

IT9600172

ENEA

ENTE PER LE NUOVE TECNOLOGIE,
L'ENERGIA E L'AMBIENTE

Dipartimento Innovazione



IT9600172

ISSN / 1120 - 5571

LA STERILIZZAZIONE MEDIANTE RADIAZIONI E CONFRONTO CON LE TECNICHE CONVENZIONALI

A. TATA, S. GIULIANI

Centro Ricerche Casaccia, Roma

*Il lavoro è stato presentato al V° Convegno A.I.O.S.
(Associazione Italiana Operatori sanitari adetti alla Sterilizzazione)*

Firenze, 5-6 maggio 1995

VOL. 11 n. 05

RT/INN/96/01

R



ENTE PER LE NUOVE TECNOLOGIE,
L'ENERGIA E L'AMBIENTE

Dipartimento Innovazione

LA STERILIZZAZIONE MEDIANTE RADIAZIONI E CONFRONTO CON LE TECNICHE CONVENZIONALI

A. TATA, S. GIULIANI

Centro Ricerche Casaccia, Roma

*Il lavoro è stato presentato al V° Convegno A.I.O.S.
(Associazione Italiana Operatori sanitari adetti alla Sterilizzazione)*

Firenze, 5-6 maggio 1995

Testo pervenuto nel gennaio 1996

**Nel corso della ricerca descritta nel presente Rapporto Tecnico
S. GIULIANI era ospite, in qualità di Borsista ENEA, presso il Centro Ricerche Casaccia.**

**I contenuti tecnico-scientifici dei rapporti tecnici dell'ENEA
rispecchiano l'opinione degli autori e non necessariamente quella dell'Ente.**

RIASSUNTO

I processi di sterilizzazione di materiali di utilizzo nel settore medico-sanitario rappresentano una delle principali applicazioni industriali delle radiazioni ionizzanti (radiazioni gamma o elettroni accelerati).

Si valuta che nel mondo, con riferimento alle tecniche chimico-fisiche di sterilizzazione più diffuse (ossido di etilene e radiazioni), vengano annualmente sterilizzati ca. 10-12 milioni di m³ di materiale di questo tipo con sistemi di trattamento utilizzanti per il 70% ossido di etilene (EtO), per il 27% radiazione gamma e per il 3% fasci di elettroni accelerati.

Il mercato della sterilizzazione di medicali è in forte espansione per la crescente richiesta di materiali riutilizzabili o materiali monouso, stante la necessità di garantire e certificare la sterilità, al fine di porre, per quanto possibile, dei limiti alla diffusione di gravi infezioni (tra le quali, non ultima, anche quella relativa al virus dell'AIDS).

In questo generale contesto, le tecnologie di irraggiamento avranno un ruolo di crescente importanza, non tanto per motivi di ordine economico, quanto, piuttosto, perché l'ossido di etilene è sempre più ritenuto responsabile di gravi problemi ambientali, sociali e di salute pubblica.

SUMMARY

Sterilization of surgical and medical devices by ionizing radiation (gamma or accelerated electron beams) is currently regarded as one of the main industrial-scale applications of radiation technology processes.

Considering the most widely utilized chemical-physical methods (i.e. ethylene oxide (EtO) fumigation and radiation treatment), about 10-12 millions m³ of surgical and medical devices are estimated to be processed yearly all around the world, of which 70 % by EtO, 27 % by gamma-irradiation and 3 % using accelerated electron beams.

Due to the increasing demand for re-usable and single-use devices, and the need of assuring their sterility in order to prevent, as much as possible, the diffusion of serious infective diseases (among which for instance AIDs), the market of sterilization of these items is considerably expanding.

In the general depicted scenario, radiation technologies are expected to gain a leading role, even a part from their economic attractiveness, as an alternative to EtO treatment, which is more and more considered as responsible for increasing environmental, social and public health problems.

LA STERILIZZAZIONE MEDIANTE RADIAZIONI E CONFRONTO CON LE TECNICHE CONVENZIONALI

1. GENERALITA'

La sterilizzazione, secondo i più recenti standard normativi nazionali ed internazionali, può definirsi come un *processo chimico-fisico che assicura la distruzione e/o la inibizione alla riproduzione della popolazione microbica vitale presente (nel materiale da trattare) fino ad una concentrazione residua di 10^6 CFU (Colony Forming Unit)/g.*

I processi di sterilizzazione sono di prioritario interesse, per ragioni di ordine sanitario, in numerosi settori industriali quali, ad esempio, la produzione e commercializzazione di presidi medico-chirurgici, di prodotti biomedicali, di materiali cosmetici, di composti farmaceutici, etc.

In termini generali, i sistemi di trattamento chimico-fisici più diffusi sono basati:

- per il 70% su processi ad ossido di etilene (EtO);
- per il 27% su processi con radiazione gamma da radioisotopi (principalmente Cobalto-60);
- per il 3% su processi con fasci di elettroni prodotti da macchine acceleratrici.

Diversamente, limitando l'attenzione ai Paesi tecnologicamente più avanzati, la quota coperta dagli impianti di irraggiamento arriva fino al 40-50% ed è destinata, secondo valutazioni della IAEA (International Atomic Energy Agency) di Vienna, ad aumentare fino all'80% nei prossimi anni, in ragione del progressivo abbandono dei processi ad EtO, ritenuti responsabili di potenziali rischi cancerogeni legati alla possibilità che vengano lasciati residui sui prodotti trattati.

Inoltre, per ragioni sia di sicurezza sul piano radiologico che commerciali (disponibilità di sorgenti radioisotopiche), il mercato dell'impiantistica industriale manifesta sempre più una marcata tendenza a sostituire, in nuovi impianti, il Cobalto-60 con le macchine acceleratrici di elettroni che, nelle ultime evoluzioni tecnologiche, sono in grado di assicurare, oltre ad una maggiore flessibilità e sicurezza gestionale, anche una maggiore capacità associata ad una riduzione dei costi unitari di trattamento.

Gli impianti di irraggiamento per processi di sterilizzazione sono a livello mondiale circa 180 (di cui circa 25 ad elettroni accelerati ed i rimanenti a Cobalto-60), con una distribuzione in oltre 40 Paesi.

In Italia gli impianti di irraggiamento della tipologia suddetta sono cinque, di cui uno utilizzante fasci di elettroni, e si inseriscono in un mercato valutato in 2 milioni di m^3 /anno di presidi medico-chirurgici da sottoporre a trattamento di sterilizzazione, cui vanno aggiunti i prodotti biomedicali per ortopedia, chirurgia cardiovascolare, implantologia (organi artificiali), etc., e, con prossimo specifico obbligo normativo, anche i prodotti cosmetici, di cui l'Italia è il quinto produttore mondiale.

2. ASPETTI NORMATIVI

La normativa che riguarda il trattamento con radiazioni ionizzanti sia dei presidi medico-chirurgici che dei prodotti farmaceutici a scopo di sterilizzazione, è contenuta nella IX edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana, al capitolo "Sterilizzazione di prodotti e preparazioni". Sui cosmetici non esiste, al momento, alcuna normativa specifica a livello nazionale.

Ciascun Paese ha la sua Farmacopea che può differire anche notevolmente da quella degli altri Paesi, ma quasi tutte concordano nel consigliare di somministrare al prodotto da sterilizzare una dose sufficiente ad ottenere il "*prescritto grado di sicurezza*". Questo dipende dal numero e dal tipo di germi contaminanti che si hanno inizialmente per unità di peso o di volume.

E' importante notare che se, da una parte, la Farmacopea ammette il trattamento a fine lavorazione per ridurre la carica batterica, essa prescrive comunque che tutte le fasi di produzione siano condotte in condizioni tali da garantire la più bassa contaminazione batterica possibile.

Le Farmacopee Ufficiali più seguite sono concordi nel dichiarare che la dose minima di 25 kGy (1 kGray = 1 kJoule assorbito per kg di prodotto trattato) è quella storicamente accettata come capace di sterilizzare, ma dichiarano altresì che dosi più basse sono ugualmente utilizzabili se tutte le procedure ed i controlli vengono convalidati.

3. DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI IRRAGGIAMENTO

Il processo di sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti è basato prevalentemente sulla azione inibitrice che esse sono in grado di esercitare sulle molecole di DNA e, in alcuni casi, di RNA dei microorganismi responsabili della contaminazione. I suddetti meccanismi di riduzione della popolazione batterica e virale sono comunque associati, sebbene prevalenti, ad una eliminazione diretta dei microorganismi colpiti dalle radiazioni e non in grado di attivare meccanismi di recupero e di ripristino funzionale contro i danni subiti.

Le radiazioni esercitano, peraltro, anche una particolare azione distruttiva nei confronti delle membrane citoplasmatiche e, poiché in tali membrane risiedono normalmente gli enzimi in grado di riparare i danni cromosomici, risulta accresciuta l'efficacia di inibizione della divisione cellulare da parte delle radiazioni.

Dal punto di vista tecnico, l'impianto di irraggiamento è costituito da un insieme di locali e/o aree funzionali:

- complesso dei locali schermati (*bunker*), all'interno dei quali sono collocati il tubo e la finestra della macchina acceleratrice di elettroni o la sorgente di radiazioni gamma (Cobalto-60);
- sala controllo, in cui sono poste le consolle di comando ed il presidio di fisica sanitaria, con il relativo quadro concentratore di dati;
- area operativa, in cui si aprono le porte schermanti delle celle ed in cui sono posti i gruppi di alimentazione ed i quadri elettrici;
- sistemi funzionali ed ausiliari, in particolare:
 - sistema di trasporto e movimentazione dei materiali da trattare;
 - sistema di ventilazione;
 - sistema di controllo/comando e monitoraggio del processo;
 - sistema di monitoraggio radiometrico;
 - sistema antincendio;
 - sistema di interblocco accessi;
 - sistema impianti elettrici.

I materiali da trattare, dopo essere stati sottoposti ad eventuali analisi chimico-fisiche iniziali, pervengono alla sezione di irraggiamento, imballati nei loro specifici contenitori, di dimensioni standardizzate, trasportati per mezzo di un nastro a velocità variabile. Dopo essere stati irraggiati, attraverso un labirinto di uscita, vengono convogliati all'esterno ed avviati al sistema di stoccaggio temporaneo, in attesa delle analisi richieste a fine irraggiamento.

4. ASPETTI SANITARI E DI SICUREZZA

Dal punto di vista sanitario sono da considerare due aspetti: uno riguarda la sicurezza delle installazioni e degli ambienti di lavoro, l'altro l'alterazione del prodotto per effetto del trattamento e la possibilità di rilasci nocivi da parte del materiale sterilizzato.

Per la sterilizzazione a gas è necessario l'utilizzo di ossido di etilene, puro o in miscela con altri gas, che va conservato in bombole in prossimità della installazione; si tratta di un gas estremamente tossico e molto infiammabile e per questo motivo il personale che accede alle camere di sterilizzazione deve portare la maschera ed è soggetto a visite mediche semestrali di controllo.

Esiste un alto rischio di esplosione quando il gas è esposto alla fiamma ed anche in assenza di aria o ossigeno. Inoltre, l'ossido di etilene corrode facilmente la gomma: sono pertanto necessari particolari accorgimenti per garantire la tenuta dei contenitori di stoccaggio e delle camere di sterilizzazione.

Per evitare il pericolo di esplosioni, l'ossido di etilene si può mescolare ad un gas inerte per ottenere una miscela non infiammabile. Uno dei gas più usati a questo scopo è il CFC-12 e la miscela che si usa per la sterilizzazione lo contiene in proporzione dell'88% in peso. Il CFC-12 è però uno di quei clorofluorocarburi ritenuti responsabili della distruzione dello strato di ozono della stratosfera, per cui non può essere scaricato direttamente nell'atmosfera. Ovviamente anche l'ossido di etilene non può essere scaricato in atmosfera data la sua alta tossicità.

Per quanto riguarda gli impianti che utilizzano le radiazioni ionizzanti, il personale addetto alla movimentazione del materiale da trattare non è sottoposto ad alcun tipo di rischio radiologico in quanto non ha accesso alla cella di irraggiamento. Solo il personale di manutenzione dell'impianto, che ha accesso saltuario alla cella, è sottoposto al rischio delle radiazioni ionizzanti e deve essere controllato con dosimetro personale e sottoposto a visita medica semestrale.

Durante l'irraggiamento, all'interno della cella si forma ozono per interazione delle radiazioni con l'ossigeno dell'aria, che, decomposto radioliticamente, si ricomponde in ozono (O_3). Questo gas, che è tossico, viene però continuamente rimosso via via che si forma attraverso il sistema di ventilazione, che opera fino a 15 ricambi/ora, per cui il personale di manutenzione che accede alla cella di irraggiamento non è sottoposto al rischio dell'ozono, la cui concentrazione residua in cella è inferiore a 1 ppm.

Per la sterilizzazione con ossido di etilene è necessario un tipo di installazione che eviti in maniera assoluta la fuoriuscita di gas durante le lavorazioni onde evitare possibilità di intossicazioni del personale operante. Sono anche necessarie misure antincendio, soprattutto per l'impianto elettrico, per evitare la possibilità di esplosioni. Inoltre il gas, ad avvenuta sterilizzazione, deve essere convogliato in appositi impianti di abbattimento per evitare l'inquinamento ambientale.

Nella sterilizzazione per irraggiamento, invece, non esiste il pericolo di impatto con l'ambiente esterno, in quanto le schermature biologiche dell'impianto sono calcolate in modo tale da evitare il pericolo di assorbimento di radiazioni da parte del personale che opera in prossimità dell'impianto e, ovviamente, anche della popolazione circostante. Il personale addetto al caricamento dell'impianto opera all'esterno della cella di irraggiamento ed il materiale da trattare, ad imballo chiuso, deve essere solo caricato in appositi convogliatori che entrano nella camera di irraggiamento tramite un sistema automatico. Questa operazione avviene in un normale magazzino. Solo a camera completamente carica e chiusa, con i sistemi di sicurezza in funzione, si manda in esposizione la sorgente radioattiva, oppure si attiva l'acceleratore di elettroni, e da questo momento in poi non c'è più bisogno di intervento umano diretto.

Solo periodicamente il personale specializzato entra nelle camere di irraggiamento per le operazioni di manutenzione previste. Queste operazioni vengono chiaramente eseguite con le sorgenti in posizione di riposo, e cioè immerse in una piscina o in un blocco di materiale schermante che si trova sotto la camera di irraggiamento, oppure ad acceleratore spento. L'ozono che viene aspirato dalla cella di irraggiamento può essere rilasciato direttamente nell'atmosfera, perché le molecole di O_3 si ricombinano mediamente in 5 minuti dando luogo ad ossigeno (O_2).

Da un punto di vista sanitario risulta di primaria importanza che il trattamento non dia luogo alla formazione di sostanze nocive nel prodotto trattato e che la confezione del prodotto stesso non contenga sostanze che possano avere effetti nocivi sull'utilizzatore e quindi sulla salute pubblica. Per garantire questo è necessario che il metodo di sterilizzazione non abbia controindicazioni dirette o indirette.

Sia nel caso della sterilizzazione con ossido di etilene che con irraggiamento, il produttore deve dimostrare che i materiali costituenti il prodotto non subiscano alterazioni se sottoposti al trattamento. L'ossido di etilene è altamente reattivo con le sostanze organiche che possiedono atomi di idrogeno attivo (H), gruppi ossidrilici (OH), carbossilici (COOH), amminici (NH_2), etc., e comunque è un energico agente ossidante. Non è quindi consigliabile usare l'ossido di etilene per trattare prodotti farmaceutici o cosmetici, che verrebbero ossidati. Anche l'irraggiamento può provocare delle ossidazioni in quanto nella scissione della molecola di ossigeno si formano i radicali ossigeno, i quali possono ossidare direttamente o

formare O₃ che è estremamente ossidante. Questa azione è comunque limitata poiché è scarsa la presenza di aria, e quindi di ossigeno, nei prodotti trattati. In ogni caso l'effetto si può eliminare completamente irraggiando in atmosfera controllata.

Altri effetti indotti dall'irraggiamento sono legati all'energia fornita alla materia dalle radiazioni ionizzanti (*dose*) che possono causare la rottura di legami chimici o la formazione di radicali liberi, che, in tempi brevissimi, si ricombinano dando origine al prodotto di partenza o ad altri prodotti. L'effetto sterilizzante delle radiazioni si basa su quanto appena detto perché le radiazioni, causando la rottura del DNA dei microorganismi, ne impediscono la riproduzione.

Gli effetti indesiderati delle radiazioni sono proporzionali alla dose somministrata al prodotto, per cui per ridurre tali effetti si opera alle più basse dosi possibili e comunque si possono applicare dosi più basse di 25 kGy, che, non alterando in modo apprezzabile i prodotti, sono comunque sufficienti per ridurre la carica batterica ad un valore accettabile.

Va notato tuttavia che l'alterazione indotta dalle radiazioni ionizzanti nei prodotti è legata alla presenza di certi elementi o sostanze, tra cui principalmente l'acqua. Ad esempio, la rottura del DNA dei batteri è facilitata dalla presenza di acqua nella cellula, mentre prodotti analoghi di natura proteica, in condizioni anidre, sono più resistenti alle radiazioni.

Nel caso dell'ossido di etilene, la sua particolare tossicità ne richiede la rimozione a fine processo. Questa operazione è particolarmente difficile in quanto il gas viene a contatto di materiali appositamente umidificati per rendere più efficace il trattamento e, quindi, poco adatti a rilasciarlo. Inoltre, i residui di gas si fissano agli oggetti trattati secondo processi chimico-fisici di assorbimento, adsorbimento o soluzione.

Per la rimozione del gas residuo è prevista nel ciclo di sterilizzazione una fase di vuoto della durata di 48 ore. Segue la fase di *quarantena* di 10 giorni in media, in ambiente ventilato. Relativamente a quest'ultima fase, va osservato che l'abbattimento dell'ossido di etilene prima della sua immissione in atmosfera è estremamente difficile perché il gas è fortemente diluito in aria.

Questi problemi non esistono nella sterilizzazione per irraggiamento dove sia i materiali di confezionamento che i prodotti da trattare non offrono barriere alla penetrazione delle radiazioni ed inoltre, a trattamento ultimato, non vengono lasciati residui di alcun genere.

5. LIMITI E BENEFICI TECNICO-ECONOMICI NEL CONFRONTO CON TECNOLOGIE TRADIZIONALI

Un metodo di sterilizzazione, per essere tecnicamente valido, deve evitare di creare nel prodotto trattato degradazioni che ne riducano l'efficacia, deve evitare la formazione di sottoprodotti nocivi e non deve lasciare nel prodotto, o nella sua confezione, sostanze nocive alla salute che potrebbero essere assunte dall'utilizzatore del prodotto. Inoltre il metodo di sterilizzazione deve essere affidabile, nel senso che deve dare ampie garanzie di efficacia nel risultato immediato ma deve anche assicurare il mantenimento della sterilità nel tempo.

I metodi presi in considerazione per un confronto tecnico-economico sono, anche in questo caso, i più diffusi processi chimico-fisici (ossido di etilene e radiazioni ionizzanti), mentre vengono tralasciati i metodi termici che, oltre che non adatti per un vasto spettro di materiali che subiscono alterazioni a causa del calore, risultano di efficacia molto limitata in ragione della loro caratteristica di processi solo superficiali.

La tecnica ad ossido di etilene prevede di operare in condizioni di umidità relativa del 50% minimo, in quanto i microorganismi sono più attaccabili dal gas in presenza di acqua. Nel ciclo di trattamento ad ossido di etilene è prevista, appunto, una fase di umidificazione con immissione di vapor d'acqua, che segue la fase di vuoto. L'umidità determina dei problemi per quei prodotti che sono igroscopici o comunque sensibili all'umidità.

Questa tecnica prevede inoltre temperature di esercizio comprese fra i 40 e i 60°C in quanto la temperatura incrementa l'efficacia del trattamento, aumentando la velocità di reazione e migliorando la penetrazione del gas. Questo però determina una controindicazione per i prodotti termolabili, o che comunque possano subire alterazioni a temperature relativamente elevate, ed inoltre determina una più veloce e sicura formazione di eventuali sottoprodotti quando il trattamento è effettuato su molecole chimicamente delicate come quelle contenute nei farmaci e nei cosmetici.

Il trattamento con gas si basa sull'effetto germicida dell'ossido di etilene che, per esplicare la sua azione, deve venire a contatto con tutte le parti costituenti il prodotto da sterilizzare.

Bisogna quindi operare con l'imballo finale aperto, in modo che il gas trapassi l'imballo primario e vada in contatto diretto con il prodotto da sterilizzare.

Il materiale di confezionamento dell'imballo primario deve essere quindi permeabile al gas; allo scopo, vengono usate normalmente delle buste sigillate costituite da una parete di carta e l'altra di materiale plastico o buste con entrambe le pareti in materiale microforato, se non addirittura buste in tela. Sono quindi non utilizzabili buste in carta-alluminio-materiale plastico o buste composte da diversi materiali plastici accoppiati, che offrirebbero un'efficace barriera ai batteri e all'umidità.

Quest'ultimo gruppo di materiali di confezionamento è invece utilizzabile nel trattamento per irraggiamento.

La tecnica ad ossido di etilene prevede che nella camera contenente i prodotti da sterilizzare venga creato il vuoto, con conseguente sollecitazione fisica sui materiali di confezionamento, e quindi venga immesso il gas sotto pressione, che così può penetrare la confezione ed andare a contatto con i materiali. La fase di pressione comporta un'ulteriore sollecitazione fisica del confezionamento.

Questa tecnica, basata sull'utilizzo delle pressioni, oltre ad essere deleteria per i materiali di confezionamento, non assicura che l'ossido di etilene vada a contatto anche di quei prodotti, o parti di essi, che, per forma o dimensione, non lo permettono. In tali casi la sterilità non si raggiunge.

Questo rischio non si corre con la sterilizzazione per irraggiamento in quanto essa non si basa sul contatto fisico tra prodotto da sterilizzare ed agente sterilizzante, ma sull'interazione delle radiazioni che riescono ad attraversare spessori di materiale notevoli per andare ad esercitare il loro effetto in ogni parte senza difficoltà.

I materiali di confezionamento utilizzati per il trattamento con ossido di etilene sono inoltre meno efficaci per il mantenimento della sterilità nel tempo in quanto, a causa del tipo specifico di trattamento, hanno subito sollecitazioni che possono averli lesionati; nel caso di imballi cartacei, inoltre, se essi vengono a contatto con l'umidità o addirittura vengono accidentalmente bagnati, possono diventare essi stessi veicoli per i batteri che vanno ad inquinare il contenuto, facendone perdere la sterilità.

Il trattamento con radiazioni, invece, avviene in condizioni normali di umidità ed è comunque completamente efficace anche se il prodotto viene confezionato in ambiente secco.

Nel trattamento con radiazioni, che avviene a temperatura ambiente, non c'è produzione significativa di calore: nelle soluzioni, dove l'incremento è maggiore, si ha infatti un aumento di 2 o 3°C. Nelle polveri, nelle materie plastiche e nei materiali dove in genere non si ha eccessiva mobilità molecolare, questo incremento in calore è praticamente inesistente.

Le radiazioni creano comunque un aumento dell'energia cinetica delle molecole e quindi è necessario un controllo sul mantenimento delle caratteristiche chimiche e fisiche in prodotti particolari. Le energie in gioco sono comunque abbastanza basse e non provocano alterazioni apprezzabili nella maggior parte dei materiali plastici.

Dal punto di vista economico, un raffronto tra il trattamento tradizionale con ossido di etilene e il trattamento con radiazioni ionizzanti può essere fatto solo per i prodotti monouso quali siringhe, cerotti, contenitori, etc., perché per tutti quei prodotti che si presentano sotto forma di polvere o crema o liquido (prodotti farmaceutici e cosmetici) l'ossido di etilene non può essere usato perché non può andare in intimo contatto con il prodotto da sterilizzare.

Come alternativa all'ossido di etilene si può dunque avere il trattamento con le radiazioni gamma del Cobalto-60 o con i fasci di elettroni degli acceleratori lineari. Gli acceleratori di elettroni per poter essere paragonabili agli impianti a raggi gamma, nei confronti del potere di penetrazione e della produttività, devono avere energie dell'ordine di 5-10 MeV e potenze di fascio oltre i 10 kW.

Ad esempio, un impianto di irraggiamento da 3.7×10^{16} Bq (= 1 MCi) di Cobalto-60 (nota: il Bq (Becquerel) è l'unità di misura dell'attività di una sorgente radioattiva nel S.I. e corrisponde ad una disintegrazione al secondo ($1 \text{ dis.} \times \text{s}^{-1}$); il Ci (Curie) equivale a $3.7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ ed è quindi legato al Bq dalla relazione: $1 \text{ Bq} = 27 \times 10^{-12} \text{ Ci}$) può trattare in un anno circa 30,000 m³ di presidi medico-chirurgici, di densità 0.2 g/cm³, a 25 kGy. Un impianto con acceleratore di elettroni da 10 MeV e 40 kW potrebbe avere la stessa produttività dell'impianto a raggi gamma lavorando 1/4 del tempo di questo. I due costi di produzione, secondo stime americane, sarebbero quasi uguali. L'acceleratore di elettroni diventa più economico per produttività più elevate: per una produzione di 56,000 m³ di materiale, che richiederebbero circa 7.4×10^{16} Bq (= 2 MCi) di Cobalto-60, l'impianto con acceleratore di elettroni potrebbe dare la stessa produttività con un costo a metro cubo più basso del 10-15%.

In Italia esiste un impianto di irraggiamento utilizzando un acceleratore di elettroni e quattro impianti gamma con sorgenti di Cobalto-60, aventi singole attività non superiori a 3.7×10^{16} Bq.

Nel nostro Paese, il costo attuale per metro cubo del trattamento presso terzi di presidi medico-chirurgici effettuato con l'ossido di etilene (corrispondente a 40,000 - 60,000 Lit/m³) è sensibilmente inferiore a quello con le radiazioni gamma (ca. 100,000 Lit/m³), ma confrontabile con quello di impianti ad elettroni accelerati (ca. 60,000 Lit/m³).

Alcuni costi addizionali possono essere individuati, in riferimento ai processi ad EtO: considerando l'imballo primario (confezione individuale) del prodotto, in generale, tutti i materiali di confezionamento adatti per l'ossido di etilene sono adatti anche per l'irraggiamento. Per sterilizzare ad ossido di etilene occorre, infatti, come abbiamo visto in precedenza, utilizzare materiali speciali che devono essere permeabili al gas. Sostituendo questi materiali con un film di poliestere, nel caso della confezione destinata all'irraggiamento, si ottiene un risparmio di circa il 40% sul costo del materiale di confezionamento.

Inoltre quando i presidi devono essere trattati con ossido di etilene, nell'imballo secondario, cioè nel cartone, devono essere lasciati degli spazi vuoti per permettere l'espansione durante il ciclo di vuoto. Il volume in più è circa il 15% del volume del cartone e comporta aumenti di costo del cartone stesso, del costo di magazzino, del costo del trasporto oltre che del costo del trattamento. Per quanto riguarda quest'ultimo, dato che il costo del trattamento viene calcolato per unità di volume, mentre è ininfluenza sul costo la piccola variazione della densità apparente, il costo del trattamento con ossido di etilene viene ad aumentare direttamente del 15%.

Il trattamento con radiazioni gamma o elettroni accelerati può essere controllato molto semplicemente con metodi dosimetrici, per cui il rilascio di un attestato di dose assorbita potrebbe già essere una garanzia di sterilità.

In effetti, negli U.S.A., l'FDA (Food and Drug Administration) può rilasciare un attestato di approvazione del metodo dosimetrico con il quale la dosimetria può di fatto sostituire i controlli di sterilità. In questo caso non sono più necessari i normali controlli di sterilità, ma vengono fatti soltanto degli occasionali controlli della carica batterica. Non esiste qualcosa di analogo per quanto riguarda il trattamento con ossido di etilene per cui, in questo caso, si deve ricorrere alle prove di sterilità dopo sterilizzazione, che devono essere condotte dopo un certo periodo di quarantena. Se anche in seguito divenisse possibile effettuare sull'ossido di etilene qualcosa di simile alla dosimetria, resterebbe sempre la necessità di effettuare la quarantena per raggiungere un livello accettabile di ossido di etilene residuo. Il periodo medio di quarantena è di una decina di giorni e questo si traduce in un aumento di costo del prodotto di circa lo 0.5%.

Un'altra fonte di costo addizionale caratteristica dell'ossido di etilene è la *rilavorazione*. Con questo termine intendiamo il lavoro addizionale che può essere necessario quando un lotto non supera la prova di sterilità o gli imballi primari risultano danneggiati dalla fase di vuoto o, infine, quando nei pacchi si trova della condensa prodotta dalla fase di umidificazione.

L'affidabilità della sterilizzazione con radiazioni ionizzanti evita qualsiasi tipo di rilavorazione.

I costi addizionali citati fanno aumentare il costo reale del trattamento con ossido di etilene, avvicinandolo a quello del trattamento con radiazioni gamma (da una valutazione approssimata si può arrivare ad un costo del trattamento con gas pari a 3/4 di quello con le radiazioni gamma), rendendolo sempre meno conveniente rispetto a quello con elettroni accelerati.

Sensibili differenze sono inoltre riscontrabili tra mercati geograficamente diversi: negli Stati Uniti, ad esempio, circa l'80% di tutti i presidi trattati viene sterilizzato con le radiazioni mentre, in Italia, il trattamento con le radiazioni ionizzanti viene effettuato su poco più del 30% di tutti i presidi sterilizzati. Questa bassa percentuale porta ad avere impianti che lavorano a basso regime. Se aumentasse la richiesta del mercato, gli stessi impianti aumentando i volumi trattati (ciò che è possibile realizzare semplicemente aumentando l'attività della sorgente) potrebbero diminuire i costi realizzando economie di scala.

Sempre negli U.S.A., l'EPA (Environmental Protection Agency) fin dal 1978 sta portando delle restrizioni sull'uso dell'ossido di etilene, per portarlo gradualmente fino alla proibizione totale. Il residuo ammesso nei materiali trattati con ossido di etilene, che fino a qualche anno fa era di 35-40 ppm, è stato portato a 0.5-1.0 ppm, che è un valore molto difficile da raggiungere. Questo atteggiamento deriva dal fatto che si ritiene che l'ossido di etilene possa

indurre tumori e mutazioni genetiche. Via via che si rendono disponibili nuove capacità di trattamento con le radiazioni, l'atteggiamento dell'EPA, come pure quello dell'FDA, si fa sempre più restrittivo nei confronti dell'ossido di etilene e questo aumenta il costo della sterilizzazione con il gas.

In Italia, il valore del residuo ammesso è di 2 ppm e nel resto d'Europa l'atteggiamento contro l'ossido di etilene è simile a quello americano ed infatti i presidi destinati all'esportazione in Europa vengono in genere trattati con le radiazioni ionizzanti.

6. CONCLUSIONI

Da un punto di vista sanitario si può concludere che la sterilizzazione per irraggiamento offre maggiori garanzie rispetto al più comune trattamento ad ossido di etilene in quanto:

- le installazioni e gli ambienti di lavoro sono meno pericolosi;
- il trattamento non lascia residui pericolosi a fine lavorazione;
- il trattamento avviene in condizioni normali di umidità, pressione e temperatura e comunque questi parametri possono essere variati, se necessario, in quanto non influiscono sul buon esito del processo;
- è possibile l'utilizzo di materiali di confezionamento che offrano una efficace barriera alla riassunzione di cariche batteriche e che quindi garantiscano la sterilità nel tempo.

Il trattamento ad ossido di etilene, che presenta ancora sensibili vantaggi sul piano economico, non può essere utilizzato, viceversa, per quei prodotti che si presentano sotto forma di liquido, crema o polvere, perché il gas, per sterilizzare, deve entrare in intimo contatto con il prodotto.

Il trattamento con radiazioni ionizzanti è dosabile a piacere, per cui risulta addirittura insostituibile nel trattamento dei prodotti delicati, quando non è indispensabile arrivare alla sterilità ma è sufficiente ridurre la carica batterica. In questi casi, regolando opportunamente la dose, si può arrivare alla riduzione di carica batterica voluta senza degradare apprezzabilmente il prodotto.

In Italia il costo di produzione del materiale trattato con le radiazioni tenderà ad avvicinarsi o addirittura a diventare più basso di quello dell'ossido di etilene, sia in ragione dello sviluppo prevedibile di macchine acceleratrici di costi inferiori a quelli attuali, sia quando le restrizioni sull'uso dell'EtO si faranno più pesanti, come è già avvenuto in altri Paesi.

Limitando le considerazioni ai soli prodotti medicali monouso, la massima parte della produzione nazionale è realizzata da circa una decina di grandi aziende con capacità superiore a 5,000 m³/anno e da diverse decine di medie aziende con capacità di 2,000-5,000 m³/anno.

Il mercato potenziale attuale di trattamenti di sterilizzazione mediante irraggiamento nelle particolari condizioni suddette, e con costi unitari di 50,000-60,000 Lit/m³, sulla base di una indagine condotta da ENEA, è valutabile in non meno di 15-20 unità-impianti di irraggiamento, con un fatturato complessivo in servizi di irraggiamento di circa 10-15 miliardi di Lit./anno.

BIBLIOGRAFIA

R. Mukherjee, *Tools for better health care*, IAEA Bulletin, p. 37, estate 1986.

J. Guizerix et al., *Radioisotopes and radiation technology in industry*, IAEA Bulletin, n. 2, 1987.

R.M. Brinston, *Future growth in the gamma sterilization of disposable medical products*, 19th Japan Conference on Rad. and Radioisot., Sankei Kaikan, 1989.

Commissione Tecnica ENEA, *Tecnologie di irraggiamento - Stato attuale e valutazione tecnico-economica su possibili applicazioni industriali*, ENEA, 1990.

J. Hansen, J.L. Whitby, *Gamma Radiation sterilization practice in the U.S.A.*, Sixth International Kilmer Memorial Conference - Bruxelles (Belgium), 13-15 Giugno 1993.

J.L. Whitby, *Microbiological aspects relating to the choice of radiation sterilization dose*, Radiation Physics and Chemistry, Vol. 42, p. 577, 1993.

R.D.H. Chu, G.G. Vandyk, *The effect of dose distribution on sterility assurance for gamma sterilized medical products*, Radiation Physics and Chemistry, Vol. 42, p. 585, 1993.

B.D. Reid, B.K. Wilson, *Radiation processing technology for cosmetics*, Radiation Physics and Chemistry, Vol. 42, p. 595, 1993.

G.O. Phillips, *Radiation technology in surgery and the pharmaceutical industry: an overview of applications*, IAEA Bulletin, n. 1, p. 19, 1994.

A.Tata, *La sterilizzazione dei rifiuti ospedalieri - Confronto tecnico-economico tra le tecnologie di trattamento mediante elettroni accelerati e mediante microonde*, Rapporto Tecnico, ENEA, 1994.

**Edito dall'Enea
Funzione Centrale Relazioni Esterne
V. le Regina Margherita, 125 - 00198 Roma
Finito di stampare nel mese di febbraio 1996
presso il Tecnografico**