

ORVOSTECHNIKAI MŰANYAG FÉLKÉSZ TERMÉKEK

1. rész: A szakterület különlegességei, alapfogalmak

Dr. habil. Kalácska Gábor, egyetemi docens, Szent István Egyetem, Gödöllő

1. Bevezetés

A műszaki műanyag féltermékek piacán az általános gépészeti igények kielégítése mellett egyre nagyobb szerep jut a különlegesnek mondható, gyorsan fejlődő speciális felhasználási területeknek, mint például a humán- vagy az állatgyógyászat.

A polimerek orvostechnikai szerepe természetesen nem új keletű, hiszen a különböző eszközök műanyagból készítése több évtizede megjelent és töretlen fejlődésen megy keresztül. E témakörben több értékes tananyag és szakkönyv is íródott az utóbbi időben, részletes és átfogó képet adva a műanyagok jelentőségéről az orvostechnikában.

A fizikai, mechanikai tulajdonságok érvényesülése mellett rendkívül fontos, hogy a polimerekből készült eszköz vagy gyógyászati anyag megfelelő biokompatibilitással és biofunkcionalitással rendelkezzen. Az esetek jelentős részében igen fontos a sterilizálhatóság és fertőtleníthetőség is. Ez a gyakorlatban olyan hő-, vegyszer- és sugárállósági követelményt jelent, ami egy hasonló mechanikai igénybevételű általános gépelemnél nem jelentkezik.

Természetesen a polimerekkel szemben támasztott különleges követelmények nem egyformák minden esetben, jelentős mértékben függenek az adott felhasználástól. Ennek megfelelően négy fő csoportba sorolhatjuk a gyógyászati területen használt műanyagokat:

- implantátum készítésére alkalmas anyagok, amelyeket az emberi szervezetbe ültetnek be (implant-grade),
- általános orvosi alkalmazás eszközei és anyagai (medical-grade),
- nagy tisztaságú polimerek,
- általános célú tömegműanyagok.

2. Alapfogalmak

2.1. Biokompatibilitás

Biológiai összeférhetőség, biokompatibilitás alatt az élő szervezet és a belé helyezett mesterséges rendszer vagy anyag zavartalan együttműködését, összeférhetőségét értjük. *Az összeférhetőségnek ki kell terjednie a rendszer szerkezetére és felületére is.*

A biológiai összeférhetőség meghatározásával az ISO és az FDA (részletesebben 1. a 3.1. fejezetben) szabványok, ill. előírások is foglalkoznak. Az FDA előírás folya-

matábrákat és módszertani mátrixokat is tartalmaz a szükséges vizsgálatok meghatározására. További részletek:

AAMI/ANSI/ISO 10993, – Biological Evaluation of Medical Devices, 1992. Part 1. Evaluation and testing.

2.2 Biofunktionalitás

Biofunktionalitás alatt azt értjük, hogy az élő szervezetben alkalmazott idegen anyagnak át kell vennie a biológiai rendszer legfontosabb funkcióit. Kiemelt pontok:

- terhelésátadás,
- ízületi funkciók.

3. Sterilizálás

A sterilizálás jellemző eljárás, amely a gyógyászatban használt eszközök, anyagok jelentős részénél meghatározó az anyag kiválasztás során.

A polimerek szempontjából nagyon kritikus, hogy az adott anyag milyen sterilizálási eljárásnak van kitéve, milyen gyakran és összességében hányszor következik be az adott anyag sterilizálása.

A sterilizálási eljárások és a műanyagok kapcsolatában a legfontosabb kérdés, hogy milyen extra hatásokat kell elviselniük a polimereknek.

3.1. Sterilizálás fogalma, szabványok

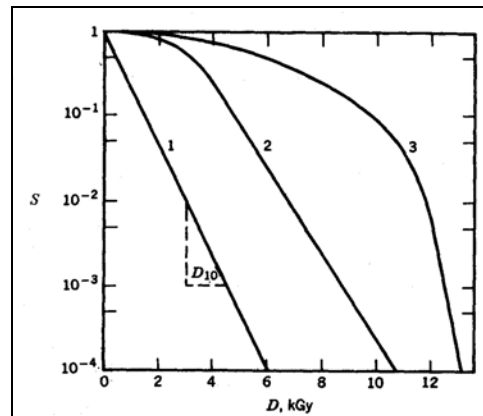
Az egészségügyi termékek és a polimerek sterilizálása különleges folyamat, amelynek célja, hogy a terméket mindennemű életképes mikroorganizmustól mentesítsék. A teljes mikroorganizmus-mentesség bebizonyítása gyakorlatilag lehetetlen, de statisztikailag megvalósítható. Sterilizálás során a mikrobák pusztulásának természetét logaritmikus függvénnyel írják le. Ebből következően a sterilizálást úgy fejezik ki, mint annak valószínűségét, hogy milyen számú mikroorganizmus képes a túlélésre.

A sterilizálási mátrixok a sterilizálás különböző kölcsönhatásait írják le a termékek gyártási és kibocsátási folyamatán belül. Az elmúlt években az ANSI, AAMI, FDA, PDA, USP és egyéb szervezetek jelentős erőfeszítéseket tettek annak érdekében, hogy harmonizált szabványokat hozzanak létre a Nemzetközi Szabványosítási Szervezet (International Standards Organisation, ISO) és egyéb intézmények irányítása alatt, valamint, hogy a harmonizációt globális és univerzális módon valósítsák meg. Ez a feladat mostanáig sem teljesen megoldott.

Részletes követelmények léteznek a különböző sterilizálási módszerekre vonatkozóan, amelyek magukban foglalják a fizikai/kémiai minősítést. A mikrobiológiai minősítési lépés számos vállalat számára az eljárások minősítésének talán az egyik legfontosabb szempontja, mivel manapság számos vállalat szerződött létesítményekkel és sterilizáló egységekkel dolgozik.

Az összes sterilizálási módszer gerincét a tizedes csökkenési érték, gyakori elnevezéssel a „tizedelős” D_{10} -érték adja (1. ábra). A D_{10} -érték az az idő vagy dózis,

amelyre a sterilizálás során szükség van, hogy egy logaritmus értékű vagy másképp kifejezve 90%-os mikrobapopulációt inaktiváljon.



1. ábra Idő vagy dózis különböző függvénykapcsolata a mikroorganizmusok túlélési hányadával (S). Az 1-es jelű exponenciális kapcsolatnál a berajzolt D_{10} mutatja a logaritmus léptékű csökkenést

A D-értékek adatainak alkalmazására vonatkozó módszerek enyhén változnak a különböző sterilizálási módszerek szerint.

Jelenleg a sterilizáló eljárások minősítése/érvényesítése terén az egyik legnagyobb aggodalmat kiváltó kérdés, hogy a túlélésnek vagy a sterilitásbiztonsági szintnek (Sterility Assurance Level, SAL) milyen valószínűségi szintjét fogadják el világszerte.

A klasszikus sterilizálást abszolút folyamatként határozzák meg, amely az összes mikroorganizmust elpusztítja vagy kiküszöböli. Gyakorlati értelemben azonban, a sterilizálást leginkább úgy lehet definiálni, mint egy folyamatot, amely bizonyos valószínűséggel azt eredményezi, hogy a kezelt vagy sterilizálásnak kitett termék életképes mikroorganizmusoktól mentes.

A sterilizálás fogalmát korábban félreértették, visszaéltek vele vagy összekeverték az életképes mikroorganizmusok eltávolításának kevésbé hatékony módszereivel, például a fertőtlenítéssel, a dekontaminációval, a szennyezésmentesítéssel vagy az antiseptikus anyag alkalmazásával. Ezek a módszerek nem képesek az összes típusú mikroorganizmus teljes kiküszöbölésére vagy elpusztítására.

A sterilizálás, definíció szerint a legellenállóbb, a legtöbb környezeti körülmény túlélésére képes mikrobiális bakteriális spórák elpusztítására vagy kiküszöbölésére való képesség. Kevés olyan hatóanyag van, amely egy adott termék vagy anyag sterilizálására képes anélkül, hogy károsan befolyásolná a termék minőségét vagy anyagi épségét. A legfontosabb kezelések:

- gőz,
- etilén-oxid,
- besugárzás,

- száraz hő,
- sterilizálás szűrés révén.

3.2. Sterilizálási eljárások

Sterilizálás gőzzel

A gőzsterilizálás klasszikus módszer, amelynek ismert az egyszerűsége, hatékonysága, alacsony költsége és gyorsasága. *Jelenleg ideális módszernek tekintik, mivel a környezettel, az emberi egészséggel és biztonsággal összeegyeztethető.* De kevés olyan műanyag, vegyszer vagy fém létezik, amely képes lenne tolerálni a magas hőmérsékletet és a páratartalmat. Kórházakban és laboratóriumokban, ahol gyakoriak az újrafelhasználható anyagok, elsősorban gőzsterilizálást alkalmaznak. Ezt a módszert a fertőző hulladékanyagok dekontaminálása céljából is használják.

A környezeti szempontok előtérbe kerülésével jelenleg ezen sterilizálási módszer iránt újult érdeklődés tapasztalható. Ellentétben a sterilizáló módszerek többségével, a gőz a legtöbb folyadékkal kompatibilis. A gőz a legtöbb fémet, üveget, valamint bizonyos hőálló műanyagokat képes sterilizálni. Néhány példa az utóbbiakra:

- | | | |
|-----------------------|---------------------------------|------------|
| • acetálok* | • polikarbonát | • PVC* |
| • ABS | • poli(éter-éter-ke-ton) – PEEK | • szilikon |
| • aromás poliuretánok | • polipropilén | • Teflon |
| • poliamid | • poliszulfon | • gumi |
| • poliallomer | | |

* egyes típusok.

A gőzzel sterilizálható műanyagok száma természetesen attól is függ, hogy mekkora a sterilizálás hőmérséklete. A szabványos gőzsterilizálást általában 121 °C hőmérsékleten végzik 15 percig. A gyorsabb vagy *flash sterilizálást* 134 °C hőmérsékleten végzik. A hosszabb vagy alacsonyabb gőzű sterilizálás 115 °C-on történik. Az alacsonyabb gőzű sterilizálást körülbelül 100 °C (frakcionális) vagy 80 °C hőmérsékleten lehet végezni három egymást követő napig (tyndalizáció), de ezek az utóbbi módszerek ritkák és hatékonyságuk valószínűleg kérdéses. A klasszikus gőzsterilizáláshoz képest néhány alternatív vagy kombinációs eljárást a jövőben figyelembe lehet venni, ilyenek például a mikrohullám, gőz – etilén-oxid, gőz – formaldehid stb.

A gőzsterilizáló eljárások típusai erősen különbözhetnek egymástól. Néhány tipikus gőzölési eljárás:

- gravitációs (lefelé történő gőzölés),
- pulzálásos (vákuumpulzálás vagy nyomáspulzálás),
- nagy vákuum,
- túlhevítéses.

Mindegyik típusnak megvan a maga előnye. A konkrét eljárás kiválasztása számos tényezőtől függ, például a termék végfelhasználási jellemzői is befolyásolják.

Sterilizálás etilén-oxiddal

Az etilén-oxidos sterilizálás az orvosi eszközöket gyártó iparban jelentős sterilizációs módszer, a kórházakban pedig a gőzsterilizálást követő legfontosabb módszer. Az etilén-oxidos sterilizálás ezt a fontos szerepét a műanyagokból készült eszközök növekvő népszerűségével szerezte meg. Az etilén-oxidos sterilizálás gázzal történik. A gáz ideális sterilizáló anyag, jellemzően magas diffúziós együtthatója és permeabilitása miatt. Ez okozza azonban az egyik hátrányát, a mérgező maradékanyagokat. Az eljárás további fontos jellemzője az alacsony illékonyság (10,8 °C), a gyűrűs szerkezet, a mérsékelt kémiai reaktivitás és a jelentős kompatibilitás a legtöbb műanyaggal.

Hátrányai: a gyúlékonyság, a robbanékonyság, a karcinogenitás és a reprodukív toxicitás. Ezeket a hátrányokat általában mostanára kiküszöbölték a jobb minőségű berendezések használatával és ellenőrzésével, a nem gyúlékony gázkeverékek és az oxidmentesítő súrolókefék alkalmazásával, az alkalmazottak képzésével és adminisztratív szabályozással.

Az etilén-oxid előnyei továbbra is ellensúlyozzák a természetéből fakadó kockázatokat. Alkalmazásához szükséges a folyamat során végbemenő kölcsönhatások megértése. Az etilén-oxiddal történő sterilizálás számos ciklusparaméterből áll:

- relatív páratartalom,
- az etilén-oxid koncentrációja,
- hőmérséklet,
- nyomásváltozások,
- expozíciós idő.

Egyéb feltételek lehetnek az előzetes kondicionálás és a ciklust követő szellőztetés, amely elősegíti a baktériumspórák és a kezelés után a mérgező maradékok eltávolítását. Az alábbiakban néhány tipikus etilén-oxidos (EO) sterilizálási módszer szerepel:

- 100% EO ciklus nitrogénnel/nitrogén nélkül,
- standard EO/Freon ciklus,
- nyomásegyensúly ciklus,
- levegőkiszorításos ciklus,
- 8,5% EO/91,5% CO₂ ciklus,
- 20% EO/80% CO₂ (potenciálisan nem robbanékony).

Néhány más etilén-oxidos módszer nedvesítést, előkondicionálást és szellőztetést foglalhat magában. A kiválasztott eljárás a végtermék jellemzőitől és a bejelentett sterilitási szinttől függően változik. Az etilén-oxid alkalmazásánál az egyik korlátozó tényező, hogy csupán korlátozott módon képes néhány termék legbelső részébe diffundálni, amelyek ésszerű időn belül igénylik a sterilizálást.

Sterilizálás besugárzással

A besugárzás az a módszer, amelyre szinte mindig rá lehet hagyatkozni, még olyan esetben is, ha bizonyos termékeknél egyes területek igen nehezen sterilizálhatók.

A besugárzással történő sterilizálási módszert azóta ismerik, hogy 1896-ban a röntgensugarakkal kapcsolatban bemutatták, hogy a mikroorganizmusokat inaktíval-

ják. Gyakorlati alkalmazása az etilén-oxidot követte a műanyagok és orvosi eszközök fejlődésével.

A besugárzással végzett sterilizálás az ipari sterilizálási folyamatokban általános módszerként ismert, mivel kitűnő behatolási képességgel rendelkezik, a kezelt anyagokat gyorsan kibocsátja, s a rutineljárás az etilén-oxidéhoz képest egyszerűbb.

Hátrányai közé tartozott a kezdeti tőkeköltés, bizonyos tömeggyártású, olcsó műanyagokkal való összeférhetetlensége, a sugárzástól való félelem, a besugárzott anyagok minősítésének elhúzódó ideje, a gamma-sugár-kibocsátó izotópok használata esetén a radioaktív hulladék ártalmatlanítása. Néhány tipikus sugárfajta:

- kobalt 60,
- cézium 137,
- elektronsugár,
- röntgensugár,
- UV-sugár.

A legtöbb besugárzási módszernél csak egy dózistra van szükség. A módszer egyszerű, azonban az alkalmazottak számára biztonsági oktatást kell tartani. A létesítményt megfelelően kell tervezni és szabályozni, hogy minimumra csökkentsék a munkások és a környezet terhelését.

Általában a besugárzási dózisok rendkívül nagyok, több millió rad vagy több tízmillió kilogray nagyságúak, hogy az összes mikroorganizmust inaktiválják. A klaszikus IR besugárzási dózist 2,5 Mrad vagy 20 kGy mennyiségben definiálták. Az AAMI gamma-sugárzásra vonatkozó eljárási útmutatójának kiadásával azonban alacsonyabb dózisok is elterjedtek. Továbbá, annak érdekében, hogy a lehető legtöbb terméket és eszközt lehessen sterilizálni besugárzással anélkül, hogy a termékek minőségét károsan befolyásolnák, kettős szintű túlélési valószínűséget fogadtak el pl. az USA-ban. A termék végfelhasználásától függően 10^{-3} és a 10^{-6} sterilitásbiztonsági szintre (SAL) állapítottak meg dózisokat, azonban ez a megközelítés a világ többi országában vagy részében továbbra is vitatott kérdés marad.

Száraz hővel történő sterilizálás / Pirogénmentesítés

A száraz hővel történő sterilizálás az egyik legrégebbi sterilizálási módszer, de iparban ritkán alkalmazzák, leszámítva a gyógyászati ipart, ahol az aszeptikus feldolgozás részeként használatos. Fogászati eszközök sterilizálására használják, hogy minimumra csökkentsék az éles eszközök korrózióját. Laboratóriumban gyakran használják a pirogénmentesítésben alkalmazott üvegeszközök pirogénmentesítésére. A pirogén anyagok mikroorganizmusok anyagcseréjéből származnak (poliszaharidok, proteinek). Az USA-ban az úrhajók sterilizálására is ezt a módszert részesítették előnyben. Az oroszok etilén-oxid gázkeveréket használtak.

A száraz hővel történő sterilizálást általában olyan anyagok és termékek esetében alkalmazzák, amelyek nem bírják a gőzt vagy csak pirogénmentesítés a cél. Néhány jellemző anyag, amely a sterilizálási hőmérséklettől függően ellenállhat a száraz hőnek:

- ABS
- acetálok
- kerámiák
- bizonyos elektronikai eszközök
- üveg
- szilikonok
- fémek
- poliamidok
- olajok, ásványolaj
- PEEK
- PU
- PVC*
- poliészter kopolimerek*
- polipropilén
- poli(metil-pentén)
- poliszulfonok
- PTFE

* egyes típusok.

A száraz hővel végzett sterilizálás rendkívül magas hőmérséklet/idő feltételeket igényel az alábbiak szerint:

- 170 °C-on 60 perc,
- 160 °C-on 120 perc,
- 150 °C-on 150 perc,
- 140 °C-on 180 perc,
- 105–135 °C között min. 16 óra.

Magas hőmérsékleten az eljárás káros hatásokat gyakorolhat számos termékre vagy anyagra, azonban a pirogén anyagok biztosan megsemmisülnek. A száraz hővel végzett sterilizálás bizonyos hátrányai az alábbiak:

- lassú melegítés,
- a gőzhöz képest hosszabb sterilizálási idők,
- igen korlátozott mennyiségű anyagok,
- korlátozott mennyiségű csomagolás, hogy a hőátadás lehetővé váljon.

A 121 °C-on végzett gőzsterilizálás során a hőátadás 12-szer nagyobb, mint a száraz hővel végzett sterilizálásnál.

A száraz levegős sterilizálás két eszközzel hajtható végre:

- forró levegős kemence (levegő vagy ózonnal kevert).
- infravörös alagút.

A leírtakból jól látszik, hogy a sterilizálási eljárások rendkívüli igénybevételt jelentenek a legtöbb polimerre, és az általános gépészeti célra használt anyag típusok ezeknek többnyire nem állnak ellen. Ez is az egyik oka annak, hogy az egyes alappolimerek módosított, gyógyászati célra is alkalmas változatait szükséges volt kifejleszteni.

