddanych działaniu dawki 0,25 kGy promieni gamma.
 U góry: krzywe przeżywalności napromieniowanych /A, B i C/ i nienapromieniowanych /I i II/ larw,
 u dołu: przebieg odpowiadających im temperatur /B i C/ - w przypadku A, gdzie nie prowadzono ciągłej rejestracji pomiarów podano tylko ogólnie zakres temperatury.



Ryc. 3. Wpływ różnych dawek promieni gamma w trzech doświadczeniach na przeobrażanie poczwarek żywiaka chlebowca /*Stegobium paniceum* L./.

U dołu rysunku przedstawiono przebieg temperatury powietrza, w której hodowano poczwarki.



TEMPERATURA 20-26 °C
TEMPERATURE

OZNACZENIA (DAWKA W KGY):
KEY (DOSE IN KGY):

..... 0
 0.25
 0.5
 1
 2
 3

Ryc. 4. Wpływ różnych dawek promieni gamma na przeżywalność chrząszczy żywaka chlebowca /*Stegobium paniceum* L./.
Pod rysunkiem podano zakres temperatury powietrza w hodowli chrząszczy.

PRZEMYSŁOWE ZASTOSOWANIA WIĄZKI ELEKTRONÓW

Andrzej G. Chmielewski
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej



PL9702415

1. WSTĘP

Uderzenie pioruna, przeskok iskry elektrycznej - wszyscy mieliśmy okazję zaobserwować siłę działania wiązki elektronów.

W epoce elektryczności, człowiek szybko nauczył się ją wykorzystywać do wykonywania pożytecznej pracy. Spawanie czy też cięcie wiązką elektronów jest powszechnie stosowane w technice. Rozpędzona wiązka elektronów o energii 20-30 tysięcy eV kreśli obraz na ekranie kineskopu telewizyjnego czy też monitora komputerowego.

Coraz szersze zastosowania techniczne znajdują akceleratory elektronów, których zasada działania jest analogiczna do zasady działania kineskopu (Rys. 1). Przemysłowe akceleratory elektronów emitują wiązkę o energii sięgającej 10 MeV i o mocy sięgającej setek kilowatów [1].

2. MODYFIKACJA POLIMERÓW

Prof. Charlesby nasz wielki przyjaciel, którego nie ma już wśród nas, a który tak często i chętnie wizytował Warszawę i Łódź, w swojej opublikowanej w 1954 r. pracy stwierdził,

„.....indukowane przez promieniowanie sieciowanie lub degradacja tworzyw mogą znaleźć zastosowanie w procesach przemysłowych. Zgrubna ocena kosztów pozwala na stwierdzenie, że proces ma znaczenie handlowe” [2]. Od tego czasu minęło wiele lat i technologia jest szeroko stosowana, również w Polsce.

Możliwe zastosowania zestawiono w Tabeli 1 [3]. Obróbce radiacyjnej może być poddane wiele typów polimerów, ich zestawienie podano w Tabeli 2 [4].

Zestawienie zastosowań akceleratorów w Japonii przedstawia Rys. 2 [3]. W Polsce istnieją dwa ośrodki produkcji rur i taśm termokurczliwych, IChTJ [5] i ZWUT, Czułchów wyposażone w akceleratory rosyjskie ILU-6, 20 kW, 2 MeV.

Proces produkcji rur posiadających pamięć kształtu przedstawia Rys. 3. OBR „Energokabel” Piastów wraz z IChTJ eksportuje poprzez Elektrim SA urządzenia oraz know-how dotyczący tej technologii.

Ostatnim hitem technologicznym jest obróbka radiacyjna kanalizacyjnych rur polietylenowych do gorącej wody. Wzrost wytrzymałości termicznej tych rur prezentuje Rys. 4 [4].

Szerokie zastosowanie wiązki elektronów w liniach przygotowywania półfabrykatów dla produkcji opon samochodowych pozwala na otrzymanie bezpiecznych produktów (zapobieganie „wystrzałom” opon) [6].

Polskim opracowaniem (MITR Pt) są opatrunki hydrożelowe uzyskiwane poprzez sieciowanie hydrożeli [7]. Zostały one nagrodzone złotymi medalami na targach wynalazków w Polsce, Brukseli i Budapeszcie, są produkowane przez kilku producentów i odniosły niepodważalny sukces rynkowy.

3. MODYFIKACJA TYRYSTORÓW

Poprzez napromieniowanie elektronami struktur półprzewodnikowych możliwe jest uzyskanie szybkich tyrystorów. W Polsce technologię opracowały wspólnie ZE Unitra-Lamina i IChTJ. Uzyskano tyrystory o czasie wyłączenia 12,563 μ s. Stosowanie tyrystorów szybkich prowadzi do znacznego zmniejszenia zużycia energii elektrycznej w jednostkach trakcyjnych (przemysłowych i komunalnych), systemach grzania indukcyjnego etc. Oszczędności na początku lat osiemdziesiątych oceniano na 32 GWh rocznie w skali kraju.

4. STERYLIZACJA

Toksyczność tlenku etylenu, mała termiczna odporność utensyliów medycznych jednorazowego użytku powoduje, że sterylizacja radiacyjna staje się coraz bardziej szeroko stosowaną techniką. Odporność bakterii na promieniowanie jest stosunkowo niska (Tabela 3) [9] co ułatwia proces. Głęboka penetracja promieniowania pozwala na prowadzenie sterylizacji w opakowaniach zbiorczych. Większość tworzyw stosowanych do wytwarzania utensyliów medycznych jest odporna na promieniowanie (Tabela 4) [10].

W niektórych przypadkach konieczne jest opracowywanie tworzyw specjalnych odpornych na przyspieszone promieniowaniem starzenie np. polipropylenu nowego typu opracowany w IChTJ [10] na strzykawki jednorazowe.

Ograniczony zasięg elektronów, wyklucza ich stosowanie do sterylizacji produktów wykonanych z metalu. W takim przypadku należy stosować konwersję e^-/X która ma sens przy zastosowaniu akceleratorów dużej mocy 50-200 kW. Inną możliwością jest stosowanie promieniowania gamma. Schemat stacji sterylizacji pracującej w IChTJ przedstawia Rys. 5.

5. UTRWALANIE I HIGIENIZACJA ŻYWNOŚCI

Promieniowanie jonizujące pozwala na dekontaminację i dezynsekcję żywności, przedłuża okres jej przechowywania i pozwala na kontrolowanie czasu dojrzewania. Cele stosowania obróbki radiacyjnej żywności przedstawia Tablica 5 a stosowane dawki Tablica 6 [12]. Ważnym zastosowaniem jest dezynfekcja ziół, skażonych w trakcie wzrostu, zbierania i procesów przeróbki [13].

6. ZASTOSOWANIA EKOLOGICZNE

Osad biologiczny powstający w procesie biologicznej obróbki ścieków może stanowić dobry nawóz, jest jednak skażony patogenami. Akcelerator elektronów może być użyty do jego higienizacji [14]. Schemat instalacji przedstawia Rys. 6.

Dużym problemem ekologicznym, szczególnie w krajach gdzie energetyka wykorzystuje paliwa kopalne jest emisja tlenków siarki i azotu, które wywołują zjawisko tzw. kwaśnych deszczów. Coraz bardziej powszechne jest stosowanie instalacji do oczyszczania gazów spalinowych.

W technologiach konwencjonalnych konieczne jest stosowanie jednego procesu (np. mokrej metody wapniakowej) do usuwania SO_2 , innego do usuwania No_x (np. selektywnej redukcji katalitycznej amoniakiem) i jeszcze innego do usuwania lotnych zanieczyszczeń organicznych (np. sorpcja).

W EC Kawęczyn zbudowano i uruchomiono instalację pilotową (ca 20 000 Nm³/h) wykorzystującą wiązkę elektronów do jednoczesnego usuwania SO₂ i NO_x. Uzyskiwane skuteczności usunięcia sięgają 98% dla SO₂ i 90% dla NO_x. Otrzymywany produkt stały (siarczan i azotan amonowy) jest pełnowartościowym nawozem sztucznym stosowanym jednoskładnikowo lub jako składnik wiążący w nawozach typu NPK.

W wyniku reakcji utleniania biegnących pod wpływem wiązki elektronów niszczone są lotne zanieczyszczenia organiczne co powoduje, że proces jest niezwykle atrakcyjny do stosowania i w przypadku innych gazów odlotowych np. pochodzących ze spalania odpadów komunalnych.

Ponieważ energia wiązki elektronów jest głównie zużywana w trakcie usuwania NO_x warunki procesu mogą być tak dobrane, że jej konsumpcja może być ograniczona przy zachowaniu wysokiej, przekraczającej 90% wydajności usunięcia SO₂.

Po zebraniu doświadczeń na instalacji pilotowej podjęto decyzję co do budowy stacji przemysłowej w EC Pomorzany. Ogólny schemat instalacji przedstawiono na Rys. 7.

7. PODSUMOWANIE

Zastosowanie wiązki elektronów z akceleratora znalazło szerokie zastosowania technologiczne. W Polsce funkcjonuje szereg instalacji badawczych, usługowych i produkcyjnych wyposażonych w akceleratory elektronów.

Budowa instalacji w EC Pomorzany spowoduje, że największa instalacja przemysłowa wyposażona w akceleratory o mocy 1,2 MW będzie działała w Polsce. Sprawi to, że będzie to jedna z nielicznych dziedzin technologii „high-tech” w których kraj nasz osiągnął przodującą rolę w świecie.

LITERATURA

1. Z. Zimek, A.G. Chmielewski, Present Tendencies in Construction of Industrial Electron Accelerators Applied in Radiation Processing, *Nukleonika*, 38(2), 3-20(1993)
2. A. Charlesby, How Radiation Affects Long-Chain Polymers, *Nucleonics*, 16(6), 18-25(1954).
3. S. Machi, Radiation Technology for Industrial Application and Environmental Protection, IAEA, Vienna, July 1993
4. A. Zyball, J. Gehring, Grosslinking of Plastics by Means of Ionising Radiation, Regional Management Seminar on Accelerator Based Radiation Processing, Damascus, Syria, 3-7 Dec. 1995.
5. I. Kałuska, Technologia sieciowania radiacyjnego polietylenu w zastosowaniu do otrzymywania wyrobów termokurczliwych, *Materiały Symp., „Technika jądrowa, w przemyśle, medycynie, rolnictwie i ochronie środowiska”*, Warszawa, 24-27 kwietnia 1995, str. 97-98
6. S.A. H. Mohammed, J. Walker, Application of Electron Beam Radiation Technology in Tire Manufacturing, *Rubber Chem. and Techn.*, 59, 482-496 (1986)

7. J.M. Rosiak, Radiation Formation of Hydrogels, J. Controlled Release, 31,9-19(1994)
8. W. Scharf, Akceleratory cząstek naładowanych, PWN, Warszawa, 1989
9. T. Achmatowicz, Zasady dopuszczania wyrobów sterylizowanych radiacyjnie do stosowania w medycynie, Materiały III Jesiennej szkoły sterylizacji radiacyjnej, Warszawa, 1995, str. 90-99.
10. J. Bojarski, Z. Bułhak, G. Burlńska, I. Kałuska, Z. Zimek, D. Szwojnicka, Medical Quality of the Radiation Resistant Polypropylene, Rad.Phys.Chem.,46,No.4-6, 801-804(1995).
Z. Zimek, ibid, poz. 5, str. 99-102.
11. S.D. Gague, J. Jacob, J. Mangano, Food Processing by X-Ray and E-Beam Irradiation, US Army Natick R and D Center.
12. W. Migdał, H.B. Owczarczyk, Zbadanie możliwości wykorzystania wiązki elektronów w procesie wyjąławiania wybranych fitoterapentyków, Raport IChTJ, B-15/96, Warszawa, 1996.
13. A.G. Chmielewski, Z. Zimek, T. Bryl-Sandelewska et al, Desinfection of Municipal Sewage Sludges in Installation Equipped with Electron Accelerator, Rad. Phys. Chem., 46(4-6),1071-74,1995.
14. A.G. Chmielewski, E. Iller, Z. Zimek, M. Romanowski, U. Koperski, Industrial Demonstration Plant for Electron Beam Flue Gas Treatment, Raport IChTJ IChTJ-2125/VI, Warszawa, 1991.

TABELA 1

Przemysłowe zastosowania akceleratorów elektronów do modyfikacji polimerów

- Sieciowane izolacje kabli i przewodów (odporność cieplna).
- Spieniony polietylen.
- Termokurczliwe rury i taśmy.
- Utrwalanie pokryw powierzchniowych (drewno, papier, płytki dachowe, arkusze blachy, płyty gipsowe, dyskietki).
- Taśmy samoprzylepne.
- Kompozyty drewno-tworzywo (odporne na ścieranie, wodoodporne).
- Flokulanty polimerowe (wysoki ciężar cząsteczkowy).
- Opony samochodowe (sieciowanie).
- Proszek teflonowy (degradacja).
- Soczewki kontaktowe.
- Absorbenty wody (pieluchy jednorazowe etc.)
- Włókna adsorbujące odory.
- Sieciowany poliuretan (sensory hamulcowe).
- Sieciowany nylon.
- Separatory bateryjne (szczepiony polietylen)

TABELA 2

Polimery które mogą być sieciowane radiacyjnie

Thermoplastics

Polyolefine

CSM	Chlorosulfonated polyethylene
EEA	Ethylene-ethylene acrylate copolymers
EPDM	Ethylene-propylene-terpolymers
EVA	Ethylene-vinyl acetate copolymers
PE	Polyethylene (PE-LD, PE-HD, PE-LLD)
CPE	Chlorinated polyethylene
PEO	Polyethyleneoxide
PP	Polypropylene (*)

Styrene-polymers

ABS	Acrylonitril butadiene styrene copolymers (*)
SB	Styrene butadiene copolymers (*)
PS	Polystyrene(*)

Polyester

PBT	Polybutylene terephthalate (*)
PET	Polyethylene terephthalate (*)
UP	Polyester resin unsaturated

Halogenated polymers

CSM	Chlorosulfonated polyethylene
ETFE	Ethylen-tetrafluorethylene
FEP	Tetrafluorethylene-perfluoropropylene copolymer
FPM	Fluorelastomers
CPE	Clorinated polyethylene
PVC	Polyvinyl chloride
PVDF	Polyvinylidene fluoride
PVF	Polyvinyl fluoride

Other polymers

PA	Polyamide (PA6, PA6.6, PA11, PA12) (*)
PVAL	Polyvinyl alcohol

Elastomers

ACM	Acrylic rubber
BR	Cis-1,4-polybutadiene
CR	Chloroprene rubber
CSM	Chlorosulfonated polyethylene
EPDM	Ethylene-propylene-terpolymers
EPM	Ethylene-propylene-elastomers
FPM	Fluoro rubber
IR	Cis-1,4-polyisoprene
NR	Natural rubber

NBR	Nitrile rubber
CPE	Chlorinated polyethylene
SBR	Styrene-butadiene rubber
SBS	Styrene-butadiene-styrene-copolymers (*)
SI	Silicone rubber

Thermoplastic elastomers

FPM	Fluorelastomer (thermoplastic)
TPE-E	Polyetherester copolymer (*)
TPE-O	Elastomers of polyolefine
TPE-S	Elastomers of styrene
TPE-U	Polyurethane, thermoplastic (*)
TPE-V	Polyolefine with vulcanized parts

(*) For some polymers respectively compounds it is necessary to add prorads. Nowadays, many commercial compounds for crosslinking by irradiation have prorads. There are also for the application improvements, the reduction of dose, the flame retarding and other improvements.

TABELA 3. Promienioczulość niektórych bakterii

Mikroorganizm	Ośrodek napromieniowany	Dawka D₁₀[krad]
Bakterie gramujemne:		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	taśma papierowa	2,9
<i>Escherichia coli</i>	taśma papierowa	8,5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	taśma papierowa	5,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	taśma papierowa	24,0
<i>Salmonella paratyphi B</i>	bufor fosforanowy	19,0
Bakterie gramdodatnie:		
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i>	taśma papierowa	18,0
<i>Sarcina lutea</i>	taśma papierowa	89,0
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	taśma papierowa	52,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	taśma papierowa	32,0
<i>Corynebacterium acnes</i>	taśma papierowa	29,0
Bakterie tlenowe zarodnikujące:		
<i>Bacillus globigii</i>	taśma papierowa	120,0
<i>B. subtilis</i>	taśma papierowa	170-250
<i>B. pumilus</i>	taśma papierowa	170-330
<i>B. stearothermophilus</i>	taśma papierowa	210,0
Bakterie beztlenowe zarodnikujące:		
<i>Clostridium novyi</i>	taśma papierowa	220,0
<i>Cl. Welchii</i>	taśma papierowa	270,0
<i>Cl. botulinum</i>	bufor fosforanowy	130-340

TABLICA 4

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

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

TABELA 5

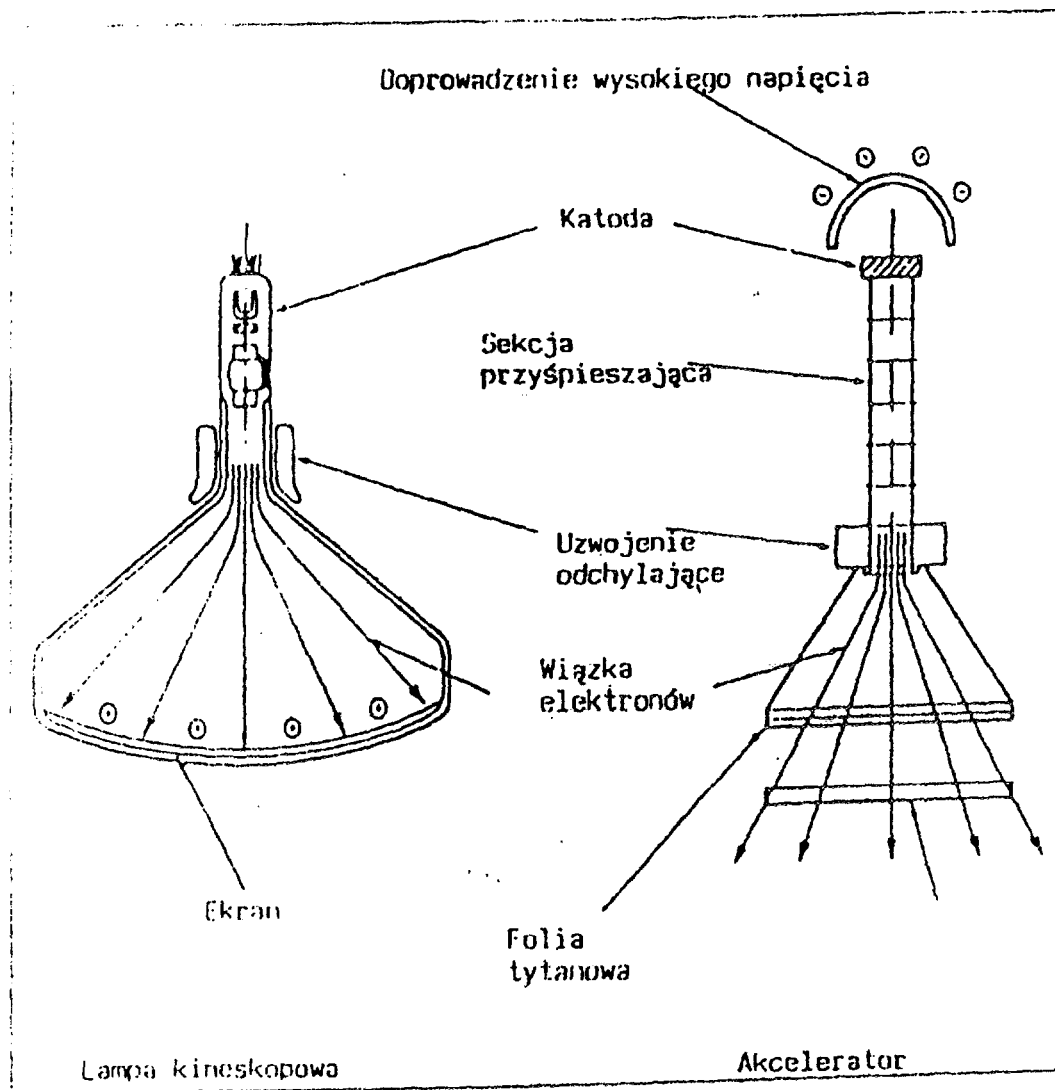
Zastosowanie promieniowania do utrwalania żywności

CEL	OBRABIANA ŻYWNOSĆ
Przeciwdziałanie kiełkowaniu	Cebula, ziemniaki
Opóźnienie dojrzewania	Pomidory, mango, papaya
Ograniczenie populacji insektów	Ryż, mąka, groch
Dekontaminacja	Kurczaki, herbata, enzymy
Przedłużenie czasu przechowania	Owoce, warzywa, owoce morza, chleb
Niszczanie insektów	Zboże, suszone owoce, przyprawy, kakao
Redukcja flory mikrobiologicznej	Owoce morza, enzymy
Wstrzymanie wzrostu	Grzyby
Dezynsekcja	Przyprawy, mrożone krewetki, nóżki żab
Sterylizacja	Żywność szpitalna

TABELA 6

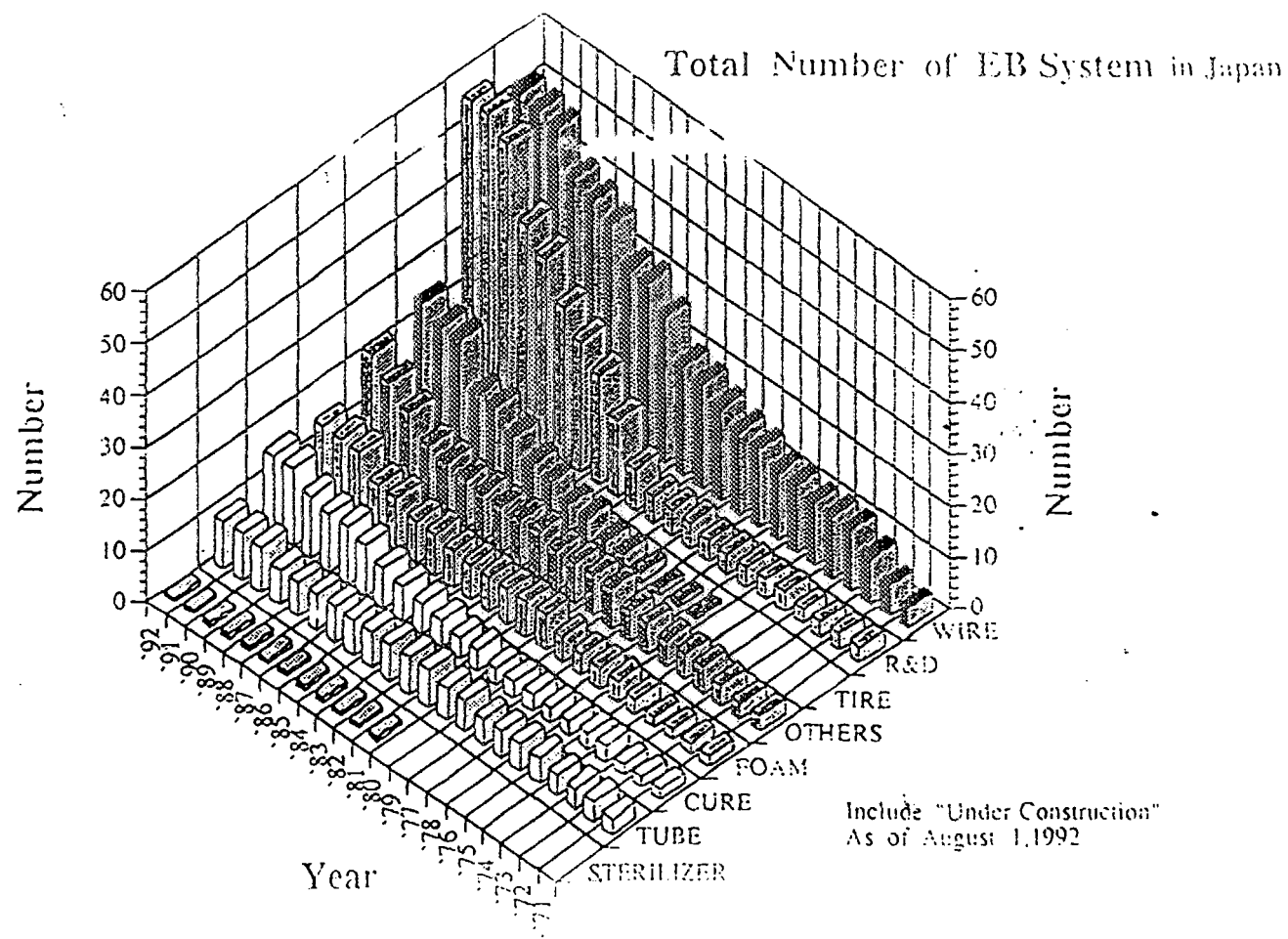
Stosowane dawki promieniowania

Żywność	Dawka	Przyczyny
Wieprzowina	1 kGy	Trichnina
Drób	3 kGy	Salmonella etc.
Świeże owoce i warzywa	1 kGy	Zatrzymanie wzrostu i dojrzewania
Zboże, ryż, owoce, warzywa, orzechy	1 kGy	Dezynfekcja, szkodniki
Suszone enzymy	10 kGy	Mikroorganizmy
Zioła, przyprawy	30 kGy	Mikroorganizmy

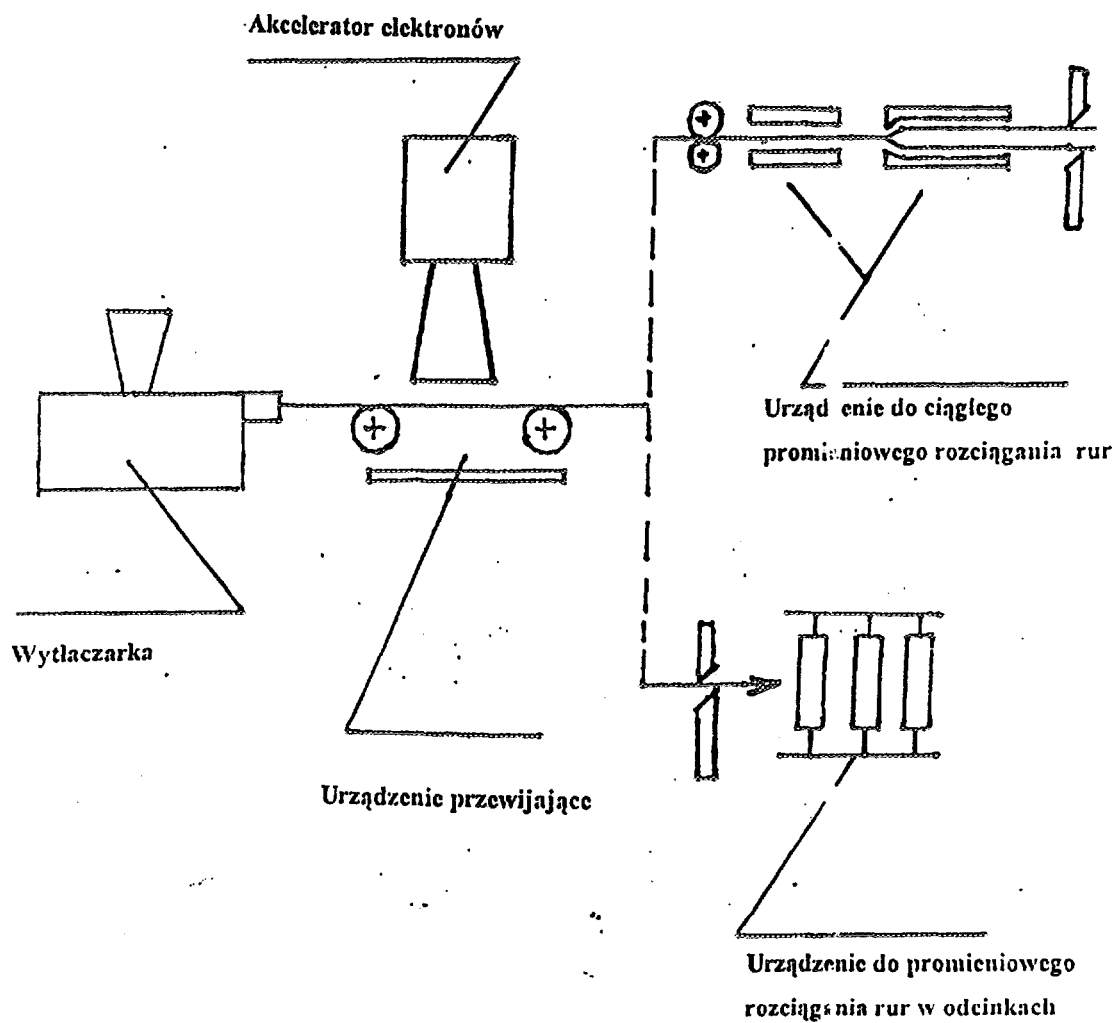


Rys. 1a.

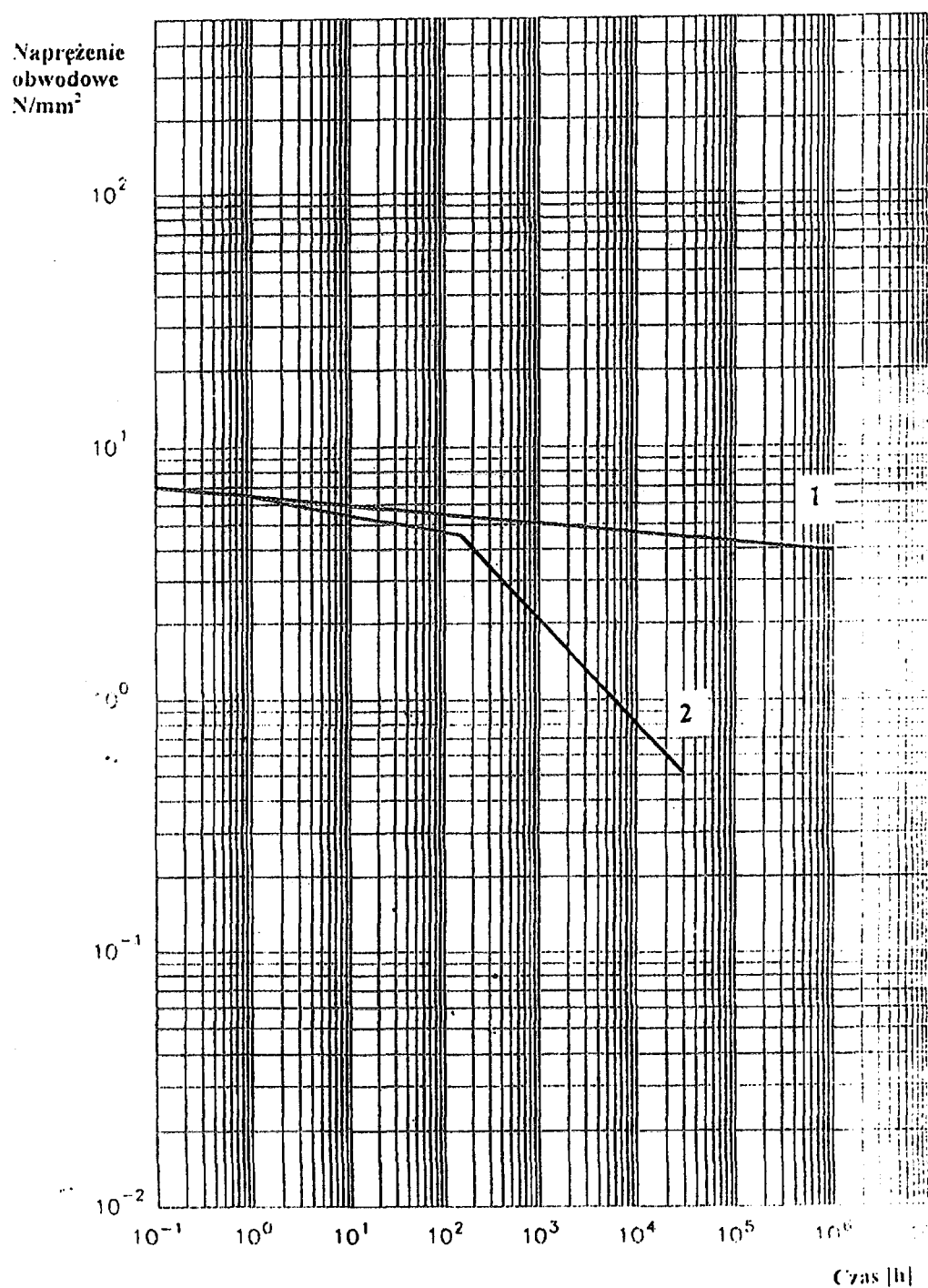
Budowa akceleratora elektronów w odniesieniu do budowy lampy kineskopowej.



Rys. 2. Zestawienie akceleratorów elektronów w Japonii.

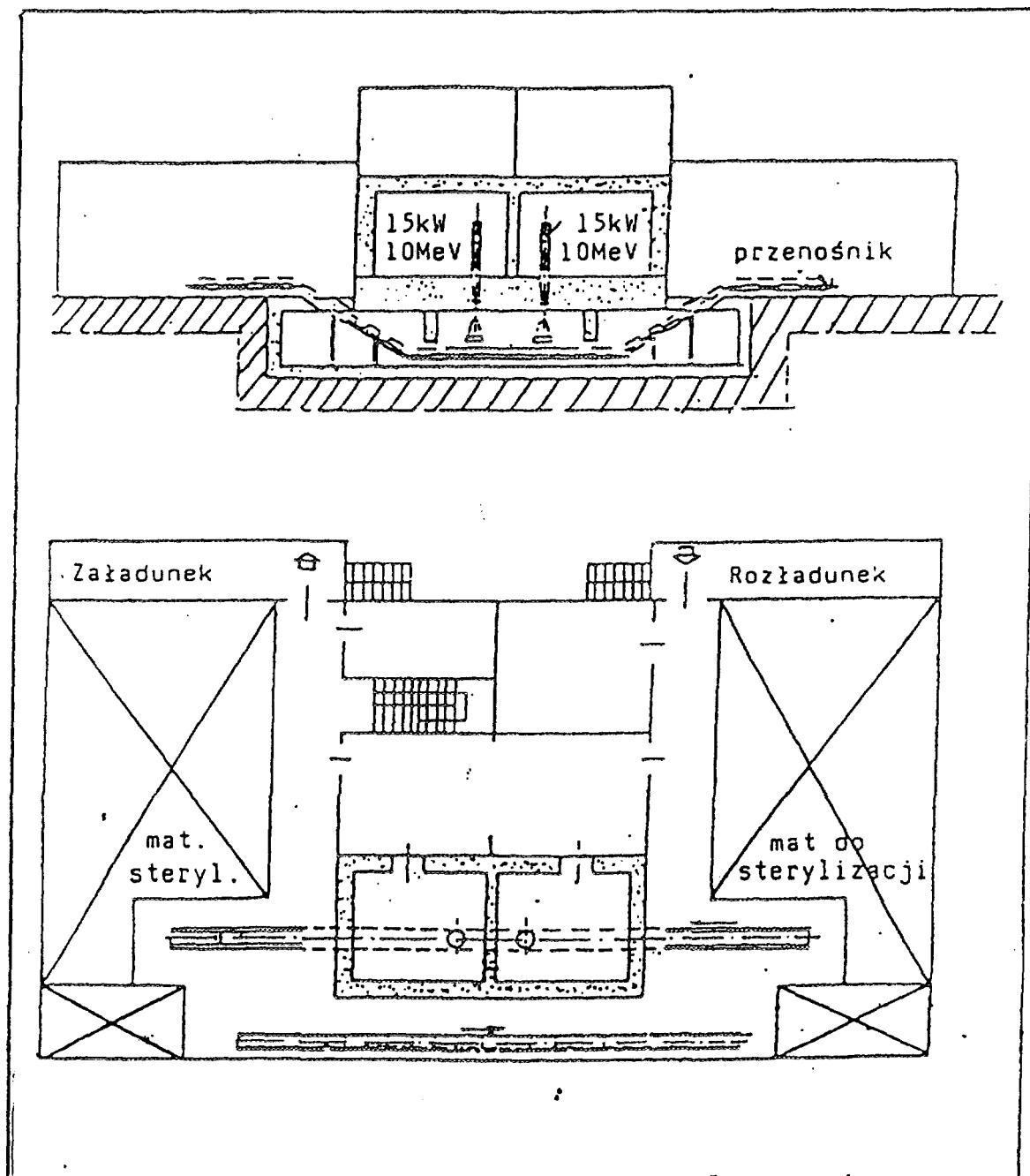


Rys. 3. Schemat ciągu technologicznego do produkcji rur termokurczliwych

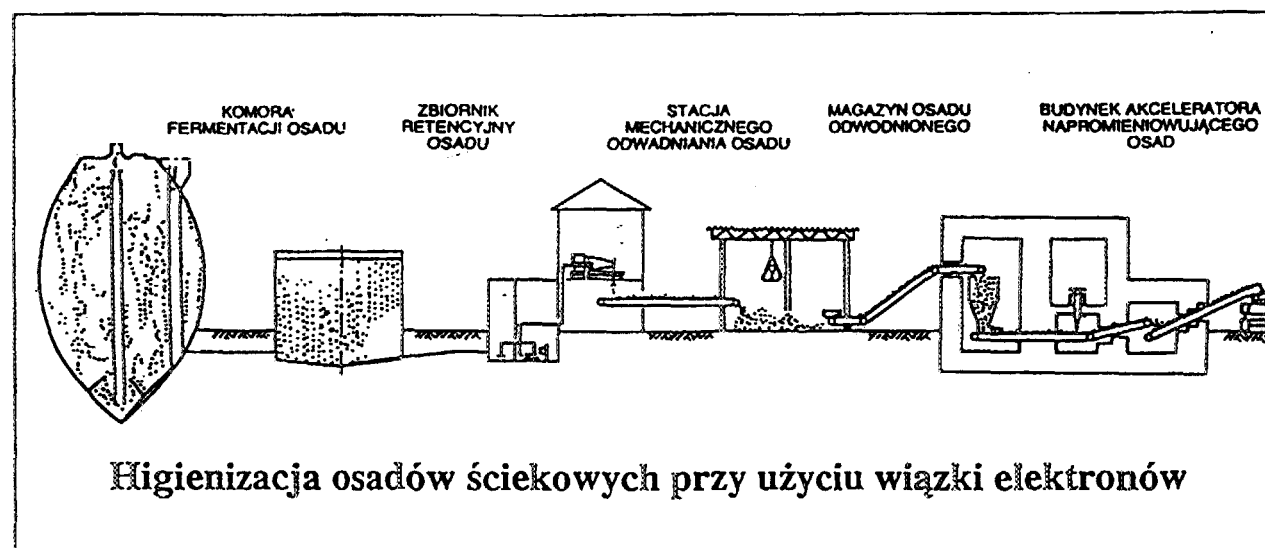


Rys.4.

Wzrost odporności termicznej sieciowanych rur polietylenowych do wody ciepłej, temperatura $80^\circ C$, krzywa 1 - sieciowane radiacyjnie, krzywa 2 - nie sieciowane.

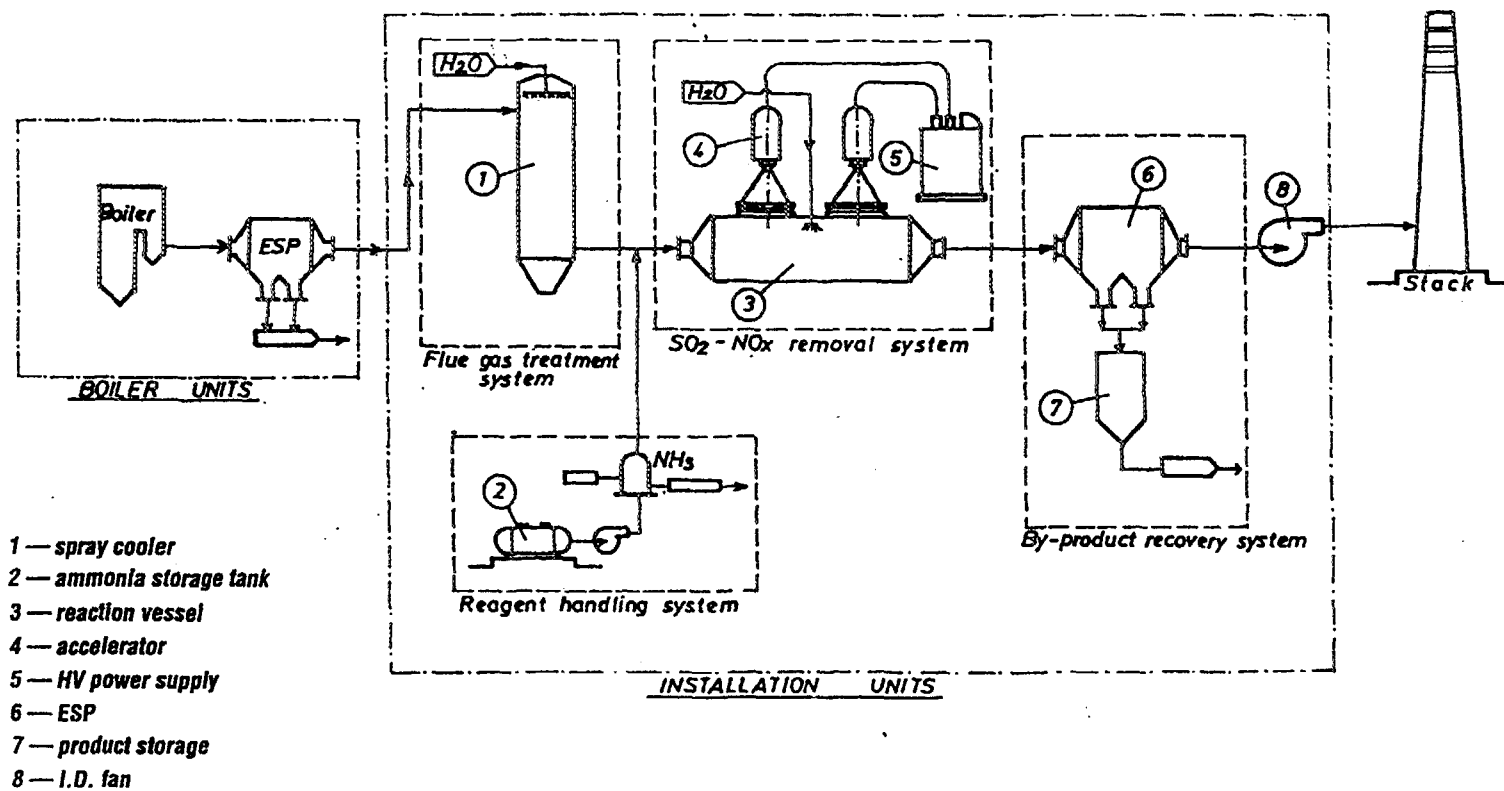


Rys.5
Stacja pilotowa sterylizacji sprzętu medycznego.



Rys.6

Higienizacja osadów ściekowych przy użyciu wiązki elektronów.



Rys.7

Ogólny schemat instalacji do jednoczesnego usuwania SO₂ i NO_x przy użyciu wiązki elektronów.

OBRÓBKA RADIACYJNA MATERIAŁÓW - -zasady opracowywania technologii radiacyjnej



PL9702416

Przemysław P.Panta
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

1. Fizyczne uwarunkowania technologicznej obróbki radiacyjnej.

1.1 Zamierzonym celem obróbki radiacyjnej jest uzyskanie rozmaitych efektów - takich jak:

- sterylność - sprzętu medycznego jednokrotnego użytku, niektórych leków, oraz przeszczepów tkankowych (m.in. kości, chrząstek i skóry). W Polsce stosuje się w trakcie sterylizacji dawki w przedziale od 25 do 35 kGy.
- higienizacja - najczęściej parafarmaceutyków i ziół, przy czym stosowane dawki są niższe tj. ok. 5 do 10 kGy.
- sterylność z równoczesnym sieciowaniem. Typowym przykładem są hydrożelowe materiały biomedyczne, a zwłaszcza hydrożelowe opatrunki poparzeniowe. W tym przypadku półprodukt zawierający wodny pseudożel (najczęściej mieszanina poliwinylpirolidonu, poliakryloamidu lub ich monomerów oraz agar-agar) po zaabsorbowaniu ok. 25 kGy staje się równocześnie sterylny i odpowiednio usieciowany, (żelowany),
- sieciowanie polietylenowych rur i taśm termokurczliwych (tj. „z pamięcią kształtu”) dużymi dawkami ok. 120-150 kGy. Wymaga to dodatkowo zastosowania odpowiedniej obróbki mechanicznej materiału. Sieciowanie radiacyjne zapewnia dodatkowe korzyści - następuje wzrost wytrzymałości termicznej i mechanicznej polietylenu.
- degradacja radiacyjna polimerów. Ten rodzaj obróbki wymaga zastosowania b. dużych dawek - najczęściej na poziomie kilkuset kGy. Praktycznym przykładem może być degradacja odpadów teflonowych dla produkcji farb o podwyższonych właściwościach antykorozyjnych.
- modyfikacja radiacyjna parametrów dynamicznych półprzewodników przyrządów mocy - zwłaszcza tyrystorów i diod mocy. Uzyskuje się kilkukrotne skrócenie czasów wyłączania tyrystorów, t_q , i czasów odzyskiwania własności zaworowych diod, t_r - dawki od pojedynczych do kilkudziesięciu kGy.
- uszlachetnianie naturalnej barwy drogich kamieni, np. topazów, lub przyciemnianie szkieł dla celów dekoracyjnych. Optymalne dawki zależą mocno od składu chemicznego
- konserwacja drewnianych, płóciennych i papierowych dzieł sztuki lub dokumentów zakażonych larwami owadów, pleśniami i grzybami. Taki zabieg wymaga bardzo ostrożnego doboru dawki - limitowanej głównie odpornością radiacyjną konserwowanego obiektu, zwykle poniżej dawki degradacji celulozy.

1.2. Wydajność obróbki radiacyjnej przy zachowaniu niezbędnej jakości usługi.

Elektrony szybkie - przyspieszone do energii optymalnej dla celów obróbki radiacyjnej tj. 10-13 MeV są pochłaniane w funkcji grubości materiału dość niejednorodnie. Dawka

powierzchniowa (tzn. dla bardzo cienkiego absorbenta) ulega tzw. „podbiciu” na mniej więcej 1/3 do 1/2 całkowitego zasięgu o około 28%, po czym szybko zanika do zera, Rys 1. Użyteczny zakres dawki głębinowej wynosi dla wody lub dowolnego materiału równoważnego wodzie (miękką tkanką biologiczną lub polimery organiczne (ok. 2,5 g/cm³). Taka wartość grubości masowej zawiera pewien margines, uwzględniający poprawki na rozpraszanie elektronów dla geometrii odbiegającej od warstwowej, (np. korpusy strzykawek, cewniki w porównaniu do gazy, folii, prześcieradeł chirurgicznych lub saszetek z włókniną jałową). W przypadku zachowania grubości masowej na poziomie 2,5 g/cm² niejednorodność przestrzennego rozkładu dawki głębinowej wynosi ok. 14% (wartość uśredniona). Natomiast stosunek dawki maksymalnej do minimalnej wynosi już 1,28. Dla grubszych wyrobów stosuje się napromienianie dwustronne, Rys2

1.3. Problemy ekonomiczne radiacyjnej obróbki akceleratorowej.

W celu minimalizacji kosztów napromieniania akceleratorowych materiały załadunku się w typowe pojemniki aluminiowe (58x48x20 cm) - przy czym waga materiału wynosi ok. 6 kg i przesuwają pod wiązką elektronową przy kontrolowanej szybkości w systemie „ciągnącego pociągu” pojemników z zachowaniem minimalnego odstępu pomiędzy pojemnikami, Rys 3. Również szerokość poprzecznego przemiatania wiązki dopasowuje się do szerokości tekturowych opakowań zbiorczych. Godzinowa przepustowość pojemników wynosi ok. 20 egzemplarzy. W cenie godziny pracy akceleratora znaczący wkład procentowy wnosi cena energii elektrycznej, niezależna od IChTJ.

3. Przykład nowej technologii radiacyjnej:

„Materiały polimerowe modyfikowane wiązką szybkich elektronów o właściwościach adhezyjnych” wg. Projektu Badawczego KBN Nr 3TO/B101 11

Jedną z właściwości przyklepców medycznych kontaktujących się z żywą tkanką, powinna być 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-etyloheksyloвого

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 wyrobów 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 jonizującym.

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.

Polimer po napromienianiu nie powinien ulec degradacji ani sieciowieniu, gdyż zbyt duża masa cząsteczkowa kleju pociąga za sobą zmianę właściwości klejących.

W prowadzonych wstępnie przez Instytut Chemii Przemysłowej i Instytut Chemii i Techniki Radiacyjnej badaniach sporządzano powlekaty klejowe z udziałem klejów o różniącej się adhezji (od 1 do 15N/2,5cm) i kohezji (od 2min do > 1 h). Powleczono różne podłoża:

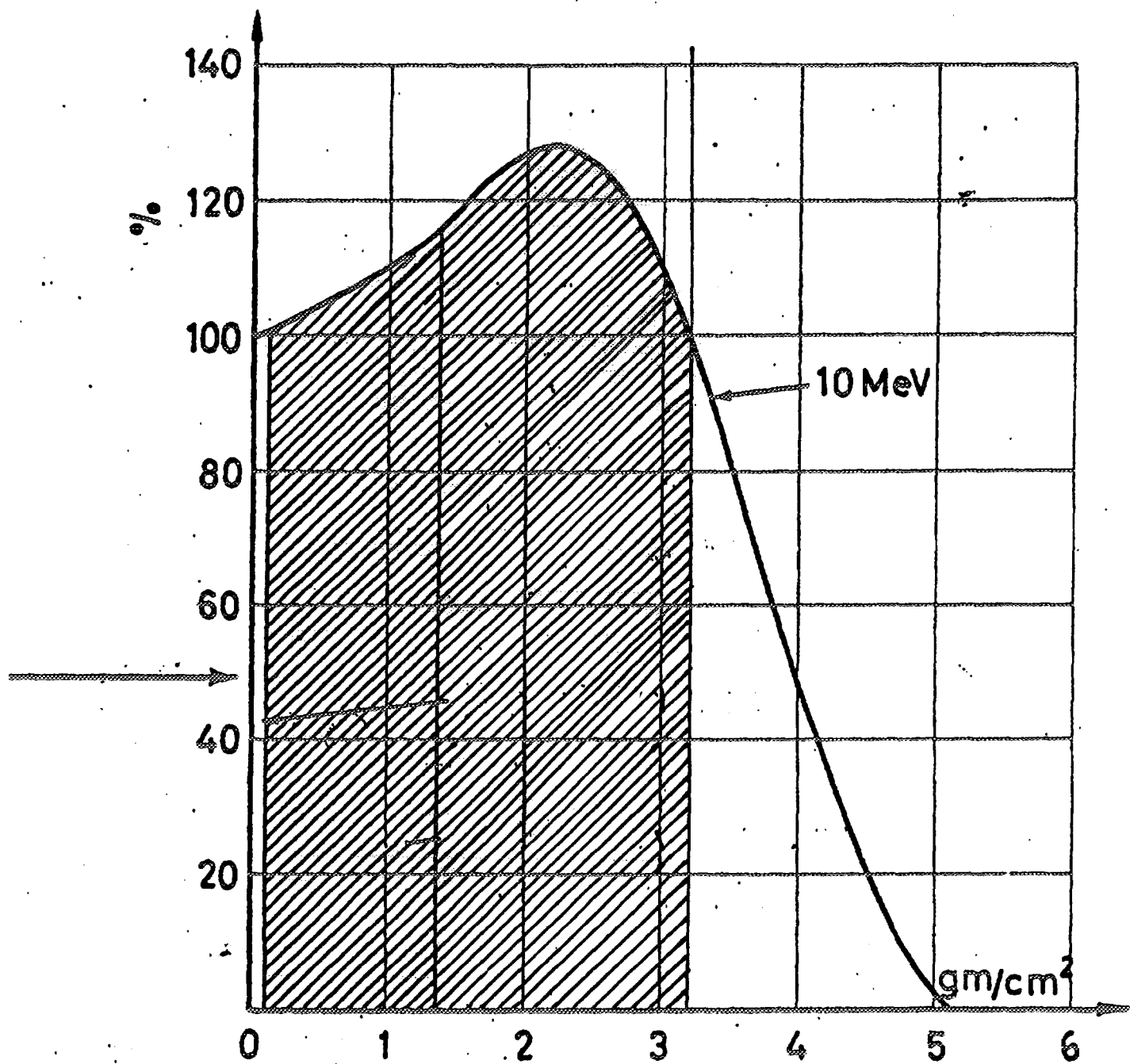
folię poliestrową, tkaninę, włókniny. Próbkę tę poddano napromienieniu jedną zalecaną dawką 25 kGy (tab.1). Następnie, wybrano jeden klej o nienajlepszych właściwościach, zrobiono z jego udziałem powlekaty na folii poliestrowej i napromieniono je różnymi dawkami od 20 do 40 kGy. Dla wszystkich próbek przed i po napromienieniu oznaczano adhezję, kohezję i lepkość.

Powyższe właściwości klejów samoprzylepnych zależą od wielu różnych czynników. adhezja i lepkość związana jest ze zjawiskiem 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 lepkość są większe przy niższych masach, kohezja wyższa przy wyższych. Próbkę sterylizowano z równoczesną polimeryzacją radiacyjną zalecaną dawką: 25 kGy. Część próbek poddano napromienianiu zwiększającymi się dawkami: 20, 25, 30, 35 kGy,.

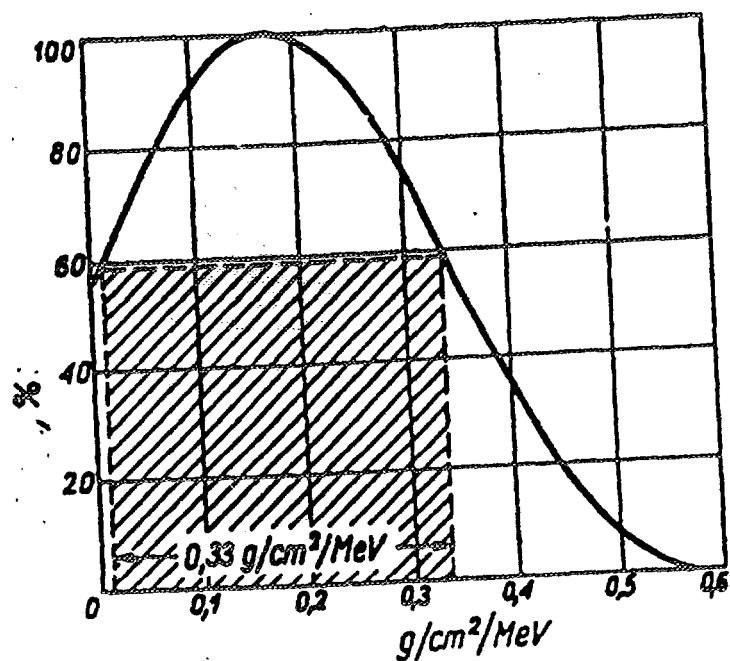
Wielkość dawki pochłoniętej promieniowania ustalono za pomocą metody kalorymetrycznej z dokładnością 10%. Rozkład dawki pochłoniętej określano przy pomocy folii dozymetrycznej PVC. Stopień zaciemnienia tworzywa wyznaczano spektrofotometrycznie przy długości fali 395 nm.

Tablica. 1. Wyniki obróbki radiacyjnej próbek klejowych

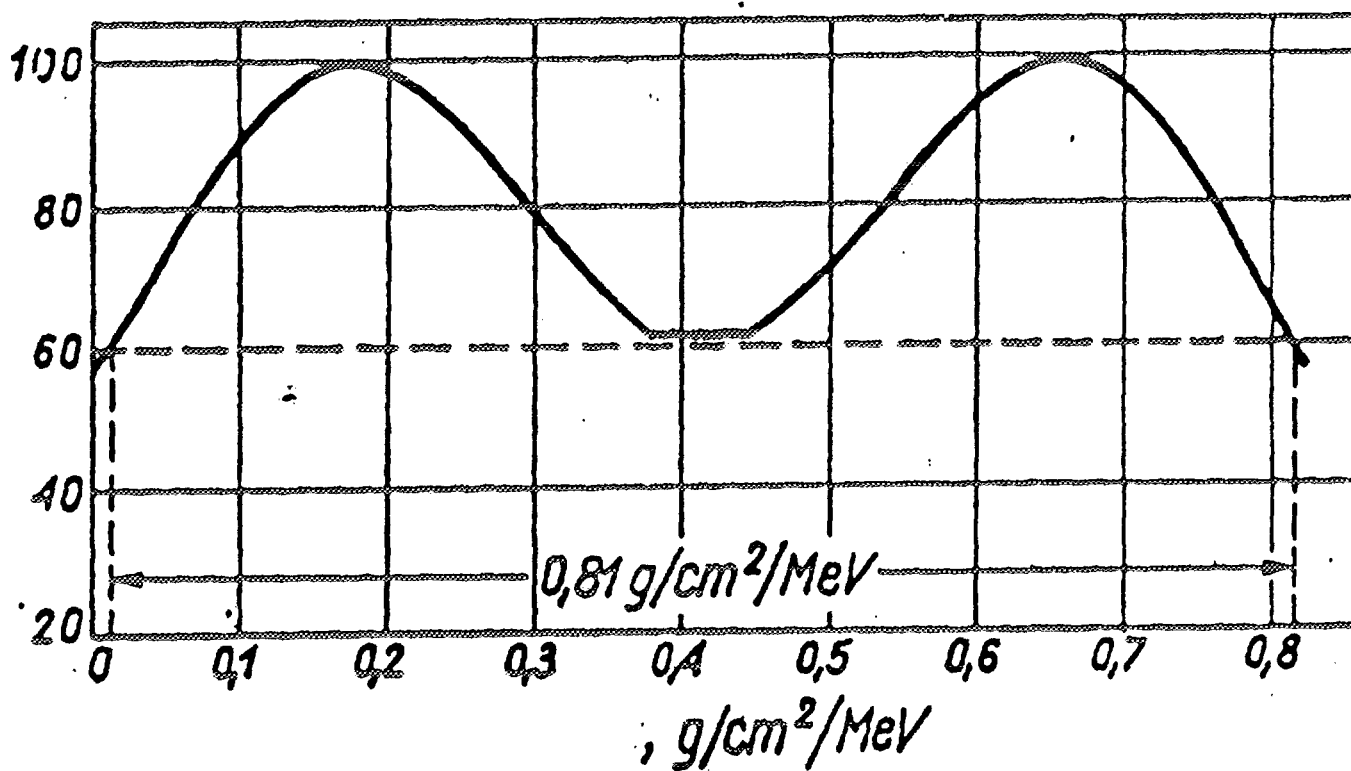
Próbka	przed napromienieniem		po napromienieniu	
	adhezja N/2,5 cm	kohezja (czas)	adhezja N/2,5cm	kohezja (czas)
1	3,5-10	2 min	3,5-6,5	1h
2	3.0-5,8	3h	3,6-4,8	3h
3	3.3-6,2	1h	3,6-4,8	1h
4	7.0-10	3h	7,3-9,0	3h
5	3,0-5,8	7 min	3,0-4,7	12h

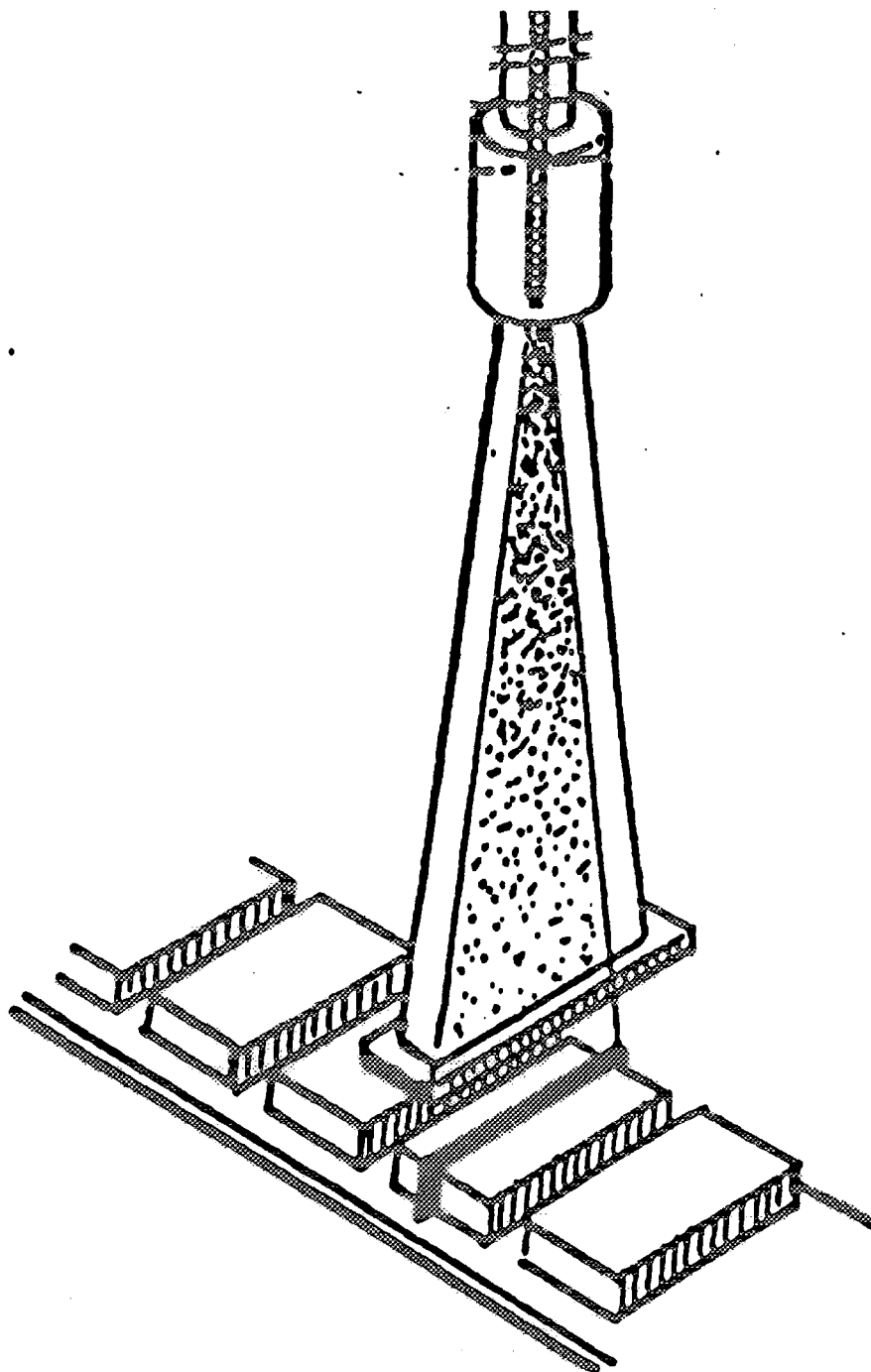


Rys. 4 Względny rozkład dawki głębiny w wodzie



Rys. 2 Względny rozkład dawki głębinowej:
 góra - napromienianie jednostronne,
 dół - napromienianie dwustronne.



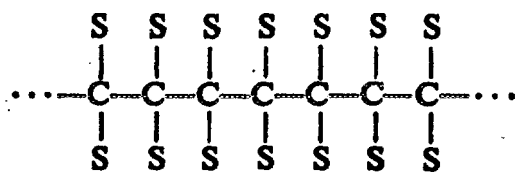


Rys. 3 Poglądowe przedstawienie "pociągu" pojemników z
napromienianymi wyrobami, przesuwany transporterem
pod wiązką elektronów.

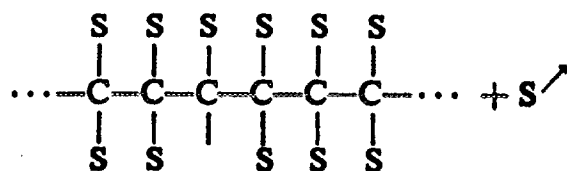
Rys 4.

Schemat siecowania wskutek oderwania łańcucha bocznego (S jest grupą boczną, np. atomem wodoru) i degradacji wskutek pęknięcia łańcucha głównego*

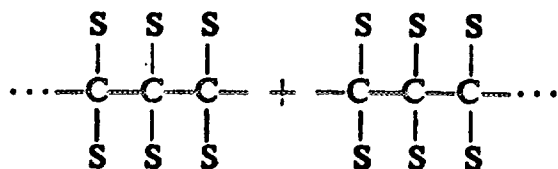
W pierwszej reakcji dwie długołańcuchowe cząsteczki łączą się ze sobą, a w drugiej pojedyncza cząsteczka długołańcuchowa rozpada się na dwie mniejsze



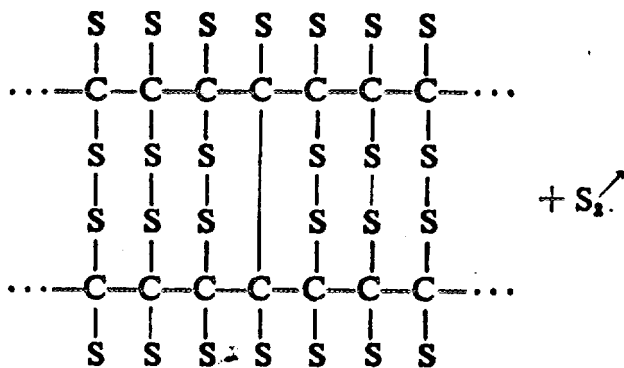
S = łańcuch boczny



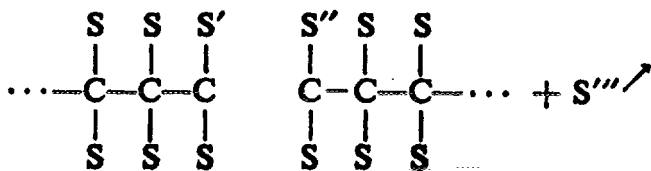
oderwanie łańcucha bocznego



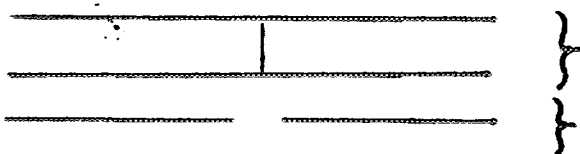
pęknięcie łańcucha głównego



sieciowanie dwóch cząsteczek

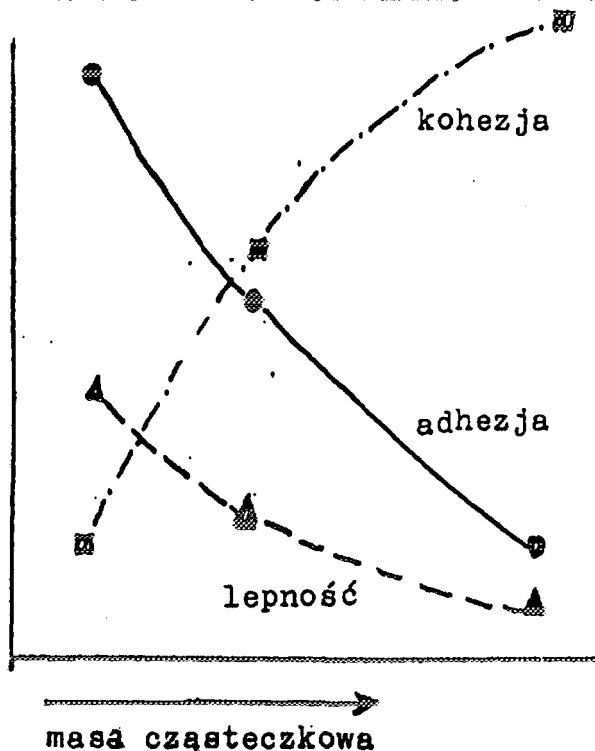


degradacja



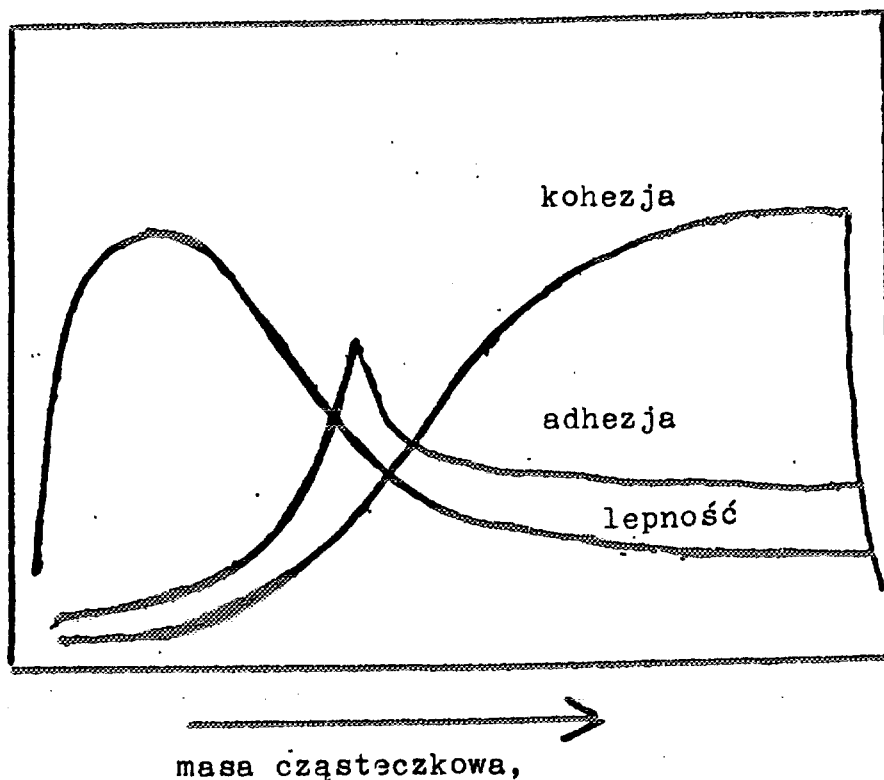
wiązanie poprzeczne

pęknięcie łańcucha głównego



Rys 5. Zależność właściwości kleju samoprzylepnego od masy cząsteczkowej polimeru (za M.Krenceski, J.Jonson, 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



Spis treści:

- I Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materia**
dr Dariusz Pogocki
- II Wpływ promieniowania jonizującego na organizmy żywe**
prof. Irena Szumiel, dr Andrzej Wójcik
- III Metody Sterylizacji**
dr Wacław Stachowicz
- IV Zagadnienia mikrobiologiczne sterylizacji radiacyjnej**
dr Eugeniusz Czerniawski
- VI Sterylizacja radiacyjna we Francji**
dr Pierre Icre
- VI Akceleratory elektronów dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej**
dr Zbigniew Zimek
- VII Sterylizacja w źródłach gamma**
dr Włodzimierz Bogus
- VIII Zasady dotyczące organizacji procesu sterylizacji radiacyjnej**
mgr Iwona Kałuska
- IX Kontrola procesu sterylizacji**
dr Zofia Stuglik
- XI Aspekty ekonomiczne sterylizacji radiacyjnej**
dr Zbigniew Zimek
- XII Aktualne przepisy międzynarodowe dotyczące sterylizacji radiacyjnej**
mgr Iwona Kałuska
- XIII Zasady dopuszczania wyrobów sterylizowanych radiacyjnie do stosowania w medycynie**
dr Teresa Achmatowicz
- XVI Sztuczne materiały implantacyjne**
dr Małgorzata Lewandowska-Szumiel
- XVI Medyczne materiały hydrożelowe**
prof. Janusz Rosiak
- XVII Polipropylen odporny radiacyjnie-**
mgr Jerzy Bojarski, dr Zbigniew Zimek
- XVII Trekowe membrany filtracyjne oraz ich zastosowanie biomedyczne**
dr Marek Buczkowski, dr Danuta Wawszczak, dr Wojciech Starosta
- XIX Radiacyjna higienizacja Kosmetyków**
mgr Kazimiera Malec-Czechowska, dr Teresa Sandelewska
- XXI Metody zwalczania szkodliwych owadów przy użyciu radiacji na przykładzie żywiaka chlebowca (*Stegobium paniceum* L)**
dr Adam Krajewski
- XXII Przemysłowe zastosowania wiązki elektronów**
prof. Andrzej Chmielewski
- XXII Obróbka radiacyjna materiałów - zasady opracowania technologii radiacyjnych**
dr Przemysław Panta