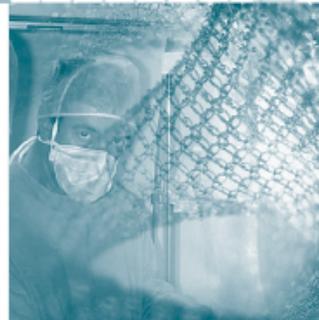


Rapporti ISTISAN

12/11



**Valutazione meccanica e ultrastrutturale
di materiali per confezionamento
di dispositivi medici, prima e dopo
processo di sterilizzazione**



ISSN 1123-3117

R. Bedini, P. Filippini, P. Ioppolo,
D. Paolucci, S. Caiazza

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Valutazione meccanica e ultrastrutturale di materiali
per confezionamento di dispositivi medici,
prima e dopo processo di sterilizzazione**

Rossella Bedini (a), Perla Filippini (a), Pietro Ioppolo (a),
Daniela Paolucci (b), Salvatore Caiazza (a)

(a) Dipartimento Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Facoltà di Farmacia, Sapienza Università di Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

12/11

Istituto Superiore di Sanità

Valutazione meccanica e ultrastrutturale di materiali per confezionamento di dispositivi medici, prima e dopo processo di sterilizzazione.

Rossella Bedini, Perla Filippini, Pietro Ioppolo, Daniela Paolucci, Salvatore Caiazza
2012, 28 p. Rapporti ISTISAN 12/11

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di analizzare alcuni materiali di confezionamento primario: polietilene tereftalato amorfo/polietilene, polipropilene/polietilene-carta medica, alluminio neutro, viola, beige, giallo e il *tyvek* prima e dopo le metodiche di sterilizzazione indicate e normalmente utilizzate dalle normative (raggi gamma, vapore sotto pressione, ossido di etilene e perossido d'idrogeno), al fine di valutare l'integrità dei materiali e garantire sicurezza ed efficacia dall'immissione in commercio fino al loro utilizzo sui pazienti. Le indagini effettuate sono: analisi ultrastrutturale, prove meccaniche e prove gascromatografiche. I risultati ottenuti mostrano all'osservazione ultrastrutturale una variazione tonale dell'alluminio nelle varie colorazioni e sterilizzato con perossido d'idrogeno, un assottigliamento delle trame di *tyvek* sterilizzato con ossido di etilene e una criticità del comportamento meccanico a rottura, confermata dalla microscopia elettronica a scansione del polietilene tereftalato amorfo/polietilene e polipropilene/polietilene, una criticità del comportamento meccanico a rottura di carta medica e un assottigliamento delle trame del *tyvek* all'analisi ultrastrutturale, nella sterilizzazione con raggi gamma.

Parole chiave: Materiali per confezionamento primario; Osservazioni ultrastrutturali; Prove meccaniche; Processi di sterilizzazione

Istituto Superiore di Sanità

Mechanical and ultrastructural evaluation of medical device packing materials before and after sterilization process.

Rossella Bedini, Perla Filippini, Pietro Ioppolo, Daniela Paolucci, Salvatore Caiazza
2012, 28 p. Rapporti ISTISAN 12/11 (in Italian)

The objective of this work has been analyzing some of the most used primary packing materials: amorphous polyethylene terephthalate/polyethylene, polypropylene/polyethylene-medical paper, aluminium in neutral, purple, beige, yellow shades and tyvek, before and after the standard methods of sterilization used according to the current normative, which include gamma rays, under pressure vapour, ethylene oxide and hydrogen peroxide, in order to evaluate the integrity of different materials and assure safety and efficiency of these products, from their appearance on the market until their use on patients. The investigation methods used were: ultra-structural analysis, mechanical and gas chromatographic tests. After an ultra-structural observations, the obtained results showed: a variation in the colour scale of aluminium sterilized with hydrogen peroxide, the thinning of tyvek's texture sterilized with ethylene oxide, amorphous polyethylene terephthalate/polyethylene and polypropylene/polyethylene critical issues of breaking mechanical behaviour confirmed by electronic scanning microscopy, medical paper critical issues of breaking mechanical behaviour and a thinning of tyvek's texture after ultra-structural analysis, sterilized by means of gamma rays.

Key words: Primary packing materials; Ultrastructural observations; Mechanical test, Sterilization process

Per informazioni su questo documento scrivere a: rossella.bedini@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Bedini R, Filippini P, Ioppolo P, Paolucci D, Caiazza S. *Valutazione meccanica e ultrastrutturale di materiali per confezionamento di dispositivi medici, prima e dopo processo di sterilizzazione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/11).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

1. Generalità sul processo di sterilizzazione	1
1.1. Confezionamento dei dispositivi medici.....	1
1.2. Sterilizzazione con perossido d'idrogeno	2
1.3. Sterilizzazione con raggi gamma	4
1.4. Sterilizzazione con vapore sotto pressione	6
1.5. Sterilizzazione con ossido di etilene	7
2. Materiali utilizzati nello studio	10
2.1. Polipropilene/polietilene-carta medicale.....	10
2.2. Polietilene tereftalato amorfo/polietilene.....	11
2.3. <i>Tyvek</i>	11
2.4. Alluminio.....	12
3. Tecniche di analisi applicate	13
3.1. Microscopia Elettronica a Scansione	13
3.2. Prove meccaniche a rottura.....	14
4. Analisi sperimentale	16
4.1. Materiali e metodi	16
4.1.1. Processi di sterilizzazione applicati.....	16
4.1.2. Indagini ultrastrutturali effettuate prima e dopo i processi di sterilizzazione.....	17
4.1.3. Prove meccaniche a rottura prima e dopo i processi di sterilizzazione	18
4.2. Risultati.....	19
4.2.1. Risultati microscopia elettronica a scansione.....	19
4.2.2. Risultati prove meccaniche a rottura	23
4.2.3. Discussione e conclusioni	26
Bibliografia	28

1. GENERALITÀ SUL PROCESSO DI STERILIZZAZIONE

Secondo la normativa europea UNI EN 556 (1) un dispositivo medico sottoposto a sterilizzazione terminale con un processo convalidato, è definito sterile quando la probabilità di sopravvivenza dei microrganismi sul materiale trattato sia minore o uguale a 1×10^{-6} .

I metodi di sterilizzazione utilizzati per il raggiungimento di questa condizione si dividono in: chimici e fisici.

Tra i chimici sono stati utilizzati il perossido d'idrogeno e l'ossido di etilene, e tra i fisici sono stati utilizzati i raggi gamma e il calore umido sotto pressione.

I parametri coinvolti nella valutazione del processo di sterilizzazione sono i seguenti:

- *Valore D*, detto anche fattore di riduzione decimale e indica il tempo espresso in minuti necessario per ridurre ad una data temperatura il numero di microrganismi vitali ad un decimo del valore originale.
- *Valore Z*, utilizzato per l'ottimizzazione di un processo di sterilizzazione perché tramite una relazione matematica evidenzia l'effetto prodotto sul valore D ad un cambiamento di temperatura: $Z = t_2 - t_1 / \log_{10} D_2 / D_1$
- *Fattore IF*, è detto anche fattore di inattivazione perché indica il grado di riduzione subita da una popolazione microbica quando viene sottoposta ad un particolare processo di sterilizzazione. Dal punto di vista matematico esso è espresso dalla seguente formula: $IF = N_0 - N = 10^{t/D}$. Il valore N_0 indica il numero di microrganismi presenti su campione prima del trattamento, mentre il valore N indica il numero di microrganismi presenti sul campione dopo il trattamento di sterilizzazione.
- *Fattore F*, è definito come unità di letalità ed è l'ultimo dei parametri da considerare in un processo di sterilizzazione, la sua importanza è dovuta dalla comparazione delle capacità sterilizzanti dei differenti procedimenti termici (2).

Il valore F_0 del processo di sterilizzazione mediante il vapore saturo sotto pressione esprime la letalità in termini di tempo espresso in minuti, alla temperatura di 121°C , conseguita con il processo di sterilizzazione sul prodotto nel suo contenitore finale.

L'equazione matematica relativa ad esso è la seguente: $F_0 = D_{121} (\log_{10} N_0 - \log_{10} N) = D_{121} \log_{10} IF$.

Il raggiungimento della sterilità è prevedibile, quindi, sulla base del livello di carica microbica presente sul prodotto, della resistenza dei microrganismi che compongono la carica microbica e dell'intensità del trattamento di sterilizzazione a cui i dispositivi, e nel nostro caso i materiali di confezionamento, sono sottoposti.

I metodi di sterilizzazione impiegati sono stati scelti sulla base del loro utilizzo in ambito industriale e ospedaliero.

1.1. Confezionamento dei dispositivi medici

Secondo la Direttiva 93/42 CEE recepita in Italia con il decreto legislativo del 24 Febbraio 1997, un dispositivo medico è definito come "qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto utilizzato da solo o in combinazione e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo terapia o attenuazione di una malattia".

I dispositivi medici sono suddivisi nelle classi di criticità crescente I, IIa, IIb, III ed è consentita l'immissione in commercio, nel territorio CEE, di quelli recanti la marcatura CE.

Ciascun dispositivo medico è contenuto in diversi materiali di confezionamento che devono permettere la rimozione dell'aria e la penetrazione dell'agente sterilizzante in modo da eliminare o ridurre il più possibile i rischi di contaminazione di vario genere e da garantire sicurezza ed efficacia del dispositivo dal momento dell'immissione in commercio fino al suo utilizzo sui pazienti (3).

Il confezionamento primario dei dispositivi medici è costituito da un sistema sigillato o chiuso, mediante l'unione di due superfici con adesivi o con fusione termica, che costituisce una sicura barriera fisica.

I requisiti generali per i materiali di imballaggio usati e nello specifico per il confezionamento primario sono la compatibilità con il processo di sterilizzazione, con il dispositivo medico e con il sistema di etichettatura ai fini del raggiungimento e del mantenimento della sterilità.

Per quanto concerne la compatibilità con il processo di sterilizzazione, è importante che il materiale di confezionamento sia idoneo al processo di sterilizzazione che il fabbricante intende adottare, ovvero, permeabile all'aria e agli agenti sterilizzanti permettendone la successiva rimozione.

L'imballaggio deve essere compatibile con il dispositivo medico in modo da poter contenere adeguatamente il suo volume e la sua configurazione ed è necessario, quindi, valutare la presenza di eventuali bordi taglienti nel materiale di imballaggio e la sensibilità del dispositivo nei confronti, ad esempio, di radiazioni e umidità.

È importante considerare anche la compatibilità con il tipo di etichettatura, in modo da non compromettere la correlazione tra il sistema di imballaggio e il metodo di sterilizzazione; l'etichetta non deve essere resa illeggibile da tale processo e deve essere stampata con inchiostri non trasferibili al dispositivo medico.

La sterilizzazione deve avvenire con metodo convalidato e le normative relative ai materiali di imballaggio di dispositivi medici che devono essere sterilizzati definiscono requisiti generali e metodi di prova e sono le UNI EN 868/1-10.

La normativa europea UNI EN 556 (1) e la Farmacopea Ufficiale (4) definiscono un livello di sterilità garantita (SAL), tale che, la probabilità di sopravvivenza dei microrganismi sul materiale trattato sia minore o uguale a 1×10^{-6} .

I metodi di sterilizzazione utilizzati in questo studio sono il perossido d'idrogeno (il cui riferimento normativo per la convalida e il controllo del processo è la UNI EN ISO 14937), i raggi gamma (il cui riferimento normativo per la convalida e il controllo del processo è la UNI EN 552), il vapore sotto pressione (il cui riferimento normativo per la convalida e il controllo del processo è la UNI EN 554) e infine l'ossido di etilene (il cui riferimento normativo per la convalida e il controllo del processo è la UNI EN 550).

1.2. Sterilizzazione con perossido d'idrogeno

Uno dei metodi più recenti e innovativi di sterilizzazione è il gas plasma.

Il plasma è il quarto stato della materia e viene creato applicando un campo elettrico ad un gas quale il perossido d'idrogeno utilizzato per sterilizzare rapidamente la maggior parte dei materiali e dei presidi medico-chirurgici senza lasciare residui tossici (5).

Tale metodo è particolarmente indicato per gli strumenti termolabili e per quelli sensibili all'umidità poiché la temperatura del carico non supera i 50° e la sterilizzazione è effettuata in un ambiente a basso tasso di umidità.

I materiali non compatibili sono quelli non completamente asciutti perché assorbono liquidi in quanto contenenti cellulosa (carta, cotone, teleria...) e materiali o dispositivi che non resistono al vuoto per i quali è richiesto il metodo di sterilizzazione a vapore per gravità.

La sterilizzazione con perossido d'idrogeno viene effettuata con una strumentazione governata e controllata da un microprocessore.

Tutti i parametri critici del processo vengono costantemente monitorati per l'intera durata di funzionamento dello sterilizzatore.

Nella parte frontale dell'apparecchio si trova un pannello luminoso di controllo su cui sono presenti sia i tasti "start" e "cancel" che uno schermo a cristalli liquidi.

Lo schermo a cristalli liquidi descrive la fase del ciclo di sterilizzazione in corso e segnala eventuali anomalie nel funzionamento.

Una stampante situata in basso sul pannello registra su carta i parametri di ciascun ciclo di sterilizzazione e in caso di errore la stampa riporta messaggi evidenziati in rosso.

Un segnale sonoro intermittente indica il verificarsi di un'anomalia e l'interruzione del ciclo, mentre un segnale sonoro continuo indica la fine del ciclo.

Il processo di sterilizzazione si realizza all'interno di una camera cilindrica attraverso 5 fasi: creazione del vuoto; iniezione di perossido d'idrogeno al 58%; vaporizzazione e diffusione del perossido d'idrogeno; produzione di gas plasma di perossido d'idrogeno mediante forte campo elettrico generato da una radiofrequenza; ritorno alla pressione atmosferica mediante ventilazione.

Una volta introdotto il carico da sterilizzare viene chiusa la porta e il ciclo di sterilizzazione inizia con una riduzione della pressione all'interno della camera.

La pressione atmosferica passa da 76 Torr a 0,3 Torr grazie all'azione di una pompa da vuoto.

Se il tempo necessario al raggiungimento di 0,3 Torr supera i 20 minuti, il ciclo verrà automaticamente annullato dal sistema di controllo.

Una volta raggiunta tale pressione 1,8 ml di perossido d'idrogeno al 58% vengono iniettati nella camera di sterilizzazione attraverso la perforazione di una capsula di perossido d'idrogeno situata in un contenitore.

Ogni cassetta contiene 10 capsule e consente di realizzare 10 cicli di sterilizzazione. Il posizionamento della cassetta e l'iniezione si realizzano in modo automatico e sono controllati da un microprocessore.

L'iniezione della soluzione di perossido d'idrogeno nella camera sotto vuoto permette la vaporizzazione della soluzione stessa e la diffusione rapida del gas.

È necessario un tempo di 50 minuti per garantire la diffusione del perossido d'idrogeno in tutta la camera e la penetrazione in tutti i componenti del carico.

È stato dimostrato che l'affinità per il perossido d'idrogeno da parte dei materiali celluloseici (come imballaggi in carta o in tessuto) compete con la diffusione del perossido stesso, pertanto non possono essere utilizzati.

Allo stesso modo sono controindicati i materiali di confezionamento non porosi perché potrebbero fratturarsi durante la fase iniziale di creazione del vuoto.

L'iniezione, la volatilizzazione e la diffusione del perossido d'idrogeno comportano un aumento della pressione all'interno della camera al fine di ottenere gas plasma a bassa temperatura.

La pressione viene nuovamente abbassata mediante pompa da vuoto a partire dagli ultimi 2 minuti della fase di diffusione fino a raggiungere 0,5 Torr.

Raggiunta la pressione di 0,5 Torr all'interno della camera viene prodotto un gas plasma a bassa temperatura mediante l'applicazione di una radiofrequenza sugli elettrodi la quale provoca una serie di reazioni a catena nel gas di perossido d'idrogeno a bassa temperatura perché

portano all'accelerazione di particelle cariche, alla creazione di radicali liberi e di altre specie chimiche attive.

Il perossido d'idrogeno manifesta la sua azione sterilizzante mediante la formazione di radicali liberi che alterano gli acidi nucleici e le membrane cellulari batteriche (6).

I vantaggi di questo tipo di sterilizzazione sono:

- ciclo di sterilizzazione relativamente breve (da un minimo di 45 minuti ad un massimo di 105 minuti secondo il ciclo scelto e lo sterilizzatore in dotazione);
- assenza di procedure supplementari per il rilascio del materiale;
- assenza di impianti accessori;
- controllo completo da parte del software di tutte le funzioni della macchina in modo da minimizzare interventi particolari da parte degli operatori;
- maggiore affidabilità del processo dovuta alla sensibilità del sistema nell'intercettare l'umidità o segnalare eventuali anomalie del carico;
- semplicità delle procedure operative;
- disponibilità dell'apparecchiatura in qualsiasi momento non essendo richiesto lo spegnimento alla fine della giornata.

Alla fine di un ciclo produttivo sia l'apparecchiatura sia i contenitori del perossido d'idrogeno vengono sottoposti a rigorosi test di convalida (Norme ANSI/IEEE) e la capacità dello sterilizzatore di realizzare in modo affidabile e ripetitivo un determinato numero di cicli di sterilizzazione con esito positivo viene valutata in base ad un protocollo di controllo di qualità applicato ad ogni singola apparecchiatura fabbricata.

Tale protocollo prevede il superamento di 30 cicli di sterilizzazione successivi senza alcun guasto e con risultati favorevoli per i test biologici effettuati su supporti contenenti almeno 1×10^6 spore di *Bacillus subtilis* varietà *niger*.

La stabilità del perossido d'idrogeno nei contenitori viene verificata mediante invecchiamento accelerato degli stessi a 25° C e 40° C e successiva analisi del volume e della concentrazione del perossido residuo nel singolo contenitore.

Dopo tre mesi di invecchiamento, tre lotti di contenitori pieni devono rientrare nei limiti della specifica.

Il protocollo di stabilità e di invecchiamento è stato seguito fino a 26 settimane a 40° C e 104 settimane a 25° C, al fine di stabilire una data di scadenza per i contenitori pieni.

Inoltre sono stati incorporati nel sistema di sterilizzazione appositi dispositivi di sicurezza al fine di evitare l'esposizione degli operatori al perossido d'idrogeno sia allo stato liquido che gassoso.

Infine la radiofrequenza usata per indurre la produzione di gas plasma nella camera di sterilizzazione può essere attivata solo quando la camera è a porta chiusa e sotto vuoto (UNI EN ISO 14937) (7).

1.3. Sterilizzazione con raggi gamma

Tra le sorgenti costituite da radioisotopi quelle gamma sono le più versatili e largamente utilizzate in ambito industriale in quanto possono essere utilizzate per irraggiare ogni tipo di campione in quanto sono bloccate solo dal piombo o dal cemento.

I raggi gamma sono radiazioni elettromagnetiche di origine nucleare con lunghezze d'onda (λ) che vanno da 10-11m a 10-12m ed energie corrispondenti che variano dai 40 keV ai 4 Mev.

Le rdiazioni gamma vengono emesse dai radioisotopi nel corso del decadimento del nucleo da uno stato eccitato e quindi instabile ad uno stato più stabile o fondamentale.

Il ^{60}Co è il radioisotopo di uso più frequente nella costruzione di irradiatorii, anche di grande potenza, per scopi applicativi.

È semplice da ottenere in quanto si prepara bombardando il ^{59}Co in reattori nucleari: la cattura di neutroni termici da parte del ^{59}Co porta alla formazione di nuclei di ^{60}Co instabili che decadono con un tempo di dimezzamento pari a 5,27 anni, trasformandosi per decadimento β^- in ^{60}Ni ed emettendo due raggi γ di energie pari a 1,17 e 1,33 MeV con un'efficienza del 100% per entrambi.

Un altro radioisotopo utilizzato come sorgente di radiazioni gamma è il ^{137}Cs che si ottiene come prodotto della fissione dell'Uranio-235 (8).

Tuttavia il ^{137}Cs non è puro ma si trova in miscela con altri radioisotopi per cui è necessaria una purificazione; inoltre i raggi gamma prodotti non possiedono una grande energia (0,662 MeV).

È per questo motivo che le sorgenti di ^{137}Cs sono state quasi del tutto abbandonate a favore di quelle a base di ^{60}Co che presentano molti vantaggi quali:

- l'emissione di una radiazione quasi monocromatica (γ_1 e γ_2 sono piuttosto uguali) poiché dal decadimento del ^{60}Co si ottiene una radiazione gamma monoenergetica di energia media pari a 1,25 MeV;
- $t_{1/2}$ uguale a 5,27 anni cioè un tempo abbastanza lungo affinché la sorgente non si spenga subito ma non troppo da generare inquinamento ambientale radioattivo;
- il suo decadimento porta alla formazione di un isotopo stabile ^{60}Ni cosa che non accade con il ^{137}Cs che decadendo produce ^{137}Ba .

Per poter utilizzare il ^{60}Co come sorgente gamma vengono utilizzate pastiglie di questo radioisotopo incapsulate ermeticamente in cilindri di acciaio inossidabile a tenuta stagna detti matite.

Questi contenitori vengono poi assemblati in numero sufficiente a raggiungere la potenza richiesta dall'impianto per la sorgente.

Le matite di ^{60}Co sono inserite all'interno di rastrelliere che quando non vengono utilizzate sono confinate in un pozzo schermato pieno d'acqua e situato al centro della stanza.

Quando la sorgente è in fondo al pozzo, immersa completamente nell'acqua che funge da schermo biologico, l'energia sprigionata dalla radiazione è assorbita dall'acqua stessa in modo che nella camera d'irraggiamento siano assenti i raggi gamma e gli operatori possano disporre al suo interno il materiale da irradiare.

Una volta usciti le porte vengono bloccate e dall'esterno si comanda la risalita della sorgente e a quel punto le radiazioni investono gli oggetti presenti nella camera.

Sempre dalla sala controllo, posta all'esterno, si determina il tempo di salita e discesa della sorgente e le porte della stanza si possono aprire solo una volta che la sorgente sia stata depositata nuovamente in fondo al pozzo in posizione di sicurezza.

Negli impianti dotati di sorgenti a pozzo è possibile irraggiare un volume maggiore di prodotti e materiali (9).

I campioni sono introdotti mediante un dispositivo girevole schermato e il processo consiste nel far circolare il materiale da trattare (in genere scatole) intorno alla sorgente che in condizioni di riposo si trova immersa in una piscina profonda 10 metri oppure, nel caso di sistemi a secco, sul fondo di una camera blindata.

Le caratteristiche fondamentali del processo con raggi gamma sono le seguenti:

- la sorgente radioattiva è sempre presente nel sistema e deve essere periodicamente sostituita;
- il sistema è tecnicamente molto semplice fatta eccezione per il sistema di sicurezza;
- l'omogeneità e la ripetibilità delle dosi sono difficili da ottenere a causa della non uniforme distribuzione del materiale all'interno delle scatole;

- la durata dell'irraggiamento è molto lunga per cui i fenomeni ossidativi sono maggiori rispetto ad un trattamento più breve;
- la dose non è prevedibile a priori perché dipende da tutto il carico presente nella cella e ciò implica che per utilizzare con certezza una dose minima di radiazioni a volte si avranno sovradosaggi in grado di danneggiare il materiale;
- l'elevata penetrazione dei raggi gamma permette il trattamento di spessori elevati di materiale.

Il meccanismo con cui le radiazioni distruggono i microrganismi è legato al danno causato al DNA.

La frazione di sopravvivenza S alle radiazioni è un fattore fondamentale nei processi biologici ed è esprimibile con l'equazione di Poisson: $S = \exp[-KD]$, in cui D è la dose assorbita mentre K è la probabilità per unità di dose che la radiazione interagisca con il DNA per produrre una lesione letale e quindi rappresenta la sensibilità dei microrganismi alla radiazione.

Nelle applicazioni tecnologiche delle radiazioni ionizzanti l'unità di dose assorbita è il Gray che corrisponde alla deposizione nel materiale irraggiato di una quantità di energia pari a 1J/Kg.

Lo svantaggio del metodo consiste nello smaltimento dei rifiuti radioattivi e nella formazione di residui tossici.

Per valutare la qualificazione di prestazione di un irradiatore gamma bisogna stabilire la dose massima e la dose minima per ogni prodotto da sterilizzare e la dose distribuita all'interno del prodotto stabilite dalla normativa UNI EN 552 (10).

La dose minima è quella richiesta per la sterilizzazione e la dose massima è stabilita in base al limite delle variazioni accettabili causate dalle radiazioni che si verificano nel prodotto o nel confezionamento.

Inoltre è necessario stabilire la descrizione del prodotto confezionato, le dimensioni del contenitore d'irradiazione, la descrizione del carico del prodotto all'interno del contenitore d'irradiazione e la descrizione di tutti gli altri prodotti all'interno dell'irradiatore.

È necessario effettuare anche la mappatura delle dosi distribuendo un numero adeguato di dosimetri in tutto il contenitore d'irradiazione in cui il prodotto è stato caricato in conformità alla configurazione di carico specificata.

1.4. Sterilizzazione con vapore sotto pressione

L'autoclave a vapore è il mezzo di sterilizzazione più utilizzato nelle strutture sanitarie perché veloce, pratico, efficace, economico e privo di tossicità.

L'autoclave è costituita da una camera di sterilizzazione avvolta da un'intercapedine (dove circola il vapore) e da una pompa aspirante (per rimuovere l'aria presente nella camera).

L'autoclave può essere provvista di una o due porte contrapposte con chiusura automatica o manuale.

L'apparecchiatura è rivestita da una pannellatura di acciaio con accesso frontale o laterale.

Nella parte frontale dell'autoclave è situata una sezione comandi che può essere a schede ottiche o elettromeccanica.

Prima di essere utilizzata per la sterilizzazione l'autoclave deve essere sottoposta a cicli di controllo predisposti e a controlli periodici secondo le norme europee al fine di convalidare il sistema di sterilizzazione.

Il carico deve essere uniformemente distribuito in modo da permettere all'agente sterilizzante di circolare liberamente e di penetrare in ogni pacco all'interno della camera di sterilizzazione.

L'azione sterilizzante è dovuta al calore umido sotto pressione ed è basata sul fatto che i microrganismi sono più sensibili al calore quando si trovano in ambiente umido, questo è dovuto alla minore stabilità delle proteine e alla maggiore conducibilità termica e capacità di penetrazione dell'acqua e del vapore rispetto all'aria.

Inoltre il vapore acqueo quando si condensa sulle superfici degli oggetti da sterilizzare cede direttamente ad esse il calore che era stato necessario per il cambiamento di stato fisico da liquido a gassoso.

È per questi motivi che con il calore umido si può ottenere la distruzione delle spore a temperature e con tempi minori di quelli necessari per il calore secco.

Per l'uccisione delle spore dei bacilli patogeni e dei bacilli ambientali mesofili con il calore umido è sufficiente la temperatura di 121° C per 15 minuti (11).

Poiché l'acqua bolle 100° C, alla pressione ordinaria al livello del mare, è necessario aumentare di un'atmosfera la pressione affinché la temperatura del vapore si innalzi fino a 121° C.

Questo si ottiene facendo bollire l'acqua in autoclave, ossia una caldaia a chiusura ermetica nella quale la pressione aumenta con l'accumularsi del vapore al suo interno.

L'acqua posta nel fondo viene riscaldata con una resistenza elettrica e il vapore passa nella soprastante camera di sterilizzazione attraverso un disco forato su cui viene posto il materiale da sterilizzare.

Per ottenere l'effetto sterilizzante è necessario che il vapore sia saturo, infatti il tempo di uccisione dei batteri si allunga proporzionalmente al contenuto di aria nel vapore.

Per questo l'aria nello sterilizzatore viene eliminata attraverso un opportuno scarico e viene sostituita gradualmente con il vapore che si forma nella camera di ebollizione.

Solo quando è eliminata l'aria dalla stanza è possibile chiudere la valvola e si attende che il manometro segni 1 atmosfera e il termometro 121° C.

A questo punto si regola l'ulteriore somministrazione di calore in modo da mantenere la temperatura per il tempo necessario.

La durata del successivo trattamento di sterilizzazione a 121° C varia da 15 a 30 minuti.

I materiali da sterilizzare in autoclave non devono essere termolabili.

Il procedimento di convalida del metodo di sterilizzazione viene illustrato nella UNI EN 554 (12) secondo cui la qualifica di prestazione dello strumento fa riferimento a specifiche che comprendono:

- una descrizione del tipo di carico all'interno della camera di sterilizzazione;
- il ciclo selezionato;
- i valori e le tolleranze riguardanti la temperatura della camera, la pressione della camera, la durata delle fasi e i livelli di vuoto per tutte le parti significative del ciclo di sterilizzazione;
- per i dispositivi medici che richiedono l'evacuazione dell'aria prima della sterilizzazione il metodo va usato per verificare se le condizioni minime per la penetrazione del vapore nel carico di sterilizzazione sono state ottenute.

Il controllo di qualità termina sottoponendo un qualsiasi campione di prova ad un ciclo di sterilizzazione con i parametri fissati dalla convalida dell'apparecchio e valutando la presenza o meno della carica microbica.

1.5. Sterilizzazione con ossido di etilene

L'ossido di etilene è un etere ciclico con formula C_2H_4O che passa allo stato gassoso alla temperatura di 10,73 ° C ed è fornito sotto forma liquida in bombole d'acciaio.

È attivo contro tutti i microrganismi comprese le spore batteriche e la sua azione microbica deriva dall'instabilità del ponte O che consente al radicale $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ di fissarsi sui gruppi attivi COOH , NH_2 , SH_2 , OH .

In questo modo vengono alterati i processi di ionizzazione delle proteine e sono bloccate le attività enzimatiche.

L'ossido di etilene permette la sterilizzazione dei materiali termolabili, materie plastiche comprese.

Tuttavia sono state notate, in numerosi studi, le proprietà tossiche, cancerogene e mutagene mostrate in seguito ad esperimenti condotti su ratti (13).

Un altro studio ha mostrato la neurotossicità indotta da un'esposizione a 500/700 ppm di ossido di etilene mentre un'esposizione a 20/50 ppm ha evidenziato insorgenza di leucemia nei lavoratori (14), pertanto le disposizioni di legge circa il quantitativo di ETO residuo sui dispositivi medici dopo la sterilizzazione sono molto severe, per esempio, un manufatto per uso medico sterilizzato con ETO non ne deve contenere più di 2 ppm (15).

Nonostante tutto l'ETO resta sempre una valida alternativa per prodotti sensibili al calore e alle radiazioni, ma negli altri casi, anche a causa dei ristretti margini di miglioramento sia tecnico che economico della sterilizzazione con ETO si sta sempre più affermando il trattamento con radiazioni ionizzanti.

Un ciclo di sterilizzazione ad ossido di etilene, a seconda delle condizioni operative, va da 3 a 6 ore e si realizza secondo le seguenti fasi:

- evacuazione dell'aria realizzabile mediante il vuoto spinto oppure nel caso di prodotti che non lo sopportino, per spostamento grazie al gas stesso in cui è diluito l'ossido di etilene;
- condizionamento, che consiste in un'iniezione di vapore avente lo scopo di ripristinare i livelli di umidità del prodotto che durante l'evacuazione potrebbero essere abbassati;
- iniezione dell'ossido di etilene in fase vapore; immissione del gas diluente (CO_2 , N_2 , CFC) con diluizione dell'ETO a 400-1200 mg/L;
- immissione del gas diluente (CO_2 , N_2 , CFC) con diluizione dell'ETO a 400-1200 mg/L;
- mantenimento, durante il tempo di esposizione, delle condizioni prefissate che vanno controllate (controllo termoigrometrico) mediante sensori per l'umidità (30-60%) e la temperatura (40-60° C) opportunamente disposti nelle varie parti del carico da sterilizzare e in particolare nelle zone più fredde (come le zone in prossimità del portello di ingresso) della camera di sterilizzazione;
- evacuazione dell'agente sterilizzante;
- flussaggio, il cui scopo è il desorbimento dell'ossido di etilene dal prodotto fino a limiti prestabiliti;
- immissione dell'aria per il ripristino della pressione atmosferica.

La sterilizzazione ad ossido di etilene presenta il vantaggio di un'elevata efficienza e della possibilità di trattare i prodotti a temperature relativamente basse.

Gli svantaggi sono connessi alla pericolosità intrinseca per gli operatori e l'ambiente derivanti:

- dall'uso di un prodotto tossico e infiammabile e di agenti diluenti (CFC) con impatto ambientale negativo;
- dalla possibile formazione di prodotti tossici nel materiale trattato (es. glicole etilenico);
- dalla lunga durata del processo; alla necessità di un controllo dei residui di ETO nei prodotti sterilizzati;
- dalla necessità di una fase di preconditionamento e di una fase di ventilazione del prodotto;

- dalle limitazioni nella scelta dei materiali di confezionamento che devono essere permeabili all'ETO e al vapore acqueo e alla maggiore onerosità della procedura di convalida dovuta all'elevato numero di parametri operativi del processo (15).

I prodotti e i confezionamenti devono essere realizzati in modo tale da consentire l'evacuazione dell'aria e la penetrazione dell'ossido di etilene (a tale riguardo assume importanza particolare l'individuazione della zona del prodotto meno accessibile all'agente sterilizzante) e da non subire alterazioni delle loro caratteristiche operative nell'interazione con l'agente sterilizzante stesso (il processo di sterilizzazione in questione espone i prodotti a svariate sollecitazioni quali: il vuoto, sbalzi di pressione, variazioni di umidità e possibilità di reazioni con l'agente sterilizzante e/o i gas utilizzati per diluirlo).

La qualificazione di prestazione fisica dell'apparecchio viene condotta mediante la norma UNI EN 550 (17) e deve dimostrare che:

- alla fine del tempo prestabilito di condizionamento tutte le parti del carico di sterilizzazione siano nei limiti di temperatura e umidità documentati nelle specifiche di preconditionamento;
- la correlazione tra umidità e aumento della pressione risultante dall'immissione del vapore;
- al momento dell'immissione dell'agente sterilizzante nella camera di sterilizzazione, tutte le parti del carico siano nei limiti di temperatura e umidità documentati nelle specifiche;
- le condizioni fisiche del processo di sterilizzazione siano rispettate in tutto il carico di sterilizzazione e mantenute per l'intero tempo di esposizione;
- l'agente sterilizzante sia entrato nella camera di sterilizzazione;
- la prevista temperatura di reazione specificata sia stata ottenuta in tutti i punti del carico di sterilizzazione;

Stabilite tutte queste condizioni, è necessario verificare che un prodotto sottoposto ad un ciclo di tale metodo di sterilizzazione sia privo di carica microbica.

2. MATERIALI UTILIZZATI NELLO STUDIO

Per la realizzazione del confezionamento di prodotti medicali e/o farmaci, i criteri fondamentali nella scelta del prodotto per l'imballaggio riguardano le proprietà barriera che garantiscono nel tempo l'asepsi e la protezione del prodotto confezionato, la resistenza meccanica e la facilità di saldatura.

I materiali utilizzati nello studio sono stati scelti sulla base della loro resistenza per poterne testare l'efficacia in seguito al trattamento di sterilizzazione.

Poiché al momento nessun materiale singolo risponde in modo ottimale a questi requisiti fondamentali, le case produttrici hanno sviluppato tecniche che utilizzano film multistrato realizzati con materiali differenti, assolutamente atossici, in cui ciascun strato risponde a delle precise esigenze necessarie per i requisiti necessari all'uso.

Il polipropilene/polietilene-carta medicale, usato in genere come accoppiato, è impiegato nel confezionamento di dispositivi medici di piccole e medie dimensioni e per set di microchirurgia; il polietilene tereftalato amorfo/polietilene che in genere è accoppiato con carta è utilizzato nel confezionamento di dispositivi medici di grandi dimensioni; il *tyvek* in genere accoppiato con polietilene è utilizzato per il confezionamento di dispositivi medici di medie e grandi dimensioni e infine l'alluminio neutro, utilizzato accoppiato con il polietilene per la formazione di blister o da solo come l'alluminio beige, violetto e giallo per il confezionamento di suture chirurgiche.

2.1. Polipropilene/polietilene-carta medicale

Il polipropilene/polietilene è composto da una pellicola di polipropilene laminato con adesivo senza solvente e da una pellicola di polietilene a bassa densità.

L'adesivo non contiene solvente nella sua formulazione pertanto il laminato finale risulterà senza ritenzione di solvente.

Il polipropilene/polietilene è stato progettato per essere usato come supporto di base saldando, con macchine termo-formatrici, il film con carta medicale.

Si potrà ottenere un materiale con effetto pelabile e il polipropilene/polietilene inoltre possiede le seguenti proprietà generali:

- buona trasparenza;
- buona barriera microbiologica;
- eccellenti caratteristiche di tenuta con substrati adeguati.

La carta medicale invece, è stata studiata per confezionamenti di elevata qualità ed è ottenuta dalla polpa di cellulosa vergine.

È caratterizzata da resistenza in condizioni di umidità che la rende particolarmente adatta per applicazioni medicali usa e getta.

Questo materiale è possibile sterilizzarlo con ossido di etilene, raggi gamma e vapore sotto pressione.

2.2. Polietilene tereftalato amorfo/polietilene

Il polietilene tereftalato amorfo/polietilene fa parte della famiglia dei poliesteri, è una materia plastica adatta al contatto con gli alimenti, in funzione dei processi produttivi e della sollecitazione termica, può esistere in forma amorfa (trasparente) e semi-cristallina (bianca e opaca), viene utilizzato per le sue proprietà elettriche, la sua resistenza chimica, le prestazioni alle alte temperature e la rapidità di stampaggio. Viene indicato anche con le sigle PET, PETE, PETP o PET-P ed esempi di applicazioni sono: sacchetti, buste, film, tubi, polietilene espanso, lastre, bottiglie, contenitori.

Il polietilene tereftalato amorfo/polietilene è costituito da una pellicola di polietilene tereftalato amorfo laminata con adesivo senza solvente e una pellicola di polietilene a bassa densità.

Utilizzando un adesivo senza solvente il laminato finale risulterà senza ritenzione di solvente. È stato progettato per essere utilizzato con macchine termo-formatrici.

La pellicola di polietilene può essere di tipo pelabile e presenta le seguenti caratteristiche:

- buona trasparenza,
- buona barriera microbiologica,
- ottima tenuta di saldatura,
- ottima apertura pelabile.

Può essere saldato termicamente con adeguati substrati dando origine ad un insieme solidale che è possibile sterilizzare con raggi gamma, perossido d'idrogeno e ossido di etilene.

2.3. Tyvek

Il *tyvek* è un tessuto non tessuto composto da milioni di filamenti termolegati continui e molto sottili in polietilene ad alta densità che lo rendono:

- permeabile all'aria e al vapore acqueo;
- traspirante ma che non lascia passare né liquidi a base acquosa né aerosol;
- resistente agli strappi;
- privo di silicone o altre sostanze contaminanti e sottoposto a trattamento antistatico;
- eccellente barriera alle particelle, agli spruzzi, all'aerosol e ad agenti chimici;
- con caratteristiche di saldabilità che favoriscono l'unione con PVC o polietilene.

Per tutti i motivi sopra elencati si configura come un ottimo materiale di confezionamento. Il *tyvek* laccato utilizzato per il confezionamento di dispositivi medici possiede eccellenti caratteristiche di saldabilità che favoriscono l'unione con PVC o polietilene. Inoltre la laccatura permette una sufficiente permeabilità ai gas consentendo buone prestazioni per diverse tipologie di sterilizzazione.

Il *tyvek* è considerato:

- una buona barriera contro i microrganismi
- ha una buona pelabilità
- resiste alla rottura

È possibile sterilizzare il *tyvek* preferibilmente con raggi gamma e ossido di etilene.

2.4. Alluminio

L'alluminio reperibile in natura viene estratto dalla bauxite, minerale molto comune, (costituisce circa l'8% della crosta terrestre), che si presenta sotto forma di argilla granulosa o rocciosa di vario colore (rosa, rossa, bruna, grigia).

Il termine bauxite deriva da Les Baux, località francese sui Pirenei dove fu identificata per la prima volta, tuttavia si trova principalmente nelle aree tropicali e subtropicali.

Il processo di isolamento dell'alluminio è molto complesso e si svolge in due fasi:

- Fase chimica: la bauxite viene frantumata e ridotta in polvere; attraverso una serie di processi si ottiene una polvere bianca simile nell'aspetto al sale (ossido anidro di alluminio Al_2O_3) detta comunemente allumina.
- Fase elettrolitica: l'allumina, mediante l'apporto di energia elettrica viene separata dall'ossigeno riducendosi a metallo fuso che viene successivamente colato in lingotti o addirittura solidificato in prodotti semifiniti.

L'alluminio così prodotto è detto alluminio primario, esso si differenzia da quello secondario prodotto dal riciclaggio dei rottami di alluminio.

Generalmente l'alluminio richiede l'aggiunta di piccole quantità di altri metalli che ne esaltino determinate proprietà ma, qualunque sia la lega, il contenuto di alluminio è comunque superiore al 90%. Per produrre un kg di alluminio si utilizzano 2 kg di allumina e 4 kg di bauxite, ad oggi le riserve di bauxite garantiscono alluminio per oltre 1000 anni.

L'alluminio definito primario presenta le seguenti proprietà:

- leggero ma resistente agli urti;
- durevole;
- resistente alla corrosione;
- igienicamente sicuro;
- accoppiabile;
- ottimo conduttore termico;
- eccellente conduttore elettrico;
- riciclabile al 100%.

L'alluminio utilizzato nello studio è stato preso nelle varietà neutro, violetto, beige e giallo e viene impiegato nella produzione di blister in accoppiamento con altri materiali o da solo per il confezionamento di suture chirurgiche.

Gli imballaggi in alluminio garantiscono un ottimo effetto barriera che protegge il contenuto dalla luce, dall'aria e dall'umidità.

Queste proprietà permettono lunghi periodi di conservazione senza inficiare la qualità dei prodotti.

Questo materiale è preferibilmente sterilizzato con perossido d'idrogeno e raggi gamma.

3. TECNICHE DI ANALISI APPLICATE

Le indagini effettuate sono state di tipo ultrastrutturale, effettuate tramite microscopio elettronico a scansione, e di tipo meccanico tramite dinamometro elettronico per prove statiche, al fine di poter valutare l'eventuale presenza di alterazioni strutturali dei materiali dovute ad una diversa tollerabilità nei confronti dei metodi di sterilizzazione normalmente impiegati in ambito industriale e ospedaliero.

3.1. Microscopia Elettronica a Scansione

Il microscopio elettronico a scansione (SEM) è uno strumento elettro-ottico i cui componenti strutturali fondamentali sono:

1. Una sorgente di elettroni
2. Un sistema focalizzante gli elettroni sul campione sotto forma di un sottile fascio
3. Un sistema di deflessione del fascio e di spostamento ad esso ortogonale con movimento alternativo lungo linee parallele
4. Un sistema di rivelazione dei segnali emessi dal campione
5. Un sistema di presentazione dell'immagine in sincronismo con il movimento e la posizione del fascio
6. Un sistema di trasmissione del segnale dal rivelatore al gruppo di presentazione dell'immagine.

La sorgente è costituita da un cannone elettronico, gli elettroni vengono emessi in tutte le direzioni e costretti dal campo elettrico di un elettrodo di controllo a convergere in una regione ove si forma l'immagine della sorgente.

Un elettrodo circolare forato (chiamato anodo), al quale è applicata una tensione positiva, provvede ad accelerare gli elettroni.

Un sistema di lenti elettromagnetiche provvede a fornire nel piano del campione un'immagine rimpicciolita del cross-over.

La dimensione del fascio elettronico in questo piano può raggiungere un valore minimo compreso tra alcuni nm e alcune decine di nm.

Un diaframma finale definisce l'apertura angolare del fascio elettronico sul campione.

Lungo il cammino il fascio è deflesso dai campi magnetici generati da sistemi di scansione pilotati da generatori di scansione, in modo tale da ricoprire una superficie sul campione definita come successione di linee parallele ed equidistanti.

Gli elettroni del fascio (elettroni primari), interagendo con il campione, danno luogo all'emissione di elettroni secondari e retro diffusi che rappresentano due dei segnali più comunemente usati per la formazione dell'immagine.

Inoltre la cessione di energia dal fascio primario agli elettroni degli atomi costituenti il campione originano l'emissione di radiazioni ultraviolette, infrarosse e raggi X.

La raccolta delle radiazioni emesse successivamente all'impatto viene effettuata da opportuni rivelatori e presentata sullo schermo di un tubo a raggi catodici singolarmente e in successione.

Il generatore di scansione oltre ad essere collegato alle bobine di scansione è unito al visualizzatore e allo schermo per la registrazione fotografica.

L'ingrandimento è dato dal rapporto tra il lato del display di osservazione e il lato della superficie esaminata.

Un amplificatore incrementa il livello del segnale raccolto e può procedere ad una sua elaborazione in termini di aumento del contrasto.

Il campione durante l'osservazione può essere ruotato e inclinato rispetto a più direzioni.

Le immagini ottenibili da SEM sono varie ma le più utilizzate sono quelle provenienti da elettroni secondari necessari per lo studio della morfologia di superfici.

Infine il campione deve essere montato per l'osservazione su un opportuno supporto in modo da assicurare la necessaria stabilità e conducibilità elettrica atte alla formazione di un'immagine interpretabile.

Il campione prima di essere osservato viene ricoperto con un film metallico ottenuto mediante bombardamento con gas inerte ionizzato, in genere argon o azoto, di una placca di materiale idoneo, in genere oro.

L'apparecchiatura nella quale è possibile effettuare tale processo (sputtering) è costituita da una camera nella quale è posto il campione dove è possibile creare una condizione di vuoto; si introduce il gas inerte mediante un sistema di valvole e si avvia la scarica che produrrà una nuvola di particelle erose dalla placca d'oro che andranno a ricoprire il campione (18).

3.2. Prove meccaniche a rottura

Le prove di trazione sono state effettuate con un dinamometro digitale, modello LR30K, della Lloyd Instruments.

Esso viene utilizzato per effettuare prove statiche ed è dotato di una traversa mobile su cui è montata la cella di carico e gli afferraggi che servono da supporto per i campioni e li mantengono correttamente allineati durante l'esecuzione dei test.

La strumentazione è controllata da un microprocessore e permette di eseguire prove sia dalla console della macchina (provvista di display e di comandi digitali) sia attraverso controllo remoto effettuato tramite il calcolatore.

Il software che controlla il dinamometro tramite il calcolatore comprende una libreria con i settaggi delle più comuni prove statiche secondo le normative internazionali; permette anche di modificarli per consentire una gestione della prova più adatta ad ogni situazione.

Per comprendere il principio su cui si basa tale metodo consideriamo ad es. un'asta di un dato materiale, se l'asta si romperà o meno non dipende solo dal valore delle forze agenti all'estremità dell'elemento asta, ma anche dall'area della sezione trasversale A dell'asta e dal materiale di cui essa è costituita.

Infatti la forza interna rappresenta in realtà la risultante delle forze elementari distribuite su tutta l'area A della sezione trasversale e l'intensità media per unità di area di queste forze distribuite è uguale al rapporto tra la forza applicata dalla strumentazione e l'area della sezione trasversale.

Se l'asta si rompe dipende chiaramente dalla capacità del materiale di resistere a questo valore F/A dell'intensità delle forze distribuite interne e quindi dipende dalla forza F e dall'area A e dal materiale dell'asta.

La forza per unità di area o intensità delle forze distribuite su una data sezione è chiamata tensione (stress) e viene di solito indicata con la lettera greca σ (sigma).

La tensione di un elemento di sezione trasversale A soggetto ad un carico assiale P si ottiene quindi dividendo la grandezza P del carico per l'area A :

$$\sigma = P/A$$

Il segno positivo sarà utilizzato per indicare una tensione di trazione (elemento teso ovvero in trazione) mentre un segno negativo indicherà una tensione di compressione (elemento compresso).

Le unità di misura utilizzate sono quelle del sistema internazionale (S.I.), P sarà espresso in Newton (N) e A in metri quadri (m^2) e quindi le tensioni σ saranno espresse in N/m^2 , questa unità di misura è chiamata Pascal (19).

4. ANALISI SPERIMENTALE

Il lavoro di ricerca riguardante lo studio delle variazioni osservabili su alcuni materiali di confezionamento per dispositivi medici, sottoposti ai processi di sterilizzazione più diffusamente utilizzati, è stato svolto nel dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo principale di analizzare se i materiali esaminati, prima e dopo il processo di sterilizzazione, a livello ultrastrutturale e a livello di prestazioni meccaniche avessero mostrato la presenza di alterazioni nella struttura.

4.1. Materiali e metodi

I materiali utilizzati in questo studio sono stati ampiamente descritti ed elencati nel Capitolo 2, e sono stati prelevati e/o forniti, per quanto riguarda l'alluminio neutro, violetto, giallo e beige da Assut Europe SpA di Magliano dei Marsi (AQ) e per quanto riguarda il polipropilene/polietilene-carta medica, polietilene tereftalato amorfo/polietilene e il *tyvek* da Albertazzi Films Medical Division Spa di Sollera (MO).

Le metodiche di sterilizzazione, descritte nel Capitolo 1, utilizzate sui materiali selezionati non sono state applicate in modo uniforme su tutti i campioni ma in modo che ogni materiale fosse sottoposto al processo di sterilizzazione più diffusamente a lui applicato.

4.1.1. Processi di sterilizzazione applicati

I campioni di polietilene tereftalato amorfo/polietilene, alluminio neutro, beige, giallo e violetto sono stati sterilizzati con perossido d'idrogeno e sottoposti ad un numero totale di 5 cicli in base ai seguenti valori di temperatura e pressione (Tabella 1).

Tabella 1. Parametri di sterilizzazione con perossido d'idrogeno

	Orario (h:min:s)	Pressione (mtorr)	Temperatura (° C)
Fase di vuoto	13:15:02	390	48,0
Fase di iniezione	13:21:31	22 000	47,3
Fase di diffusione	13:23:31	30 000	47,2
Fase di plasma	13:29:51	411	47,0
Fase di vuoto	13:30:01	393	47,0
Fase di iniezione	13:36:30	20 500	46,3
Fase di diffusione	13:38:30	30 000	46,2
Fase di plasma	13:45:31	426	46,0
Fase di ventilazione	13:45:47	30 000	46,1

Dopo il trattamento con perossido d'idrogeno un gruppo di campioni è stato osservato con microscopia elettronica a scansione e un altro gruppo sottoposto a prove meccaniche a rottura.

I campioni di polipropilene/polietilene-carta medica, polietilene tereftalato amorfo/polietilene, *tyvek*, alluminio neutro, giallo, beige e violetto sono stati sterilizzati con raggi gamma e sottoposti ad un ciclo di sterilizzazione della durata di 1089,0 minuti avvenuto nelle condizioni riportate in Tabella 2.

Tabella 2. Parametri di sterilizzazione con raggi gamma

Dosimetro numero	Assorb. dosimetro	Spessore (cm) dosimetro	Assorbanza indotta	Dose (kGy)
1	0,767	0,320	2,40	28,16
2	0,669	0,280	2,39	28,00
3	0,795	0,330	2,41	28,41
4	0,743	0,306	2,43	28,80
5	0,673	0,275	2,45	29,20
6	0,750	0,313	2,40	28,14
7	0,669	0,280	2,39	28,00

Le dosi di radiazioni assorbite dai materiali sterilizzati sono state le seguenti:

1. Dose media assorbita: 28,4 kGy
2. Valore massimo: 29,20 kGy
3. Valore minimo: 28,00 kGy

Dopo il trattamento con raggi gamma un gruppo di campioni è stato osservato con microscopia elettronica a scansione e un altro gruppo è stato sottoposto a prove meccaniche a rottura.

Il polipropilene/polietilene-carta medicale è stato sterilizzato con vapore sotto pressione mediante autoclave e sottoposto ad un ciclo di sterilizzazione avvenuto nelle seguenti condizioni:

- TEMPERATURA: 121° C
- PRESSIONE: 1 atmosfera
- TEMPO: 15 minuti

Alcuni campioni dei materiali sottoposti a questo processo di sterilizzazione sono stati osservati con microscopia elettronica a scansione e altri sottoposti a prove meccaniche a rottura.

I campioni di polipropilene/polietilene-carta medicale, polietilene tereftalato amorfo/polietilene e *tyvek* sono stati sottoposti ad un ciclo di sterilizzazione con ossido di etilene, effettuato secondo normative europee vigenti, e successivamente osservati alcuni con microscopia elettronica a scansione e altri sottoposti a prove meccaniche a rottura.

4.1.2. Indagini ultrastrutturali effettuate prima e dopo i processi di sterilizzazione

I campioni di polipropilene/polietilene-carta medicale, polietilene tereftalato amorfo/polietilene, *tyvek*, alluminio neutro, violetto, beige e giallo, non sterilizzati, sono stati opportunamente tagliati in quadrati di lato 1x1cm e successivamente montati su un opportuno supporto in modo da assicurare la necessaria stabilità e conducibilità elettrica atte alla formazione di un'immagine interpretabile.

Ciascun campione da analizzare è stato reso solidale al porta campioni (*stub*) mediante colla d'argento o scotch biadesivo e successivamente ricoperti con un film metallico, ottenuto mediante bombardamento con gas inerte ionizzato in genere argon o azoto di una placca di materiale metallico idoneo, in genere oro.

L'apparecchiatura nella quale è stato possibile sviluppare tale processo (*sputtering*) è costituita da una camera nella quale è posto il campione, dove è possibile creare una condizione di vuoto (da 10 a 5×10^{-2} torr); si introduce quindi il gas prescelto (argon o azoto) mediante un sistema di valvole e si avvia la scarica che produrrà una nuvola di micro particelle, erose dalla placca, che andranno a ricoprire il campione.

Una volta conclusi i processi preliminari sopra descritti i campioni ricoperti sono stati inseriti nel SEM e sottoposti ad osservazione di tipo morfologico.

4.1.3. Prove meccaniche a rottura prima e dopo i processi di sterilizzazione

I campioni di polipropilene/polietilene-carta medicale, polietilene tereftalato amorfo/polietilene, *tyvek*, alluminio neutro, violetto, beige e giallo, non sterilizzati e sterilizzati, in forma e dimensione adeguata per le prove meccaniche, sono stati ottenuti tramite pressione di uno stampo a forma di cravattina di dimensioni standard di 30 cm di lunghezza massima per 4 cm di larghezza nei punti laterali più estesi, come indicato nella norma ASTM D-882 (20).

Le prove meccaniche sono state eseguite con un dinamometro elettronico equipaggiato di una cella di carico di 500N ad una velocità di allontanamento degli afferraggi di 100 mm/min.

I valori di carico medio ottenuti sono stati elaborati con l'analisi delle varianze ad una via (ANOVA) per valutare la differenza tra materiale non sterilizzato e sterilizzato, in modo da poter mostrare se il processo applicato ha potuto influire sulle prestazioni meccaniche di resistenza dei materiali testati.

L'ANOVA è un test utile nel confronto di dati su due o più gruppi e le ipotesi sottoposte a verifica dal test sono state:

- H_0 : indica che le medie tra gruppi sono tutte uguali tra loro
- H_1 : indica che almeno due delle medie tra i gruppi sono differenti tra loro

L'inferenza statistica è il procedimento per cui si inducono le caratteristiche di una popolazione dall'osservazione di una parte di essa, detta campione, selezionata solitamente mediante un esperimento casuale (aleatorio).

Si fa inferenza sulle medie ma si lavora sulla scomposizione della varianza per testare la differenza tra le medie dei gruppi sottoposti ai diversi livelli di trattamento; separiamo la variabilità complessiva della variabile dipendente in due parti:

- una attribuibile al trattamento varianza tra gruppi o *between*;
- una residua all'interno dei gruppi o *within*;

Dal confronto delle due varianze si può decidere se i diversi trattamenti di sterilizzazione hanno avuto effetto oppure no.

A questo punto si può decidere se la varianza tra gruppi è maggiore della varianza residua e se le medie delle popolazioni da cui i campioni sono stati estratti sono significativamente diverse si verifica l'ipotesi con F (distribuzione F di Fisher o di Snedecor):

$$F = \frac{s^2_{betw}}{s^2_{with}}$$

Il test F è la principale diagnostica dell'ANOVA per confrontare le due varianze e verificare se quella fra i gruppi è maggiore di quella entro i gruppi e vedere se almeno due medie sono statisticamente diverse.

Si delinea la ragione di rifiuto trovando su una tabella standard F critico dato dai gradi di libertà fra i gruppi e quelli entro i gruppi:

- se $F < F_{critico}$ le varianze tra ed entro i gruppi sono uguali e le medie delle popolazioni da cui i campioni sono stati estratti sono significativamente diverse;

- se $F > F$ critico la varianza tra gruppi è maggiore di quella entro gruppi e almeno due medie delle popolazioni da cui i campioni sono stati estratti sono significativamente diverse.

4.2. Risultati

Alcuni materiali sono stati osservati con microscopia elettronica a scansione prima e dopo i processi di sterilizzazione utilizzando un ingrandimento di 500 X e in alcuni casi di 5kX.

I risultati ottenuti sono immagini che ci permettono di confrontare, a livello ultrastrutturale, le differenze presenti nei materiali osservati prima di essere sterilizzati (controlli) rispetto a quelli trattati con i vari metodi di sterilizzazione.

4.2.1. Risultati microscopia elettronica a scansione

Alcuni materiali sono stati osservati con microscopia elettronica a scansione prima e dopo i processi di sterilizzazione utilizzando un ingrandimento di 500 X e in alcuni casi di 5kX.

I risultati ottenuti sono immagini che ci permettono di confrontare, a livello ultrastrutturale, le differenze presenti nei materiali osservati prima di essere sterilizzati (controlli) rispetto a quelli trattati con i vari metodi di sterilizzazione.

Per quanto riguarda i materiali sterilizzati con raggi gamma si sono ottenute le immagini di polipropilene/polietilene dalle quali emerge, nel materiale trattato, la presenza di formazioni allungate di varia lunghezza assenti nel controllo (Figura 1); nel polietilene tereftalato amorfo/polietilene, le cui immagini mostrano nel materiale sterilizzato la presenza di una formazione emergente assente nel controllo (Figura 2) e il *tyvek*, dalle cui immagini si evidenzia nel materiale sterilizzato una leggera diminuzione delle dimensioni dei filamenti di polietilene ad alta densità rispetto al controllo (Figura 3).

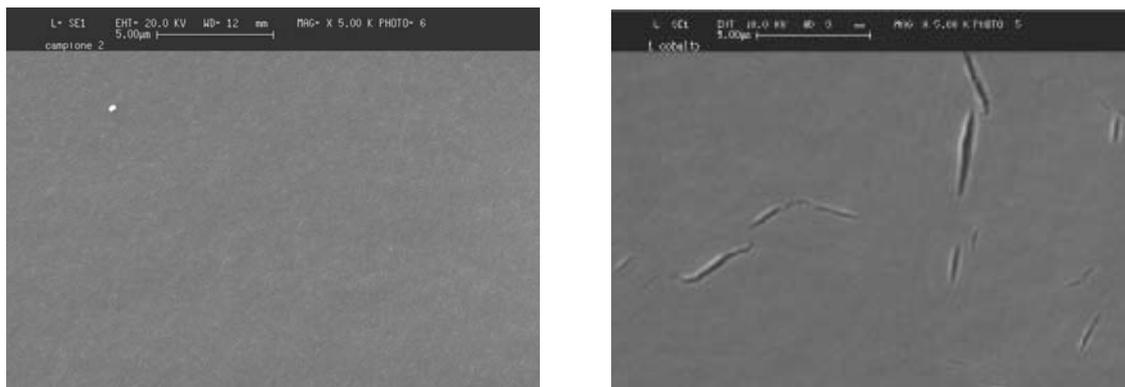


Figura 1. Campione di polipropilene/polietilene, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con raggi gamma

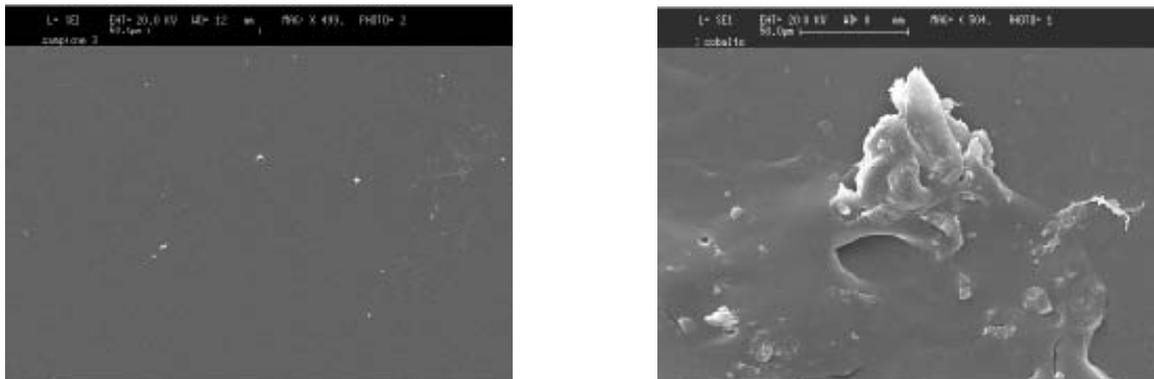


Figura 2. Campione di polietilene tereftalato amorfo/polietilene, prima (sx) e dopo (dx) terilizzazione con raggi gamma

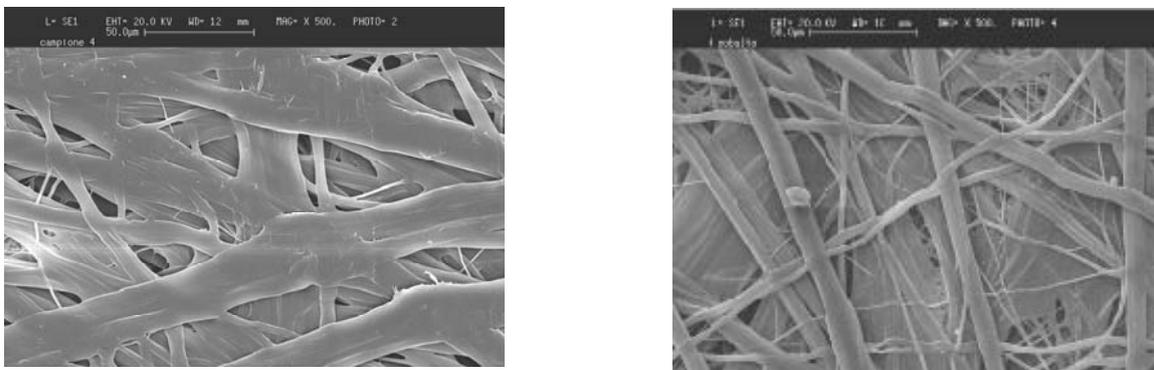


Figura 3. Campione di tyvek, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con raggi gamma

Per i materiali sterilizzati con ossido di etilene si sono ottenute le immagini per il tyvek dalla cui osservazione emerge nel materiale sterilizzato un leggero assottigliamento dei filamenti del materiale assente nel controllo (Figura 4).

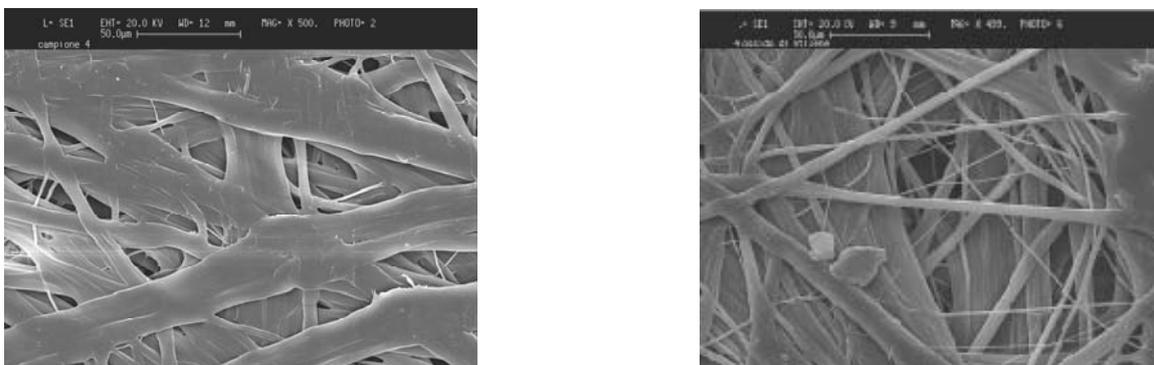


Figura 4. Campione di tyvek, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con ossido di etilene

Per ciò che concerne i materiali sterilizzati con perossido d'idrogeno si sono ottenute le immagini di alluminio neutro dalla cui osservazione emerge un'alterazione nel materiale sterilizzato rispetto al controllo (Figura 5); in tutte le altre osservazioni (Figure 6-8) su questo materiale nelle diverse colorazioni analizzate, dopo la sterilizzazione sono state notate alterazioni nella struttura e, visivamente variazioni nel tono della colorazione.

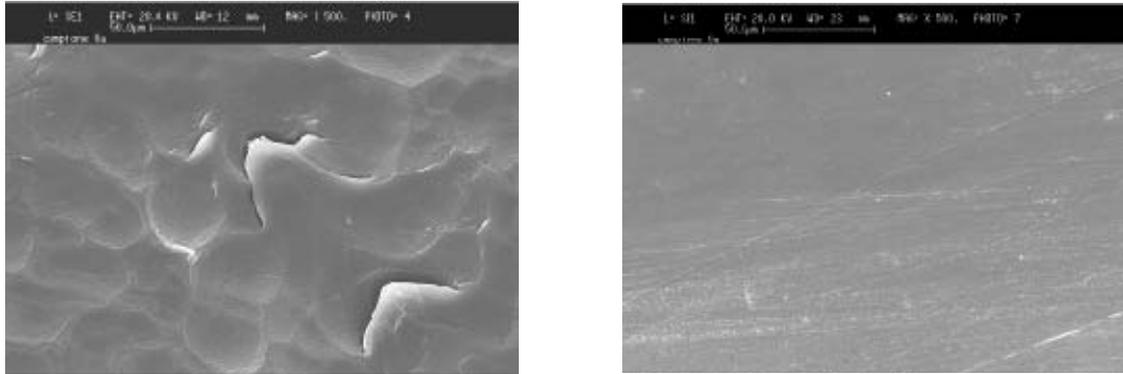


Figura 5. Campione di alluminio neutro, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con perossido d'idrogeno

Dalle osservazioni, allo stesso ingrandimento, delle immagini ottenute dal campione di alluminio neutro (Figura 5) si evidenzia un'alterazione nel materiale sterilizzato rispetto al controllo, mostrando la variazione di una iniziale struttura superficiale a grandi scaglie in una totalmente liscia.

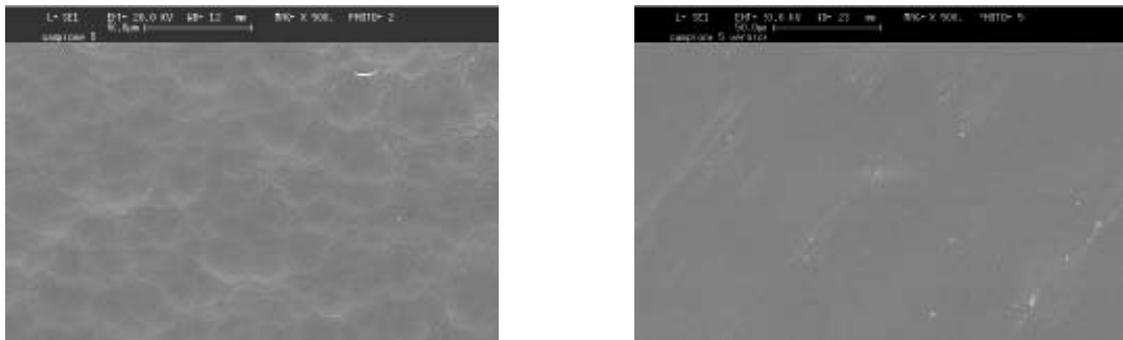


Figura 6. Campione di alluminio violetto, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con perossido d'idrogeno

Anche dalle immagini ottenute, allo stesso ingrandimento, dal campione di alluminio violetto (Figura 6) si può osservare una variazione strutturale superficiale come quella osservata nella Figura 5 per l'alluminio neutro.

Nelle immagini ottenute per l'alluminio beige e giallo (Figure 7 e 8), allo stesso ingrandimento, prima e dopo la sterilizzazione non è stata osservata un'evidente variazione strutturale superficiale, solamente è possibile notare un rimpicciolimento delle pseudo scaglie dello strato superficiale del materiale.

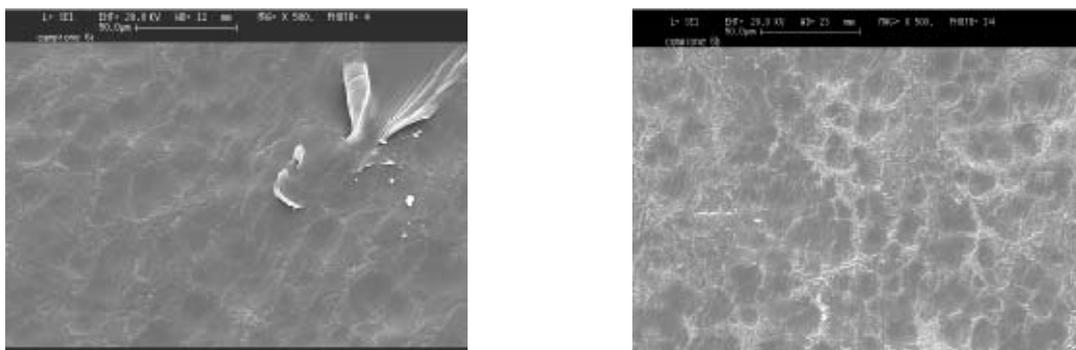


Figura 7. Campione di alluminio beige, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con perossido d'idrogeno

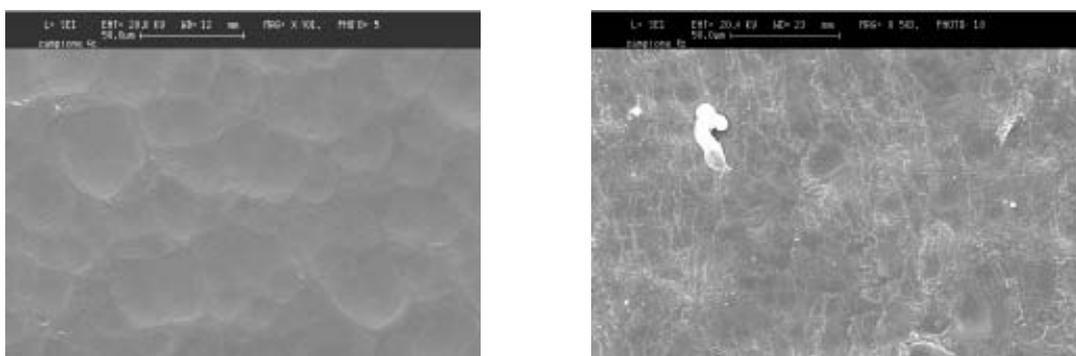


Figura 8. Campione di alluminio giallo, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con perossido d'idrogeno

Dalle immagini ottenute dal campione di polipropilene/polietilene (Figura 9), sterilizzato con vapore sotto pressione, è possibile osservare nel materiale dopo la sterilizzazione la presenza di un agglomerato di formazioni di colore scuro assenti nel controllo.

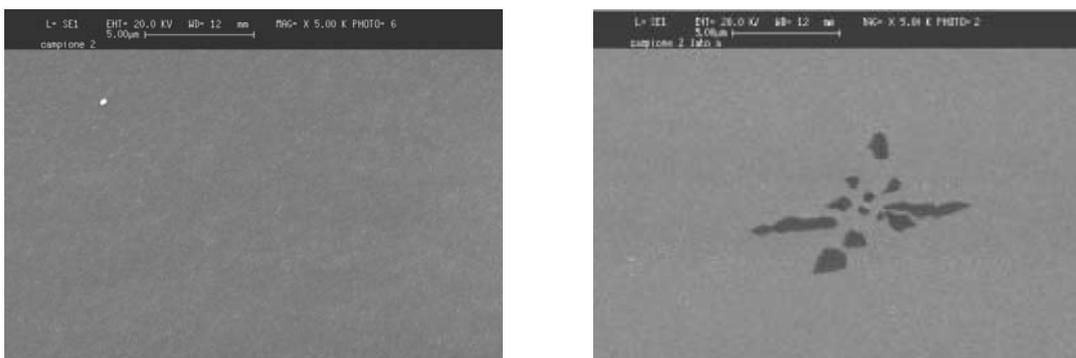


Figura 9. Campione di polipropilene/polietilene, prima (sx) e dopo (dx) sterilizzazione con vapore sotto pressione

4.2.2. Risultati prove meccaniche a rottura

Campioni di ogni materiale utilizzato in questo studio sono stati sottoposti a prove meccaniche a rottura, prima e dopo i processi di sterilizzazione applicati, e i valori di carico medio a rottura ottenuti, mostrati nelle Tabelle 3-10, sono stati, successivamente, elaborati statisticamente con l'analisi della varianza ad una via denominata ANOVA.

I valori medi ottenuti dalle prove meccaniche su 10 campioni, effettuate sul polipropilene/polietilene, mostrati nella Tabella 3 permettono di confrontare il comportamento a rottura del materiale, prima e dopo il trattamento con i metodi di sterilizzazione normalmente utilizzati per ciascun tipo di confezionamento primario realizzato con questo materiale.

Osservando i dati in tabella 3 è possibile notare un andamento uniforme dei valori medi ottenuti con un decremento del carico a rottura medio nel caso della sterilizzazione con cobalto effettuata su questo materiale di confezionamento.

I valori medi ottenuti dalle prove meccaniche su 10 campioni, effettuate sulla carta medicale, mostrati nella Tabella 4 hanno evidenziato un andamento simile a quello della Tabella 3. Analoghi risultati sono stati ottenuti per le prove eseguite sul polietilene tereftalato amorfo/polietilene che sono mostrati nella Tabella 5.

Anche i valori ottenuti per le prove eseguite sul *tyvek* e mostrati nella Tabella 6 evidenziano una variazione tra valori medi molto scarsa che è stata convalidata dai risultati non significativi all'analisi statistica.

Tabella 3. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale polipropilene/polietilene

Polipropilene/polietilene			
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione		
	Raggi gamma (N)	Vapore (N)	ETO (N)
12,0 ± 0,5	10,5 ± 0,5	12,2 ± 0,5	12,2 ± 0,5
12,3 ± 0,5	10,7 ± 0,5	12,1 ± 0,5	11,7 ± 0,5
11,3 ± 0,5	10,3 ± 0,5	11,5 ± 0,5	10,8 ± 0,5
11,6 ± 0,5	9,6 ± 0,5	12,3 ± 0,5	12,8 ± 0,5
11,6 ± 0,5	10,8 ± 0,5	11,5 ± 0,5	11,7 ± 0,5
	Valore medio + deviazione standard (N)		
11,8 ± 0,4	10,4 ± 0,5	11,9 ± 0,4	11,9 ± 0,8

Tabella 4. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale carta medicale

Carta medicale			
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione		
	Raggi gamma (N)	Vapore (N)	ETO (N)
28,7 ± 0,5	0,8 ± 0,5	25,6 ± 0,5	18,5 ± 0,5
20,5 ± 0,5	15,1 ± 0,5	21,9 ± 0,5	27,4 ± 0,5
19,9 ± 0,5	7,1 ± 0,5	18,1 ± 0,5	29,2 ± 0,5
28,2 ± 0,5	14,6 ± 0,5	15,0 ± 0,5	26,0 ± 0,5
13,3 ± 0,5	13,4 ± 0,5	20,3 ± 0,5	22,0 ± 0,5
	Valore medio + deviazione standard (N)		
22,1 ± 6,4	10,2 ± 6,2	20,2 ± 4,0	24,6 ± 4,4

Tabella 5. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale polietilene tereftalato amorpho/polietilene

Polietilene tereftalato amorpho/polietilene			
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione		
	Raggi gamma (N)	Perossido (N)	ETO (N)
54,1 ± 0,5	22,3 ± 0,5	66,8 ± 0,5	66,3 ± 0,5
31,4 ± 0,5	22,5 ± 0,5	43,1 ± 0,5	62,5 ± 0,5
30,7 ± 0,5	22,0 ± 0,5	65,9 ± 0,5	44,6 ± 0,5
31,2 ± 0,5	21,2 ± 0,5	42,7 ± 0,5	53,9 ± 0,5
63,2 ± 0,5	22,0 ± 0,5	58,5 ± 0,5	54,1 ± 0,5
--	--	46,1 ± 0,5	60,9 ± 0,5
--	--	--	61,8 ± 0,5
--	--	--	64,3 ± 0,5
--	--	--	42,7 ± 0,5
--	--	--	49,1 ± 0,5
Valore medio + deviazione standard (N)			
42,1 ± 15,4	22,0 ± 0,5	53,8 ± 11,3	56,0 ± 8,4

Tabella 6. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale tyvek

Tyvek		
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione	
	Raggi gamma (N)	ETO (N)
34,4 ± 0,5	35,1 ± 0,5	26,0 ± 0,5
36,9 ± 0,5	28,0 ± 0,5	35,8 ± 0,5
31,6 ± 0,5	28,3 ± 0,5	39,6 ± 0,5
37,5 ± 0,5	26,5 ± 0,5	49,5 ± 0,5
35,5 ± 0,5	34,9 ± 0,5	37,3 ± 0,5
--	--	36,4 ± 0,5
--	--	21,7 ± 0,5
--	--	40,8 ± 0,5
--	--	49,5 ± 0,5
--	--	33,4 ± 0,5
--	--	34,9 ± 0,5
Valore medio + deviazione standard (N)		
35,2 ± 2,3	30,5 ± 4,1	36,8 ± 8,4

Tabella 7. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale alluminio neutro

Alluminio neutro		
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione	
	Raggi gamma (N)	Perossido (N)
19,7 ± 0,5	20,8 ± 0,5	13,8 ± 0,5
20,1 ± 0,5	21,3 ± 0,5	23,4 ± 0,5
20,2 ± 0,5	13,3 ± 0,5	22,3 ± 0,5
21,3 ± 0,5	20,8 ± 0,5	22,0 ± 0,5
18,8 ± 0,5	17,6 ± 0,5	11,0 ± 0,5
Valore medio + deviazione standard (N)		
20,0 ± 0,9	18,8 ± 3,4	18,5 ± 5,7

Tabella 8. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale alluminio viola

Alluminio viola		
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione	
	Raggi gamma (N)	Perossido (N)
20,3 ± 0,5	22,7 ± 0,5	24,7 ± 0,5
22,0 ± 0,5	22,6 ± 0,5	24,9 ± 0,5
22,0 ± 0,5	22,5 ± 0,5	24,1 ± 0,5
22,2 ± 0,5	22,2 ± 0,5	24,7 ± 0,5
21,9 ± 0,5	21,2 ± 0,5	23,4 ± 0,5
	Valore medio + deviazione standard (N)	
21,7 ± 0,8	22,2 ± 0,6	24,4 ± 0,6

I valori medi ottenuti dalle prove meccaniche su 10 campioni, effettuate sulla carta di Alluminio nelle diverse colorazioni e sterilizzati con Raggi gamma e Perossido d'idrogeno mostrati nelle Tabelle da 7 a 10 hanno evidenziato un andamento simile tra i differenti gruppi.

Tabella 9. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale alluminio marrone

Alluminio marrone		
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione	
	Raggi gamma (N)	Perossido (N)
19,8 ± 0,5	21,6 ± 0,5	17,4 ± 0,5
15,0 ± 0,5	20,9 ± 0,5	23,5 ± 0,5
20,8 ± 0,5	20,9 ± 0,5	23,6 ± 0,5
18,4 ± 0,5	22,0 ± 0,5	22,8 ± 0,5
21,8 ± 0,5	21,1 ± 0,5	23,7 ± 0,5
	Valore medio + deviazione standard (N)	
19,2 ± 2,7	21,3 ± 0,5	22,2 ± 2,7

Tabella 10. Valori medi (VM) e relative deviazioni standard (DS) dei risultati delle prove di trazione effettuate sul materiale alluminio giallo

Alluminio giallo		
Non sterilizzato (N)	Sterilizzazione	
	Raggi gamma (N)	Perossido (N)
20,4 ± 0,5	22,8 ± 0,5	21,0 ± 0,5
19,8 ± 0,5	22,7 ± 0,5	21,5 ± 0,5
21,1 ± 0,5	23,4 ± 0,5	21,1 ± 0,5
22,6 ± 0,5	28,8 ± 0,5	21,6 ± 0,5
18,7 ± 0,5	22,8 ± 0,5	21,4 ± 0,5
	Valore medio + deviazione standard (N)	
20,5 ± 1,5	24,1 ± 2,6	21,3 ± 0,3

Comparando in ogni tabella le prestazioni meccaniche dei diversi materiali non sterilizzati e dopo essere stati sottoposti ai diversi sistemi di sterilizzazione che è stato possibile applicare, è stato osservato che il Polipropilene/Polietilene, all'ANOVA test ha mostrato un decremento del

carico medio a rottura statisticamente significativo ($p < 0,001$) per il materiale trattato con raggi gamma rispetto al materiale non sterilizzato. Anche per il Polietilene tereftalato amorfo/polietilene, all'ANOVA test è stato osservato un decremento del carico medio a rottura statisticamente significativo ($p < 0,001$) per i campioni trattati con raggi gamma rispetto ai loro rispettivi campioni di materiali non sterilizzati, mentre per la Carta medica è stato ottenuto lo stesso risultato ma con significatività statistica pari a $p < 0,05$.

Lo stesso tipo di comparazione effettuata per i materiali *tyvek* e alluminio in diverse colorazioni ha mostrato all'ANOVA test nessuna significatività statistica eccetto che per l'alluminio viola che ha invece ottenuto una differenza significativa di $p > 0,05$ per i campioni sterilizzati con perossido d'idrogeno rispetto a quelli non sterilizzati.

4.2.3. Discussione e conclusioni

Un dispositivo medico è contenuto in diversi formati di confezionamento che possono comprendere un confezionamento primario, che riveste il dispositivo e/o uno secondario che contiene il dispositivo avvolto nel confezionamento primario.

Il confezionamento dei dispositivi medici riveste un'importanza fondamentale nel mantenimento della loro sterilità nel tempo dovendo permettere la rimozione dell'aria da questi e garantire la penetrazione dell'agente sterilizzante in modo da eliminare o ridurre il più possibile i rischi di contaminazione di vario genere rendendo sicuro ed efficace il loro utilizzo sul paziente dal momento dell'immissione in commercio.

I requisiti generali per i materiali di imballaggio sono la compatibilità con il processo di sterilizzazione, con il dispositivo medico, con il sistema di etichettatura e infine il raggiungimento e il mantenimento della sterilità.

I fattori che potenzialmente potrebbero influenzare l'ingresso di microrganismi nei materiali di confezionamento sono la contaminazione ambientale al momento dell'apertura del materiale di confezionamento, le condizioni fisiche ambientali: temperatura, umidità e pressione, e la porosità del materiale di imballaggio.

Alcuni processi di sterilizzazione potrebbero essere considerati troppo invasivi per un determinato tipo di materiale ed essere causa di alterazioni.

Questa situazione potrebbe indurre il rilascio di particelle di materiale, siano esse fibre di carta o parti di laminato plastico, o potrebbe determinare un aumento della porosità del materiale con conseguente contaminazione del dispositivo che in queste condizioni non può essere più considerato sterile e quindi idoneo all'applicazione per cui è stato progettato e non sicuro per il suo utilizzo sui pazienti.

Questo studio pone l'accento su quest'ultimo aspetto ovvero sulle eventuali alterazioni strutturali che i materiali di confezionamento potrebbero subire in seguito all'esposizione alle diverse tecniche di sterilizzazione.

A tal proposito sono state condotte delle indagini di tipo ultrastrutturale e meccanico sul polipropilene/polietilene-carta medica, polietilene tereftalato amorfo/polietilene, *tyvek* e alluminio nelle colorazioni neutro, violetto, beige e giallo prima e dopo i processi di sterilizzazione per valutare se il materiale resta inalterato o può subire modifiche strutturali che vadano ad inficiare il mantenimento della sterilità.

Dall'osservazione sperimentale sono emerse evidenti criticità nel comportamento meccanico a rottura, peraltro confermate dal microscopio elettronico, per cui alcuni materiali quali il polietilene tereftalato amorfo/polietilene e il polipropilene/polietilene se sterilizzati con raggi gamma, processo largamente impiegato in ambito industriale, probabilmente per le caratteristiche dei polimeri. Inoltre, è stato possibile evidenziare con la sterilizzazione a raggi

gamma una certa criticità nel comportamento meccanico a rottura solo per la carta medica e un assottigliamento di fibre del *tyvek* all'osservazione ultrastrutturale.

Per quanto concerne i materiali quali il polipropilene/polietilene, la carta medica, il polietilene tereftalato amorfo/polietilene e il *tyvek*, sterilizzati con ossido di etilene, uno dei metodi maggiormente impiegati, è emerso che il trattamento non ha alterato in modo rilevante le prestazioni meccaniche a rottura di nessuno dei materiali pur notando al microscopio elettronico a scansione che il *tyvek* subisce un leggero assottigliamento delle fibre.

Una delle metodiche maggiormente impiegate negli ambienti ospedalieri, anziché industriali, è la sterilizzazione con il perossido d'idrogeno che non mostra di aver alterato le prestazioni meccaniche dei materiali analizzati (polietilene tereftalato amorfo/polietilene, alluminio neutro, viola, giallo e marrone) in accordo con quanto ottenuto con le indagini al microscopio elettronico a scansione anche se è stata osservata una variazione cromatica di quei materiali contenenti coloranti come l'alluminio nelle varie colorazioni: il neutro, il beige, il viola e il giallo, e anche un'alterazione delle prestazioni meccaniche per quello di colorazione viola.

La sterilizzazione con vapore sotto pressione non ha provocato alterazione dei materiali trattati e osservati con metodi ultrastrutturali e analizzati anche con test meccanici.

Dai risultati ottenuti è quindi evidente che il trattamento con raggi gamma altera in maniera maggiormente significativa alcuni materiali, rispetto agli altri processi di sterilizzazione e risulta inoltre evidente che i materiali maggiormente alterati sono il polietilene tereftalato amorfo/polietilene, il polipropilene/polietilene e la carta medica.

Questo studio che focalizza la sua indagine e sperimentazione principalmente sull'aumento della porosità ed eventuale rilascio particellare derivante da lacerazioni del materiale, vuole fornire un contributo alla conoscenza delle cause tramite i dati ottenuti in merito alle possibili alterazioni che i materiali di confezionamento dei dispositivi medici possono subire, in seguito ai processi di sterilizzazione, che sono fondamentali per la loro immissione in commercio e per un loro sicuro utilizzo.

Da questa ampia indagine preliminare possiamo dare suggerimenti riguardo alcuni interventi, che potrebbero garantire condizioni di buona produzione e qualità dei materiali da sterilizzare, in quanto con la variazione dei parametri di esposizione agli agenti sterilizzanti o con una variazione della struttura di alcuni materiali potrebbe essere ottenuto un miglioramento delle loro prestazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. UNI EN 556. *Sterilizzazione dei dispositivi medici-Requisiti per i dispositivi medici che recano l'indicazione sterile*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1994.
2. Colombo P, Catellani PL, Gazzaniga A, Menegatti E, Vidale E. *Principi di tecnologie farmaceutiche*. Milano: Ambrosiana; 2004.
3. Italia. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n.46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 54, 6 marzo 1997.
4. *Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana XI Ed*. Roma: Istituto Poligrafico dello Stato; 2002.
5. Spry C. Low-temperature hydrogen peroxide gas plasma-atomic age sterilization technology. *Today's Surg Nurse* 1998;20(1):25-8.
6. Jacobs P, Kowatsch R. Sterrad Sterilization System: a new technology for instrument sterilization. *Endosc Surg Allied Technolog* 1993;1(1):57-8.
7. UNI EN ISO 1493. *Convalida sterilizzatrici a gas plasma*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2002.
8. National Council on Radiation protection and Measurement. *A Handbook of radioactivity Measurement Procedures*. Bethesda, Maryland (USA): NCR; 1985.
9. Nishimoto SI, Ye M, Lu Y, Kawamura T. ESR spectrometric characterization of the methyl viologen dosimeter in poly(vinyl alcohol) film. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry* 1988;32(6):727-30.
10. UNI EN 552. *Sterilizzazione dei dispositivi medici-Metodo per la convalida ed il controllo sistemico della sterilizzazione con radiazioni ionizzanti*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
11. Barbuti S, Belevi E, Fara GM, Giammanco G. *Igiene* Bologna: Monduzzi; 2005.
12. UNI EN 554. *Sterilizzazione dei dispositivi medici-Metodo per la convalida ed il controllo sistematico della sterilizzazione a vapore*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
13. IARC. Ethylene oxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;60:73-159.
14. Sarto F. Toxicity of ethylene oxide and its importance for man. *Med Lav* 1984;75(4):254-63.
15. Wilson JE. Ethylene oxide sterilant residues. *Bull Parenter Drug Assoc* 1970;24(5):226-34.
16. Ethylene oxide-a review. *J Environ Health* 2005;68(4):50.
17. UNI EN 550. *Sterilizzazione dei dispositivi medici-Metodo per la convalida ed il controllo sistematico della sterilizzazione ad ossido di etilene*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
18. Scala C, Pasquinelli G. *Microscopia elettronica a scansione in biologia*. Bologna: QUEB; 1987.
19. Beer FP, Johnston ER, Dewolf JT. Tensioni negli elementi di una struttura. In: Beer FP, Johnston ER, Dewolf JT (Ed.). *Meccanica dei solidi. Elementi di scienza delle costruzioni*. Milano: McGraw-Hill; 2001; pag.5-15.
20. ASTM D882-10. *Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting*. USA: American Society for Testing and Materials; 2010.
21. Stanton A Glantz. *Statistica per discipline biomediche. Sesta Edizione*. Milano: McGraw-Hill; 2007.

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, aprile-giugno 2012 (n. 2) 7° Suppl.