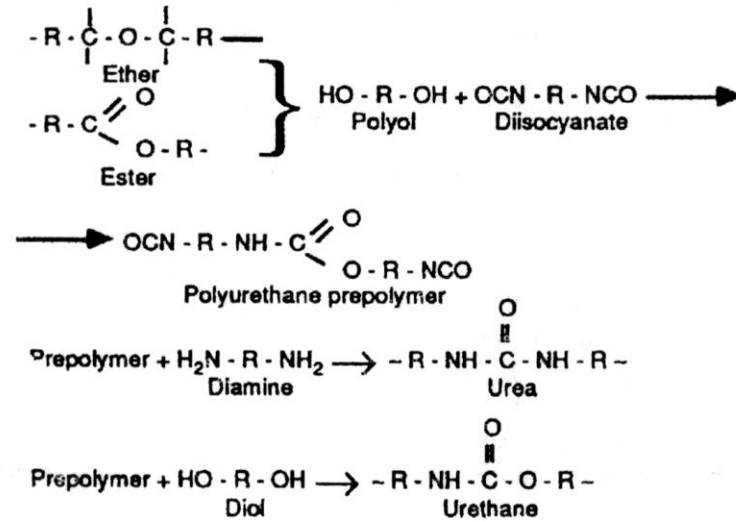


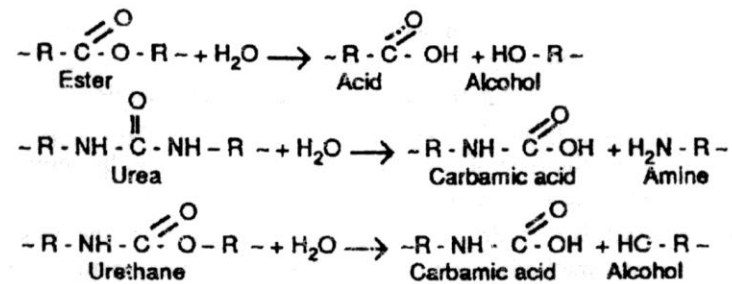
Εφαρμογές στην Καρδιολογία

9

Διασπάσιμη πολουρεθάνη



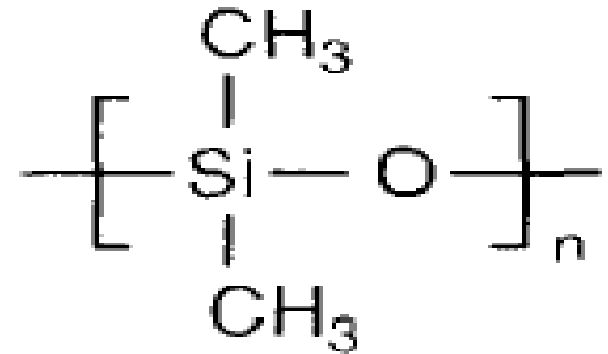
Chemical reactions involved in polyurethane preparation.



Bonds susceptible to hydrolytic attack.

Σιλικόνη

- ▶ Ενώσεις με δεσμούς Si-O-Si → σιλοξάνες
- ▶ πολυμερή τους → πολυσιλοξάνες.
- ▶ Ονομάστηκαν λανθασμένα σιλικόνες το 1920 και συνεχίζεται το όνομα μέχρι σήμερα...



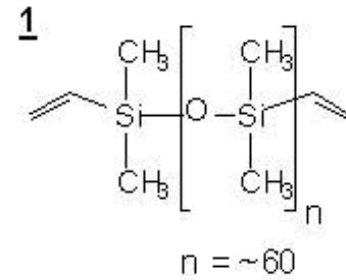
Σιλικόνη

- ▶ Μια από τις λιγότερο χρήσιμες ιδιότητες των συμβατικών ελαστομερών υλικών στην υλοποίηση συσκευών είναι ότι τα συγκεκριμένα υλικά απαιτούν **διασυνδεσιμότητα** για να αναπτύξουν χρήσιμες ιδιότητες.
- ▶ Ο πρόγονος της σιλικόνης είναι τα ομοπολυμερή – κολλώδη υλικά που σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιούνται σαν λιπαντικά.
 - polydimethylsiloxane (πιο γνωστός πρόγονος)
- ▶ Η υλοποίηση των τμημάτων μιας συσκευής πρέπει να συμπεριλαμβάνει ή να ακολουθείται από το σχηματισμό χημικών δεσμών μεταξύ γειτονικών αλυσίδων πολυμερών.
- ▶ Το τεράστιο δίκτυο που σχηματίζεται προσδίδει στο πολυμερές την **ελαστικότητα** και τις χαρακτηριστικές του φυσικές – μηχανικές ιδιότητες.

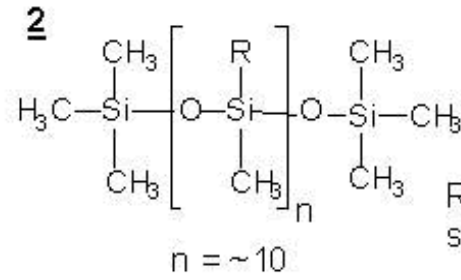
Σιλικόνη

- ▶ Το PDMS σχηματίζεται από μια **οργανομεταλλική αντίδραση διασυνδεσιμότητας**
- ▶ Η σιλοξάνη η οποία βασίζεται σε ολιγομερή περιέχει ομάδες βινυλίου.
- ▶ Τα ολιγομερή τα οποία διασυνδέονται περιέχουν τουλάχιστον 3 υβριδικούς δεσμούς σιλικόνης το καθένα.
- ▶ Ο παράγοντας σχηματισμού περιέχει έναν καταλύτη βασισμένο στην πλατίνα ο οποίος καταλύει την προσθήκη ενός δεσμού SiH στις ομάδες βινυλίου, σχηματίζοντας δεσμούς Si-CH₂-CH₂-Si.
- ▶ Οι τοποθεσίες πολλαπλών αντιδράσεων επιτρέπουν την **τρισδιάστατη διασυνδεσιμότητα** τόσο για τη βάση όσο και για τα ολιγομερή.

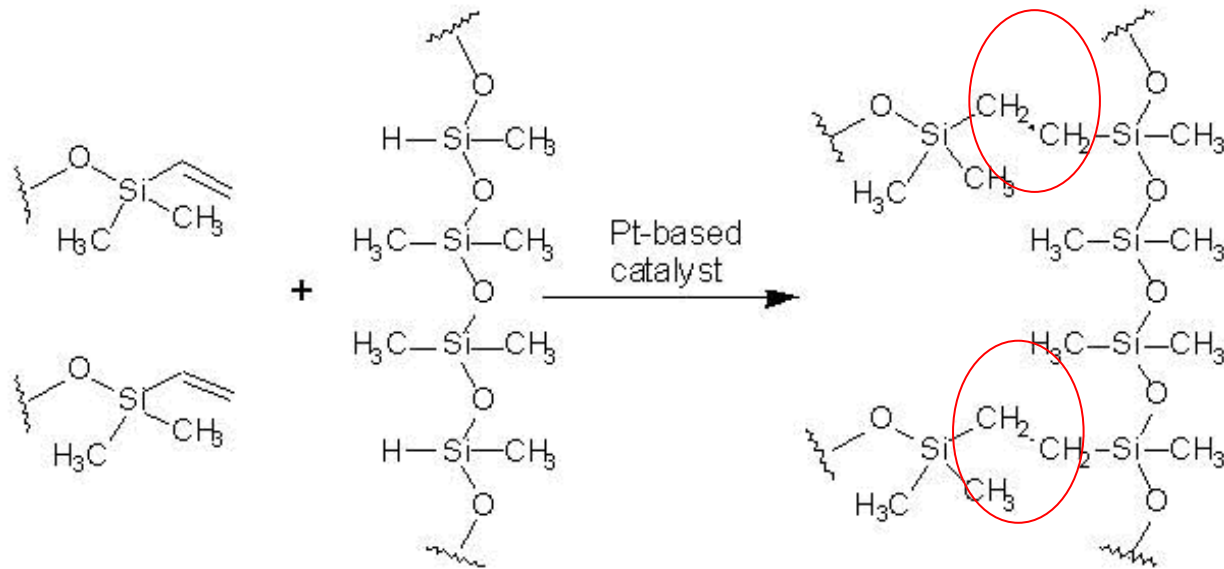
siloxane oligomers



siloxane cross-linkers

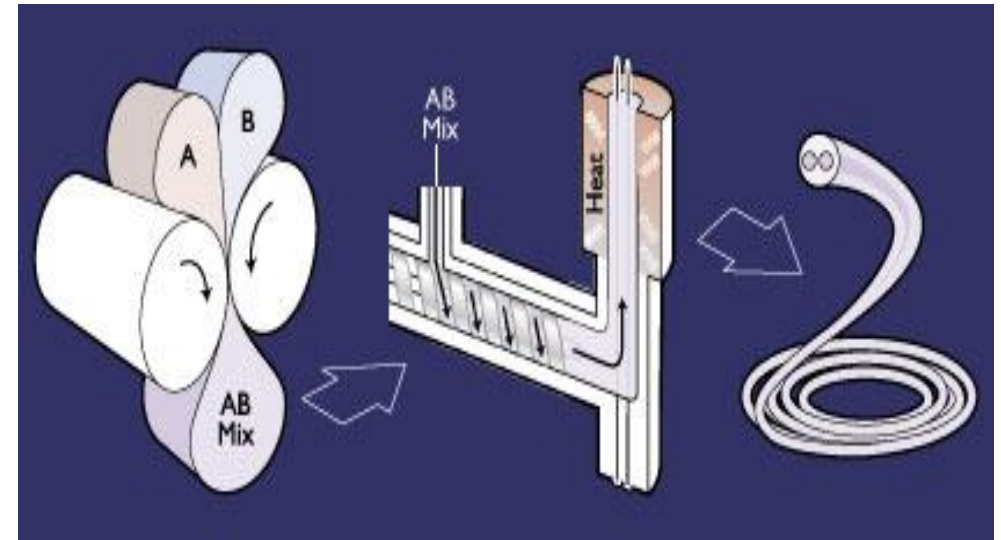


R is usually CH_3 ,
sometimes H



Εξώθηση Σιλικόνης

- ▶ μίξη δύο υλικών (καταλύτης και διασυνδέτης) σε ένα μύλο 2 κυλίνδρων → ομογενές μείγμα το οποίο μορφοποιείται σε λωρίδες και τροφοδοτείται συνεχόμενα στον εξωθητήρα (extruder)
- ▶ Μία βίδα με μεταβλητή ταχύτητα χρησιμοποιείται για να διατηρήσει κατάλληλη πίεση στο άκρο.
- ▶ Κατά τη διαδικασία της εξώθησης η σωλήνωση περνάει μέσα από HAVs, όπου θερμός αέρας δημιουργεί το τελικό προϊόν.



Βιοσυμβατότητα Σιλικόνης

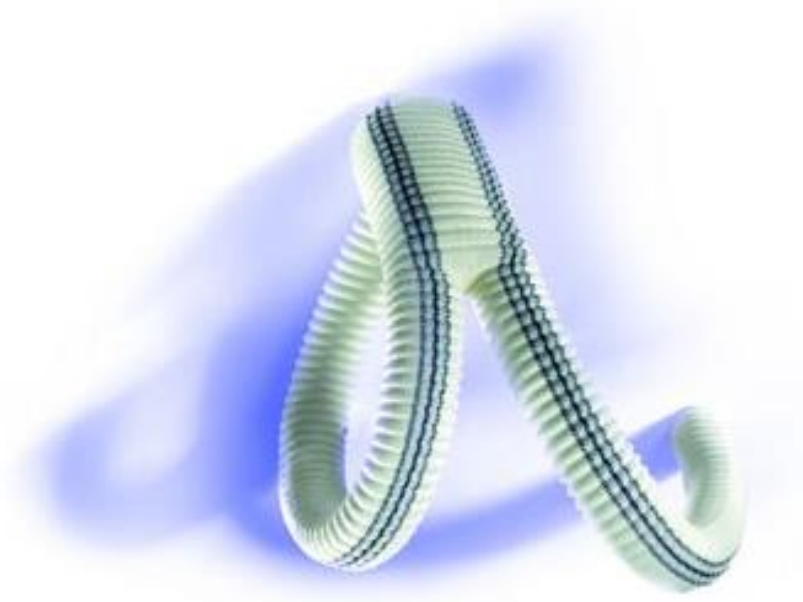
- ▶ Η ανώτερη βιοσυμβατότητα με ιστούς ανθρώπων ή ζώων και με άλλα όργανα – **δεν ερεθίζει** το δέρμα ή άλλα όργανα.
- ▶ Είναι υπερβολικά μαλακή και εύπλαστη, με ευκολία συμμορφώνεται σε διαφορετικά σχήματα κοιλοτήτων.
- ▶ Βιολογικά αδρανής – δεν αναπτύσσονται βακτήρια πάνω της.
- ▶ Δεν καταβάλλει μηχανικά
- ▶ Δεν διαβρώνει άλλα υλικά με τα οποία έρχεται σε επαφή.
- ▶ Αντοχή σε κοινές μεθόδους αποστείρωσης - πλύσιμο με αλκοόλη, ξηρή θέρμανση, οξείδωση με αιθυλένιο, ακτινοβολία γ και ακτίνες ηλεκτρονίων.
- ▶ Οι περισσότερες σιλικόνες υπάγονται στις επίσημες οδηγίες ιστοσυμβατότητας με ISO 10093.

Χρήσεις Σιλικόνης

- ▶ Καθετήρες και σωλήνες
- ▶ Αντικατάσταση αρθρώσεων
- ▶ Θερμική/ηλεκτρική μόνωση
- ▶ Αισθητική χειρουργική
- ▶ Καρδιοαγγειακές εφαρμογές
- ▶ Λιπαντικά για ιατρικές συσκευές
- ▶ Προσκόλληση επιδέσμων και προσθετικών
- ▶ Καλούπια για τη δημιουργία ιατρικών συσκευών
- ▶ Αναισθησιολογία – σωληνώσεις, βαλβίδες, τσιμούχες.
- ▶ Απελευθέρωση φαρμάκων – σωληνώσεις για αντλίες ακριβείας, σωληνώσεις τροφοδοσίας.
- ▶ Οφθαλμική χειρουργική – σωληνώσεις, πειραματικοί θάλαμοι.
- ▶ Χειρουργικά προϊόντα – παροχετεύσεις τραυμάτων, σωληνώσεις, φλεβικοί σφικτήρες, μπαλονάκια, βοηθήματα αποστείρωσης.
- ▶ Καρδιοαγγειακό σύστημα – σωλήνες με πολλαπλή διατομή, καθετήρες.
- ▶ Ουρολογία – προϊόντα για ακράτεια, καθετήρες, σωλήνες.
- ▶ Γαστρεντερολογία – μπαλόνια, διάφορες σωληνώσεις.

Εφαρμογές Βιοϋλικών στην Καρδιολογία

- ▶ Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα
- ▶ Vascular Access Devices (VADS)
- ▶ Καρδιακή επισκευή
- ▶ Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος
 - βηματοδότες και
 - βοηθητικές συσκευές
- ▶ Βαλβίδες – μηχανικές και ιστών,
- ▶ Σύνδεσμοι παράκαμψης στεφανιαίων αρτηριών
- ▶ Υποβοηθητικές συσκευές.



Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα

Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

- ▶ Όταν τα φυσικά αγγεία πάθουν κάποια βλάβη, υπάρχει περίπτωση να χρησιμοποιηθούν συνθετικά αγγειακά βοηθήματα για να συνεχιστεί η σημαντική λειτουργία.
- ▶ Η πρώτη επιλογή για αντικατάσταση είναι τυπικά ένα παρόμοιο αγγείο, συνήθως σαφηνής φλέβα.
- ▶ Όταν δεν είναι διαθέσιμο χρησιμοποιούνται συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα.
- ▶ Πρόσφατες έρευνες εστιάζουν στην εύρεση κατάλληλων μεθόδων για επισκευή αγγείων μέτριας ή μικρής διαμέτρου.
- ▶ Τα συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα συμπεριλαμβάνουν:
 - επεξεργασμένο φυσιολογικό ιστό,
 - εργαστηριακά σχηματισμένο ιστό
 - συνθετικά πολυμερή υφάσματα.
- ▶ συνήθως είναι τα Dacron και Teflon.

Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

- ▶ Όταν δεν υπάρχει έμφυτο συρίγγιο χρησιμοποιούνται αγγειακά μοσχεύματα
- ▶ Ελαχιστοποιεί το μέγεθος της βελόνας, την αιμορραγία, επομένως επαναφέρει αιμόσταση.



Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

Ιδιότητες

- ▶ Επιτυγχάνουν και διατηρούν την αιμόσταση.
- ▶ Πορώδη.
- ▶ Καλή συνοχή ραφών.
- ▶ Ικανοποιητική αντοχή.
- ▶ Υψηλή αντίσταση στην κόπωση.
- ▶ Χαμηλή θρομβογεννητικότητα.
- ▶ Καλός χειρισμός.
- ▶ Βιοσταθερά.

Κοινά προβλήματα

- ▶ Έμφραξη.
- ▶ Μόλυνση.
- ▶ Ανευρύσματα στο σημείο αναστόμωσης .
- ▶ Εμβολισμός.

Vascular Access Devices (VADS)

Είσοδος σε περιφερειακές φλέβες

- ▶ Μικρός καθετήρας, περίπου $\frac{3}{4}$ της ίντσας, εισέρχεται σε μια μικρή περιφερειακή φλέβα.
- ▶ Πρέπει να αλλάζεται κάθε τρεις μέρες.
- ▶ Ένας πλαστικός επίδεσμος πρέπει να μείνει πάνω από τον καθετήρα ο οποίος πρέπει να διατηρείται καθαρός όλη την ώρα.
- ▶ Λειτουργεί καλά στο νοσοκομείο, όπου υπάρχουν νοσοκόμες και αλλάζουν τακτικά τον καθετήρα αλλά δεν είναι πρακτικό για οικιακή χρήση επειδή υπάρχει η πιθανότητα να εκτοπιστεί ο μικρός καθετήρας από τις φλέβες.
- ▶ Δεν μπορούμε να πάρουμε αίμα από έναν περιφερειακό καθετήρα για εργαστηριακές εξετάσεις

Vascular Access Devices (VADS)

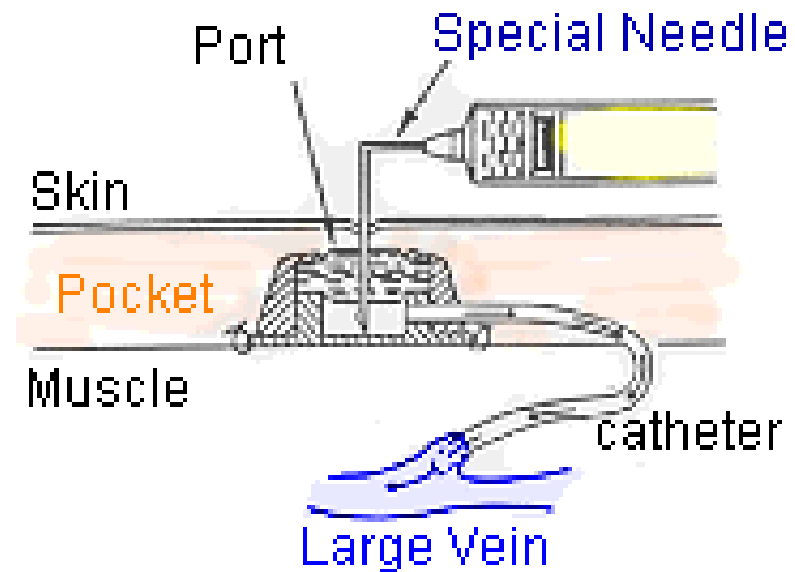
Περιφερειακοί καθετήρες μεσαίας γραμμής

- ▶ Εισέρχονται στο χέρι κοντά στην έσω περιοχή του αγκώνα και εισέρχονται στο εσωτερικό της φλέβας (6 περίπου ίντσες).
- ▶ Τυπικά διαρκεί περίπου 6 εβδομάδες (ένας τέλειος καθετήρας για αντιβιοτικά με μικρό κύκλο). Δεν είναι όμως πρακτικός για ενδοφλέβια θεραπεία μεγάλης διάρκειας.
- ▶ Επειδή ο καθετήρας είναι πολύ μαλακός και το άκρο του βρίσκεται καλά μέσα στις φλέβα, οι πιθανότητες για μετατόπιση είναι μικρές σε σχέση με έναν περιφερειακό καθετήρα.
- ▶ Πρέπει να πλένεται με σιαλίνη και ηπαρίνη μετά από κάθε χρήση ή τουλάχιστον μια φορά την ημέρα αν δε χρησιμοποιείται.
- ▶ Δεν μπορούμε να πάρουμε αίμα για εργαστηριακές εξετάσεις.

Vascular Access Devices (VADS)

Κεντρικοί καθετήρες και σημεία εισόδου που εμφυτεύονται

Subcutaneous Vascular Access Device (SVAD)



Καθετήρες

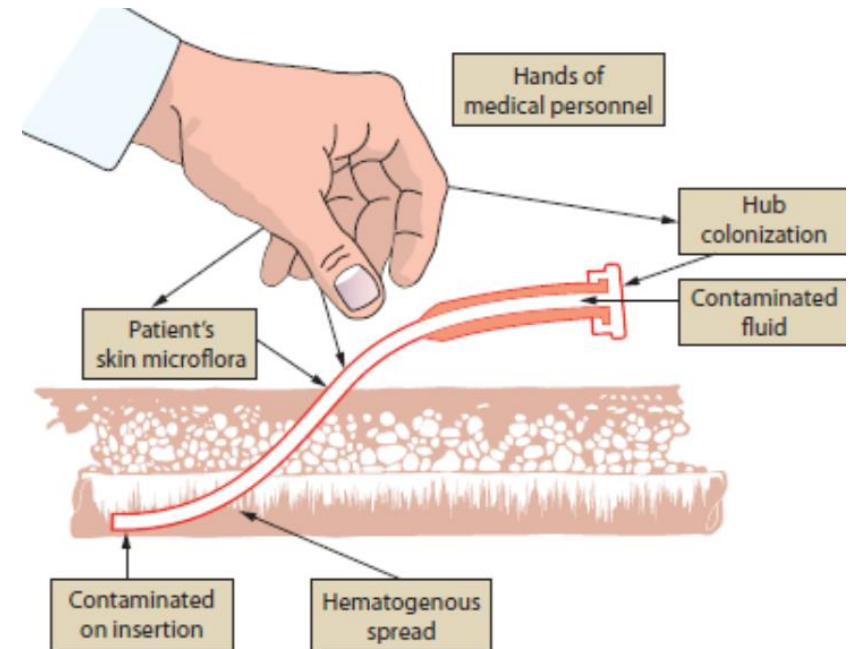
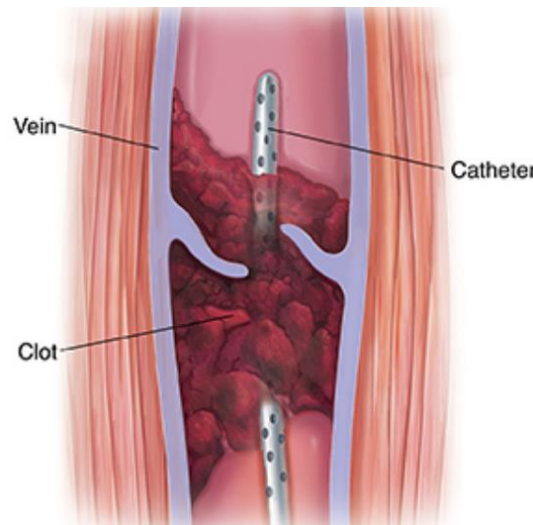
Διάρκεια κατά προσέγγιση της τοποθέτησης του καθετήρα χωρίς επιπλοκές:

- CVC - 30 μέρες,
- SICC - 180 μέρες,
- PICC - 360 μέρες,
- SVAD – απροσδιόριστη,

(Αυτές οι διάρκειες θεωρούνται ως οδηγίες, που βασίζονται στην κλινική χρήση και τη λειτουργία των καθετήρων).

Καθετήρες

- ▶ Τα πιο διαδεδομένα υλικά είναι η σιλικόνη και η πολυουρεθάνη.
- ▶ Οι πιο κοινές επιπλοκές είναι οι μολύνσεις και οι θρομβώσεις



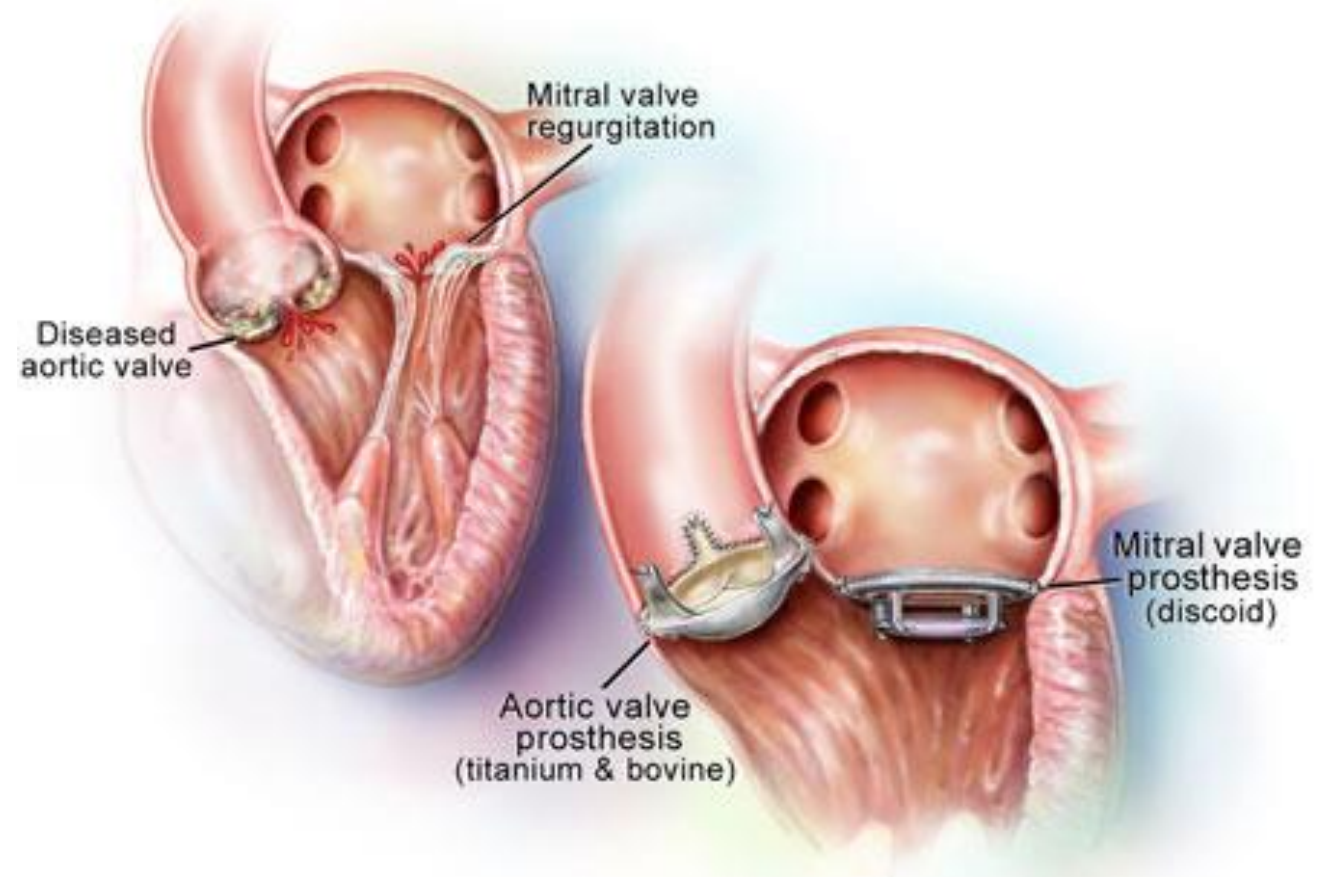
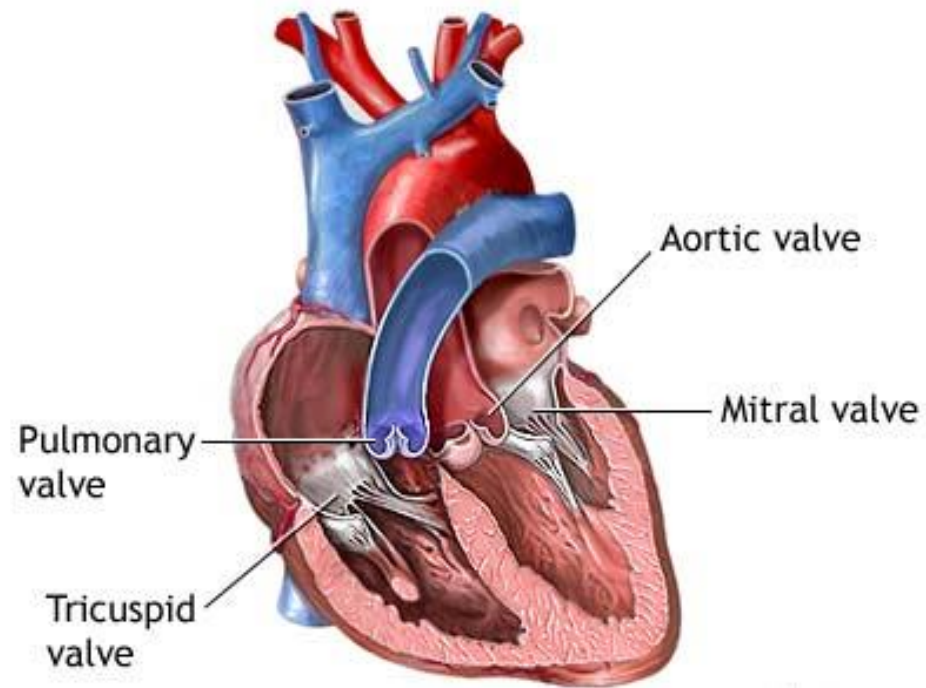
Vascular Access Devices (VADS)

Περιφερειακά εισερχόμενοι κεντρικοί καθετήρες (PICCs)

- ▶ Κεντρικά τοποθετούμενοι, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι το άκρο του καθετήρα τελειώνει στην Superior Vena Cava.
- ▶ «Περιφερειακά Εισερχόμενοι» σημαίνει ότι εισέρχεται στο σώμα από τον αγκώνα και το άκρο τοποθετείται στη φλέβα.
- ▶ Έχει μια βαλβίδα στο άκρο, η οποία αποτρέπει το αίμα από το να πάθει παλινδρόμηση μέσα στον καθετήρα, επομένως δεν είναι απαραίτητη η ηπαρίνη.
- ▶ Αφού εισέλθει ο καθετήρας, χρειαζόμαστε μια ακτινογραφία θώρακα για να σιγουρευτούμε ότι το άκρο βρίσκεται στην ακριβή τοποθεσία πάνω από την καρδιά.
- ▶ Με αυτού του τύπου τον καθετήρα, μπορούμε να κάνουμε τις περισσότερες δραστηριότητες εκτός από κολύμπι ή ακραίες κινήσεις του χεριού.

Καρδιακές Βαλβίδες

Προσθετικές βαλβίδες καρδιάς



Καρδιακές Βαλβίδες

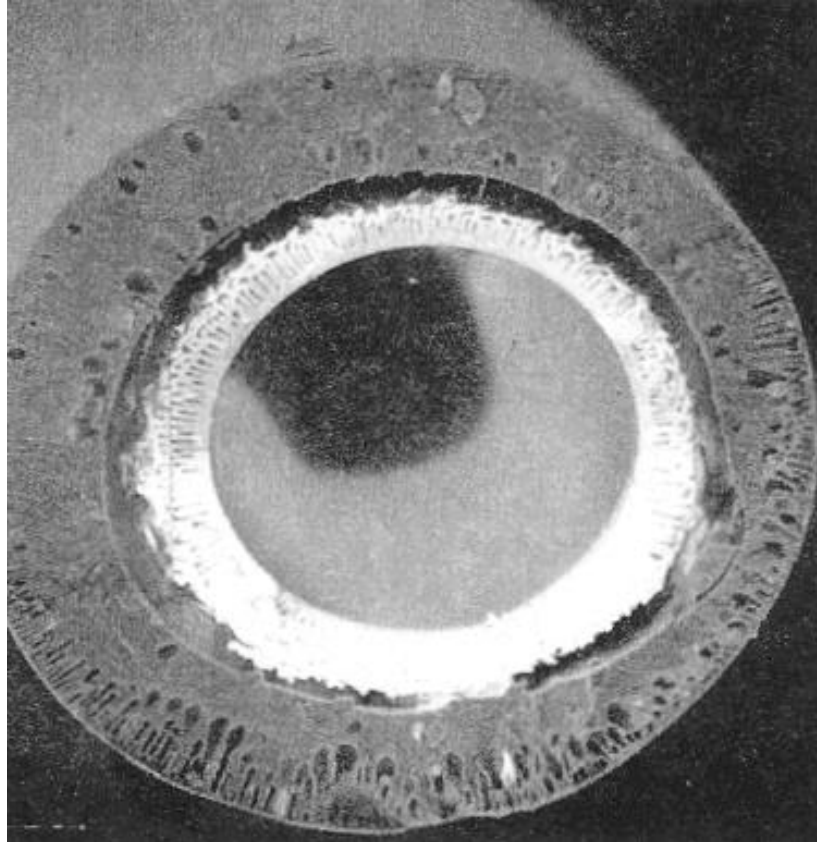
Πως αποτυγχάνουν οι καρδιακές βαλβίδες;

- Στένωση.
- Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας.
- Αναστροφή αίματος.
- Εκ γενετής ελαττώματα.

Προβλήματα

- Μόλυνση.
- Θρόμβωση.

Κοίλες Ίνες

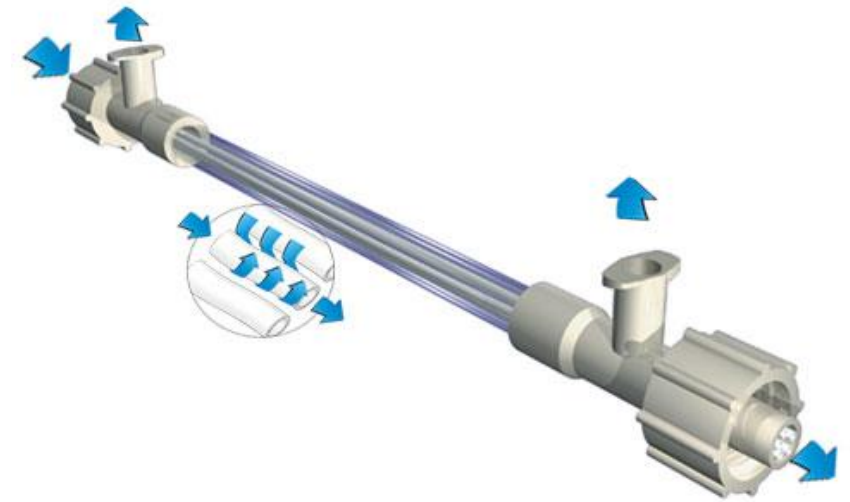
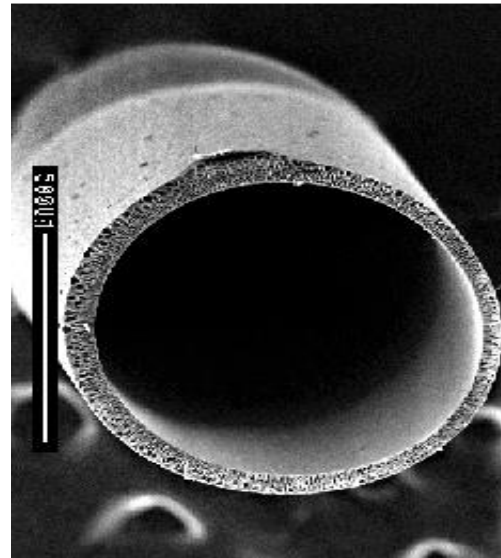


Φιλτράρισμα

- ▶ Hollow Fiber Μεμβράνες (HFM).
- ▶ Επιλεκτικός διαχωρισμός.

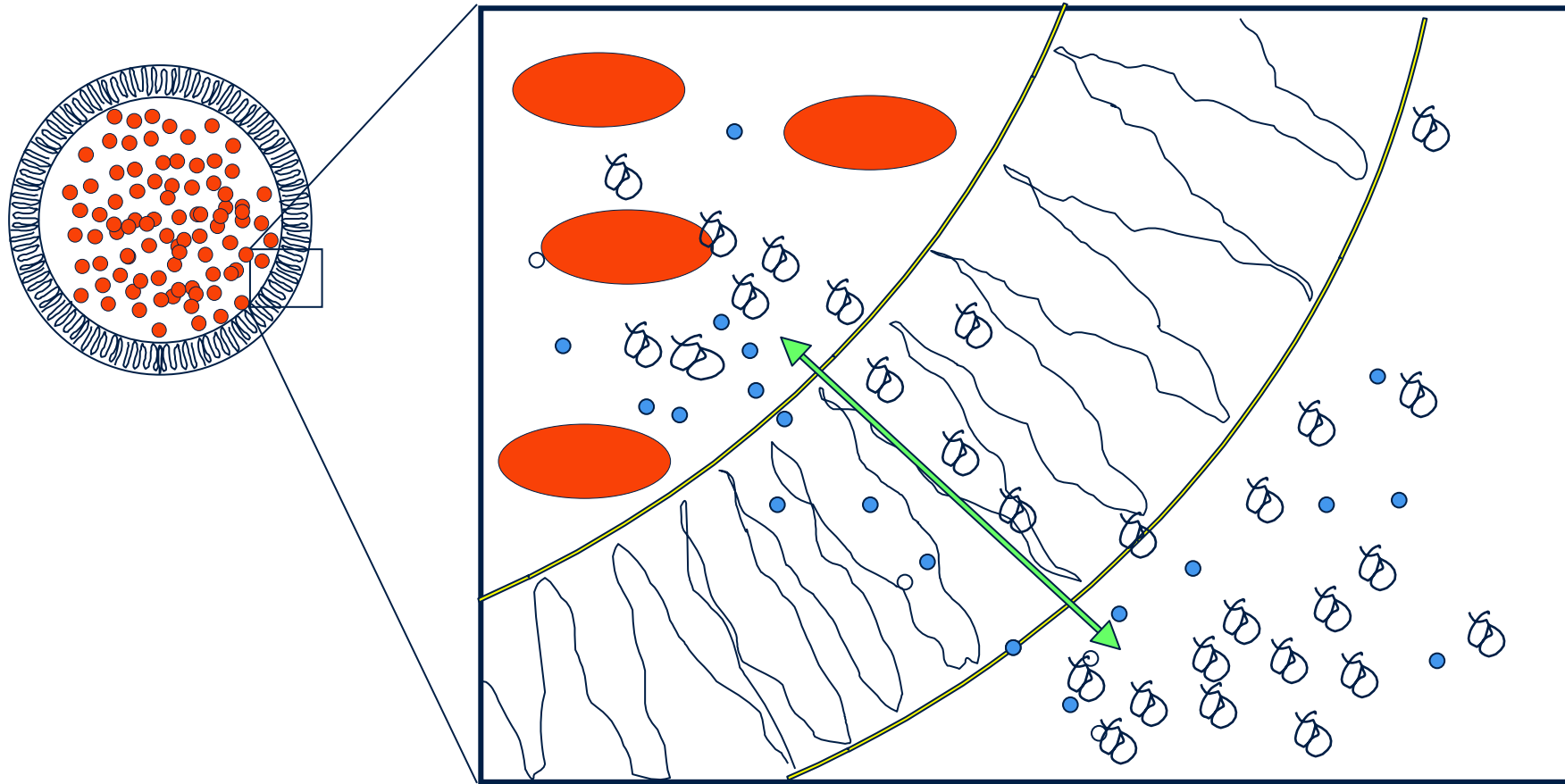
Υλικά:

- ▶ Θερμοπλαστικά-PS, PAN, PAN-PVC, CA, CN.
- ▶ Πολυουρεθάνη.

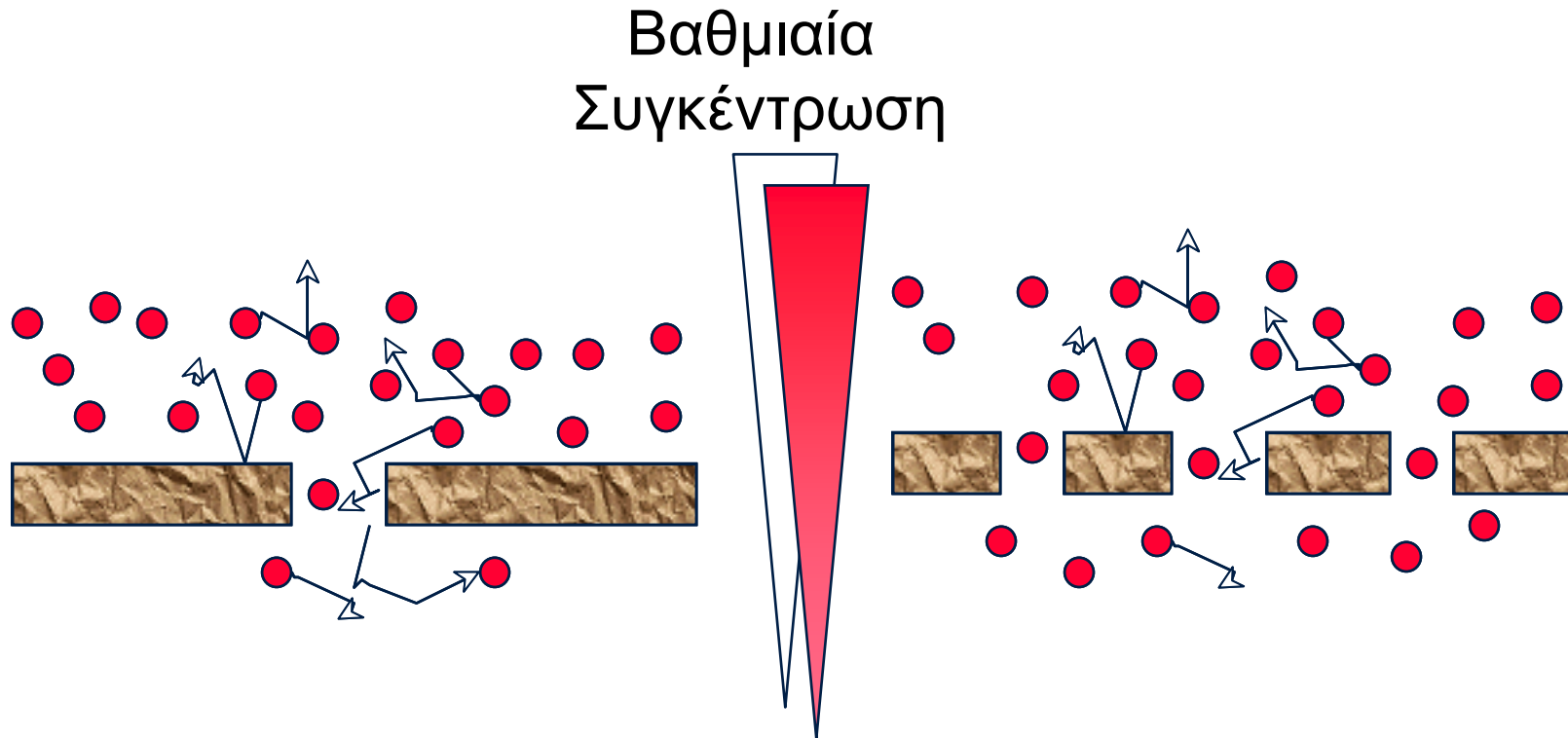


Συσκευές Hollow Fiber

Διαχωρισμός βασισμένος στο μέγεθος



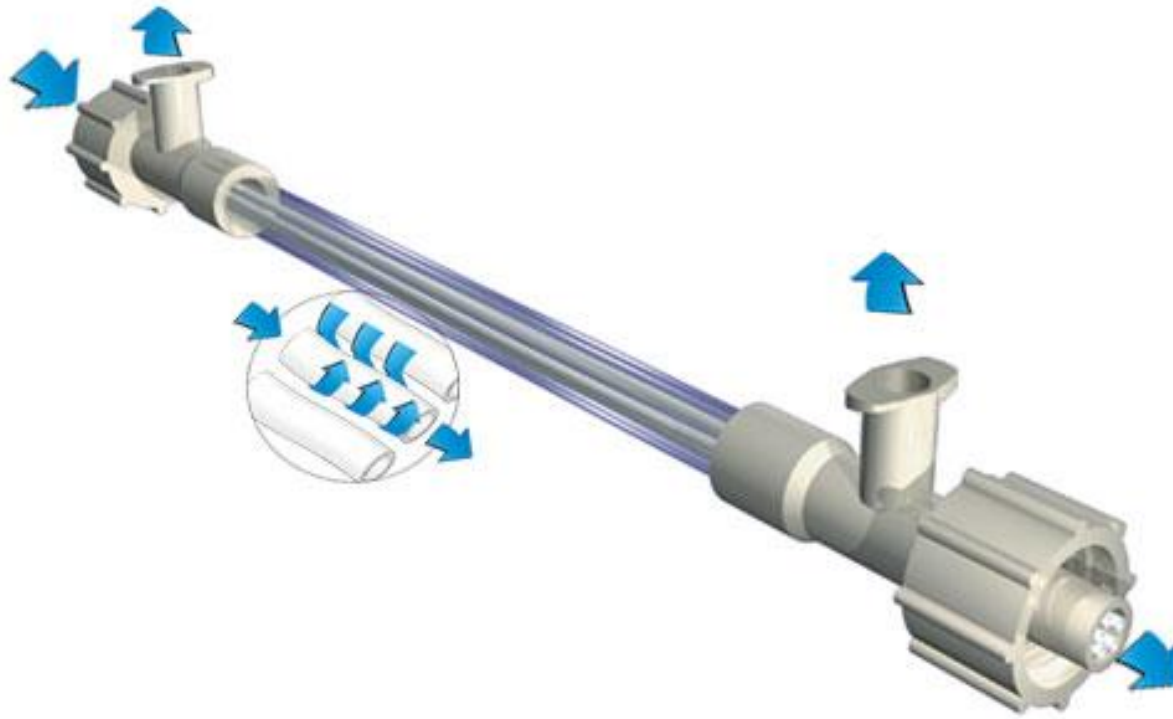
Αυξημένος αριθμός πόρων



Fick's Law

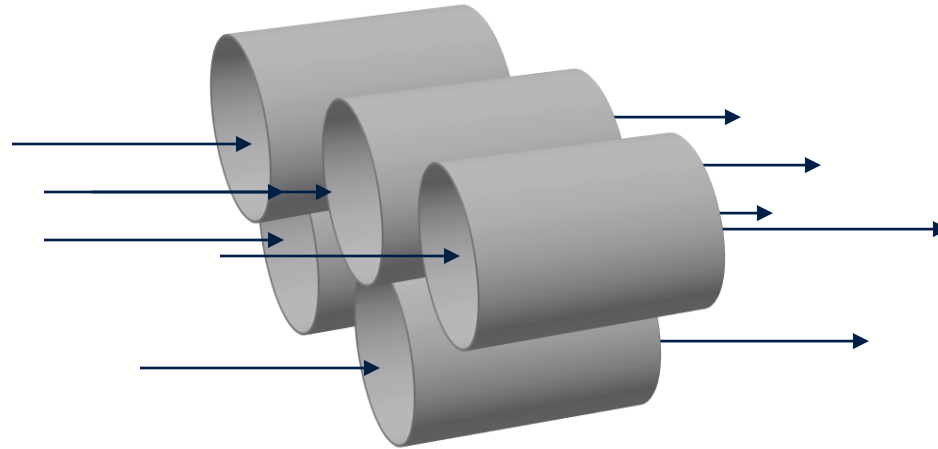
$$J_s = D \left(\frac{\Delta c}{x} \right) = P(\Delta c)$$

Συσκευές Hollow Fiber



Εφαρμογές

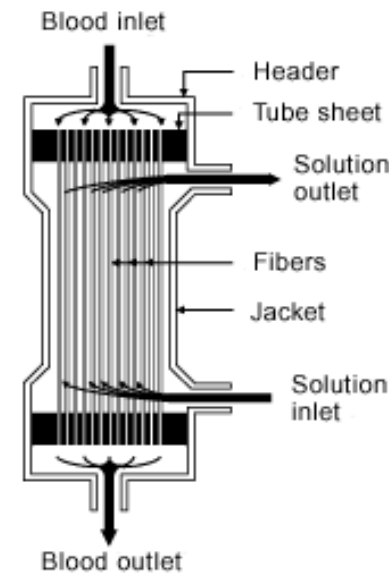
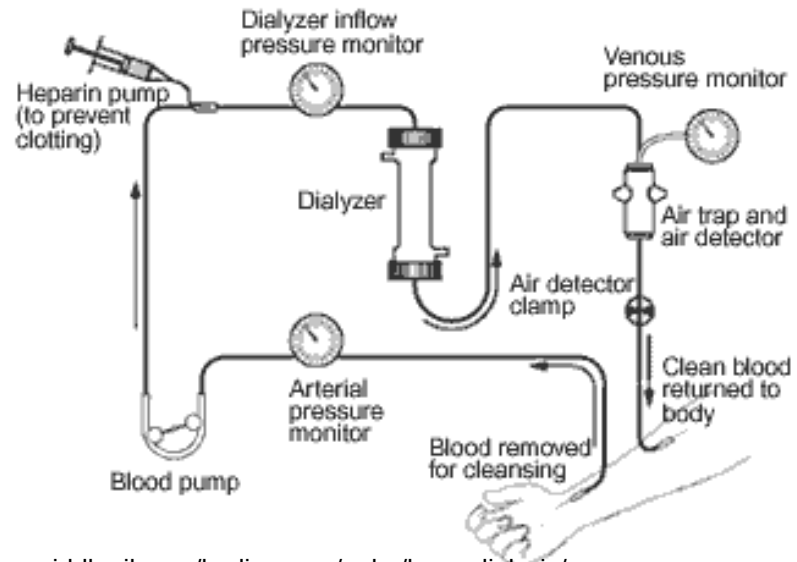
- Οξυγονωτές αερίων αίματος.
- Αφαίρεση πλάσματος.
- Διάλυση.
- Αποστείρωση υγρών.
- Βιοτεχνητό ήπαρ.
- Βιοτεχνητοί νεφροί.
- Χορήγηση φαρμάκων – κυτταρικό περίβλημα.
- Βιοτεχνολογία – βιοαντιδραστήρες.
- Αρτηριακά μοσχεύματα.
- Επισκευή νευρώνων.



Αιμοδιάλυση

Εξωτερική διαδικασία

- ▶ 3 sessions 4 ωρών ανά εβδομάδα,
- ▶ Αποκλειστική διαδικασία φιλτραρίσματος.



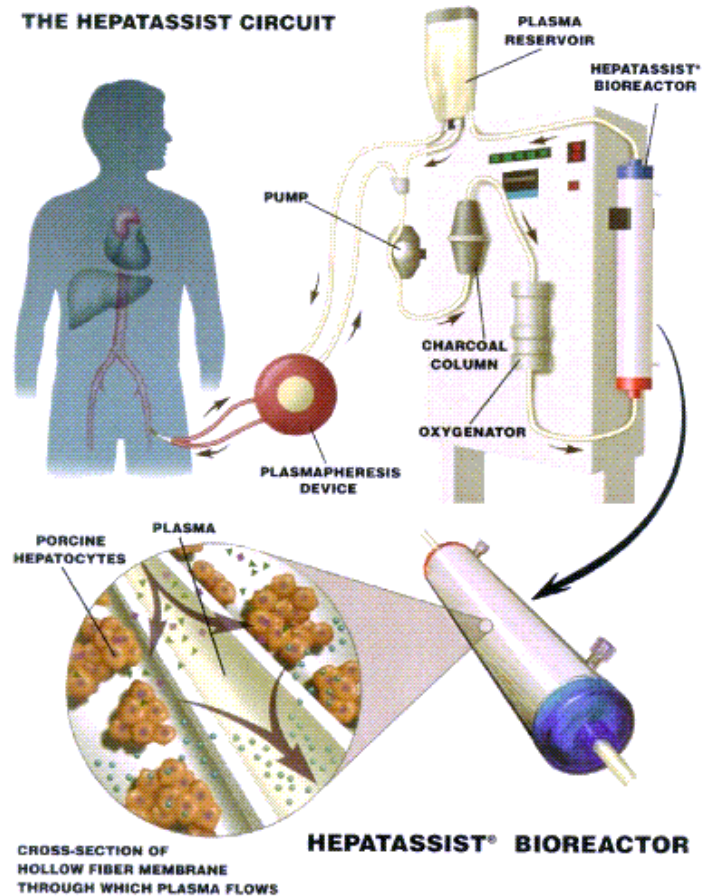
Διαλύτης Hollow Fiber

Το αίμα εισέρχεται και καθαρίζεται χρησιμοποιώντας τη διαδικασία της διήθησης και του υπερφιλτραρίσματος.

Εφαρμογές

- ▶ Οξυγονωτές αερίων αίματος.
- ▶ Αφαίρεση πλάσματος.
- ▶ Διάλυση.
- ▶ Αποστείρωση υγρών.
- ▶ Βιοτεχνητό ήπαρ.
- ▶ Βιοτεχνητοί νεφροί.
- ▶ Χορήγηση φαρμάκων – κυτταρικό περίβλημα.
- ▶ Βιοτεχνολογία – βιοαντιδραστήρες.
- ▶ Αρτηριακά μοσχεύματα.
- ▶ Επισκευή νευρώνων.

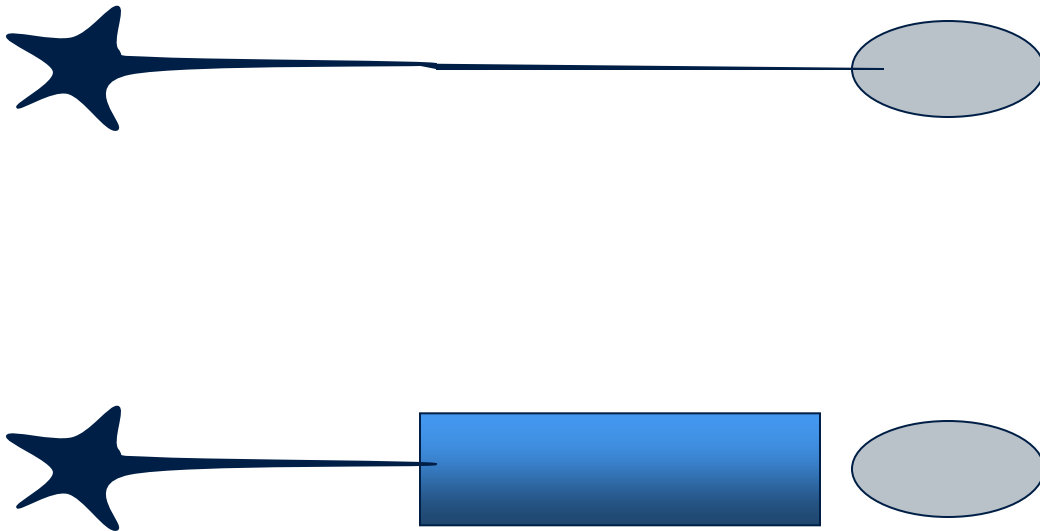
Βιοτεχνητό Ήπαρ



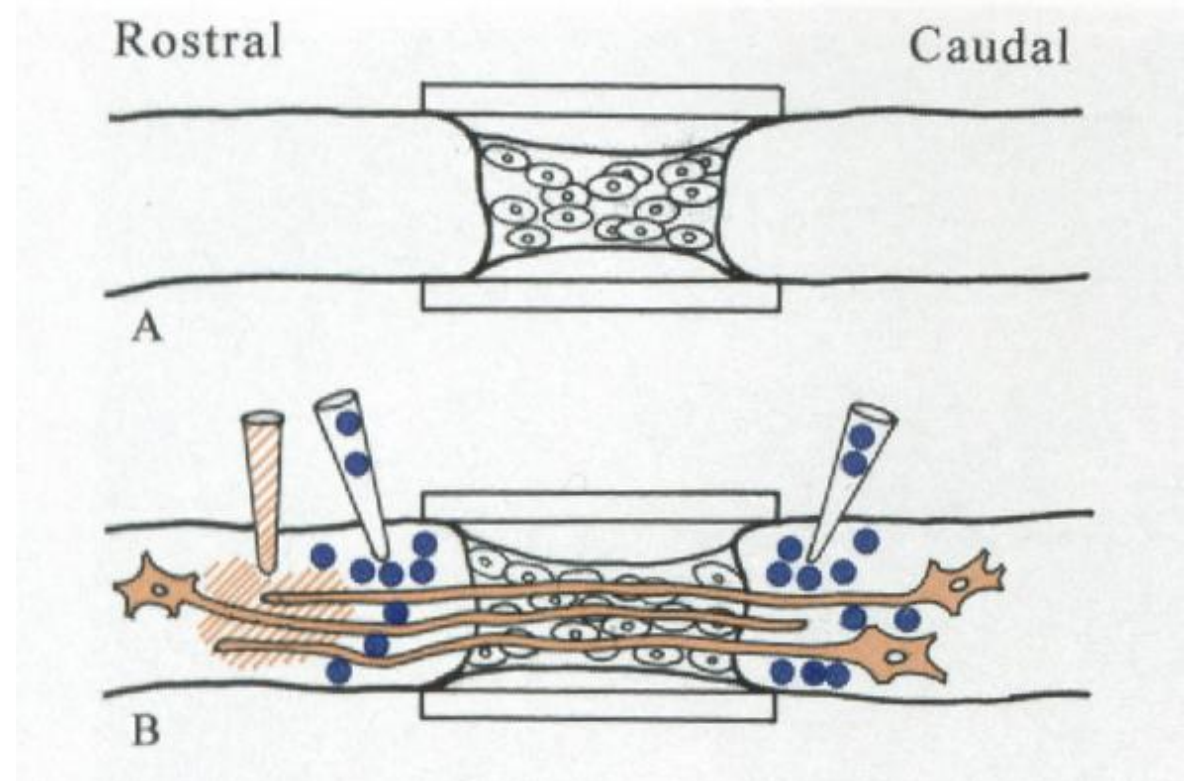
- ▶ Βασισμένο στα ηπατοκύτταρα γουρουνιού κολλημένα σε μικροκύτταρα κολλαγόνου.

Επισκευή Νευρικής Οδού

Υποκατάσταση



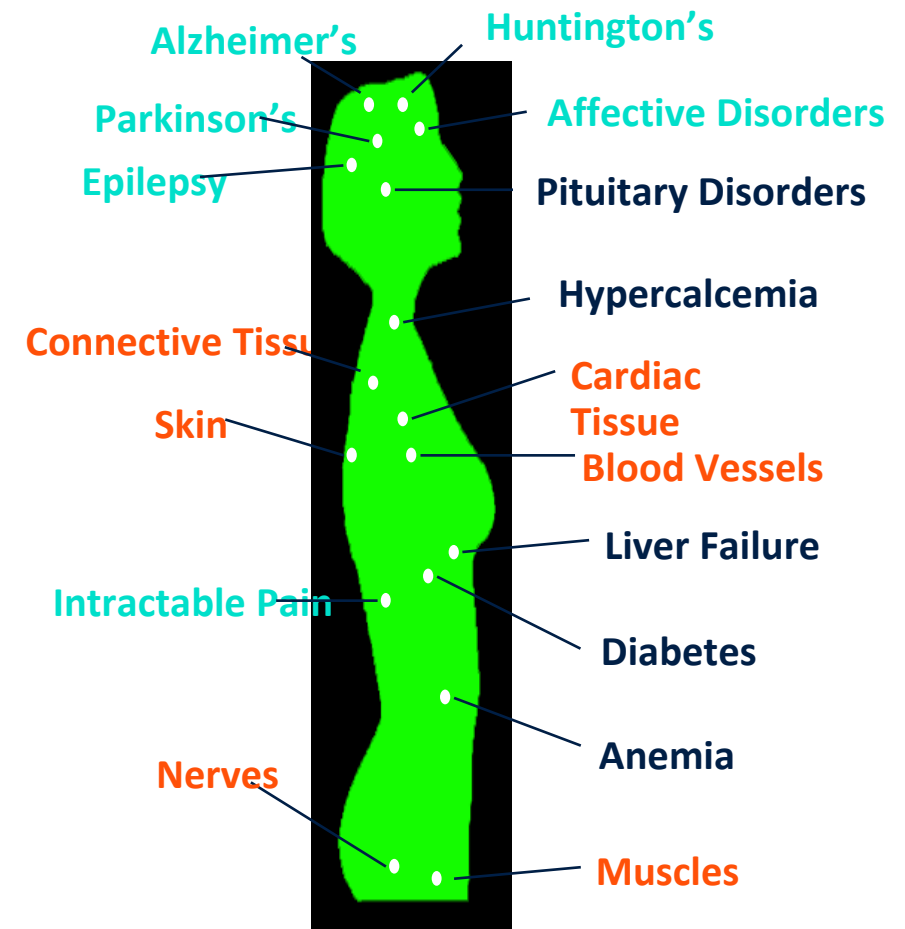
Σωλήνωση



Κυτταρική Αντικατάσταση

Θεραπευτικοί στόχοι

- ▶ Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος
- ▶ Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές
- ▶ Επισκευή και αποκατάσταση ιστών

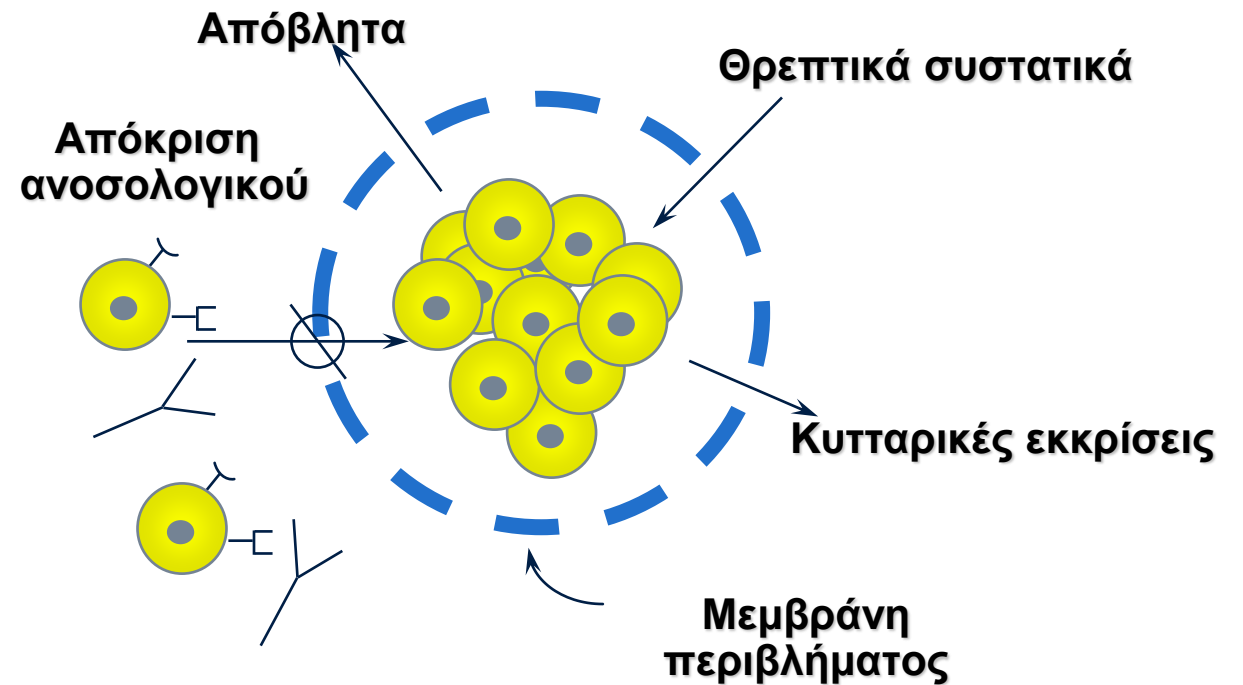


Κυτταρική Αντικατάσταση

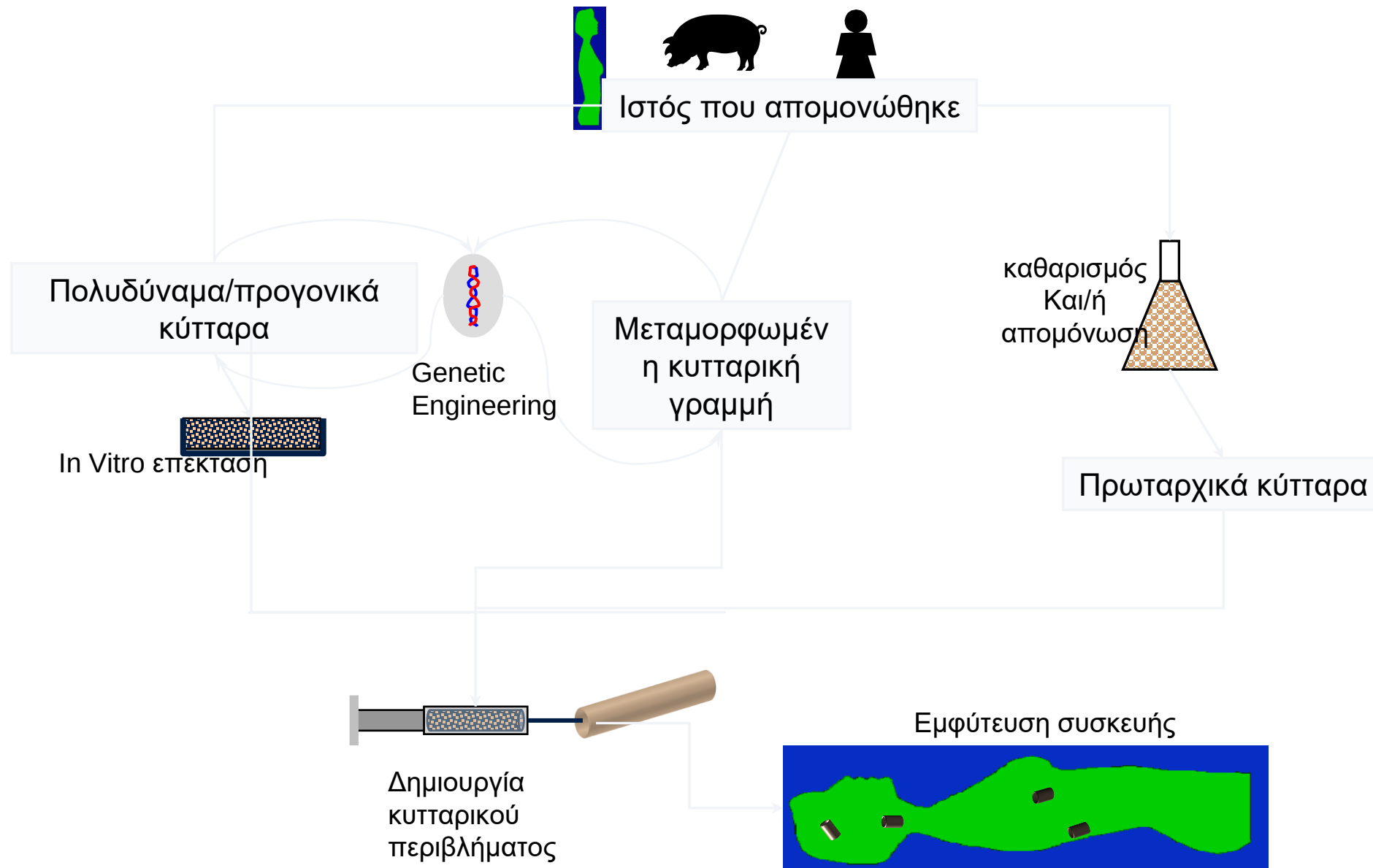
Προβλήματα

- ▶ Απόρριψη μέσω ανοσολογικού.
- ▶ Έλλειψη κυττάρων – δοτών.
- ▶ Παθογένεια.
- ▶ Σχηματισμός όγκου.
- ▶ Μη – αντιστρέψιμη θεραπεία.

Τεχνολογία δημιουργίας κυτταρικού περιβλήματος “ανοσοαπομόνωση”



Θεραπεία κυτταρικού περιβλήματος



Οι άνθρωποι σαν πηγή μόλυνσης

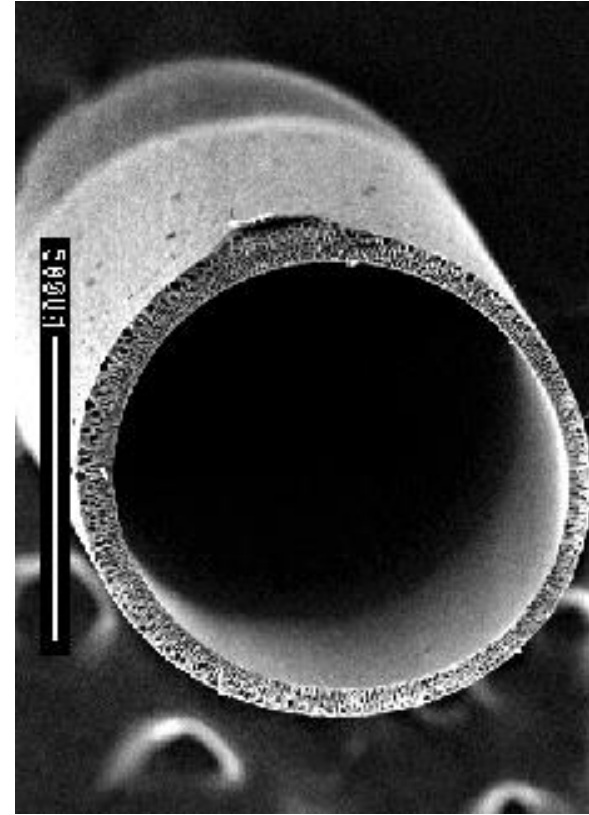
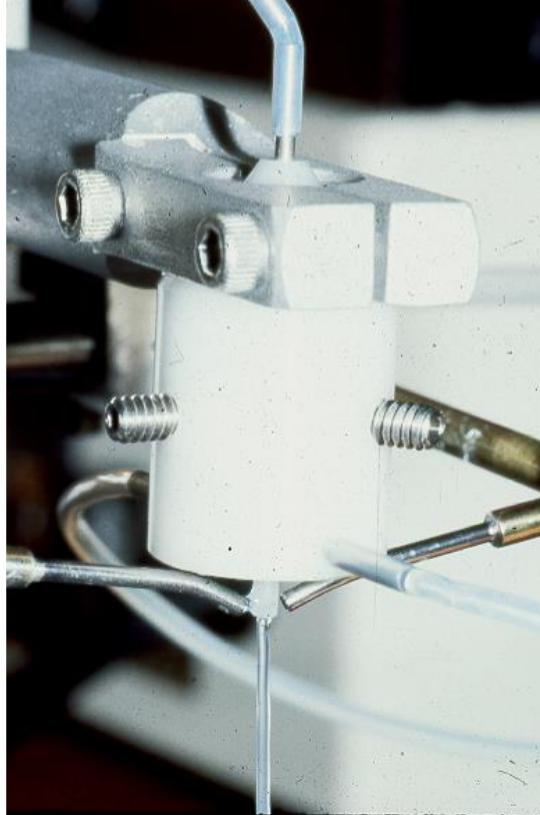
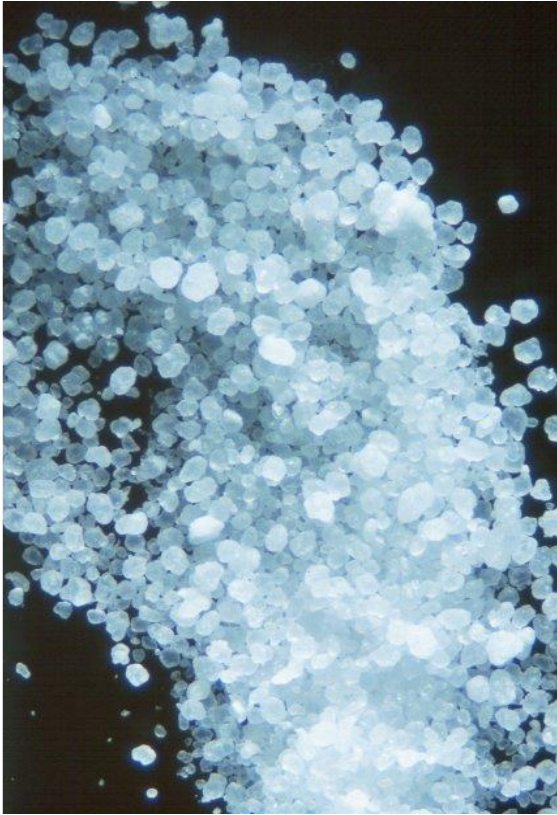
- ▶ Όταν σχεδιάζουμε μια επέμβαση πρέπει να δώσουμε την απαραίτητη προσοχή στις πηγές σκόνης.
- ▶ Οι άνθρωποι είναι οι κυριότερες πηγές σκόνης.
- ▶ Τα σωματίδια σκόνης παράγονται από ανθρώπους και τις δραστηριότητές τους σε μεγάλες ποσότητες αν και τα περισσότερα σωματίδια τα οποία παράγονται είναι μικρότερα από 0.5 μm .
- ▶ Ο αριθμός των σωματιδίων που έχουν μήκος 0.3 μm ή λιγότερο επηρεάζεται από την ταχύτητα και το είδος των κινήσεων.

Σωματίδια που παράγονται από ανθρώπινες δραστηριότητες

Τύποι κίνησης	Αριθμός παραγόμενων σωματιδίων /λεπτό
Καθιστοί ή όρθιοι (ακίνητοι)	100.000
Καθιστοί (κάνοντας μικρές κινήσεις)	500.000
Καθιστοί (κουνώντας τα χέρια)	1.000.000
Από την καθιστή θέση στην όρθια	2.500.000
Περπατώντας αργά	5.000.000
Περπατώντας γρήγορα	7.500.000
Ανεβαίνοντας σκαλιά	10.000.000
Αθλητική δραστηριότητα	15.000.000 – 30.000.000

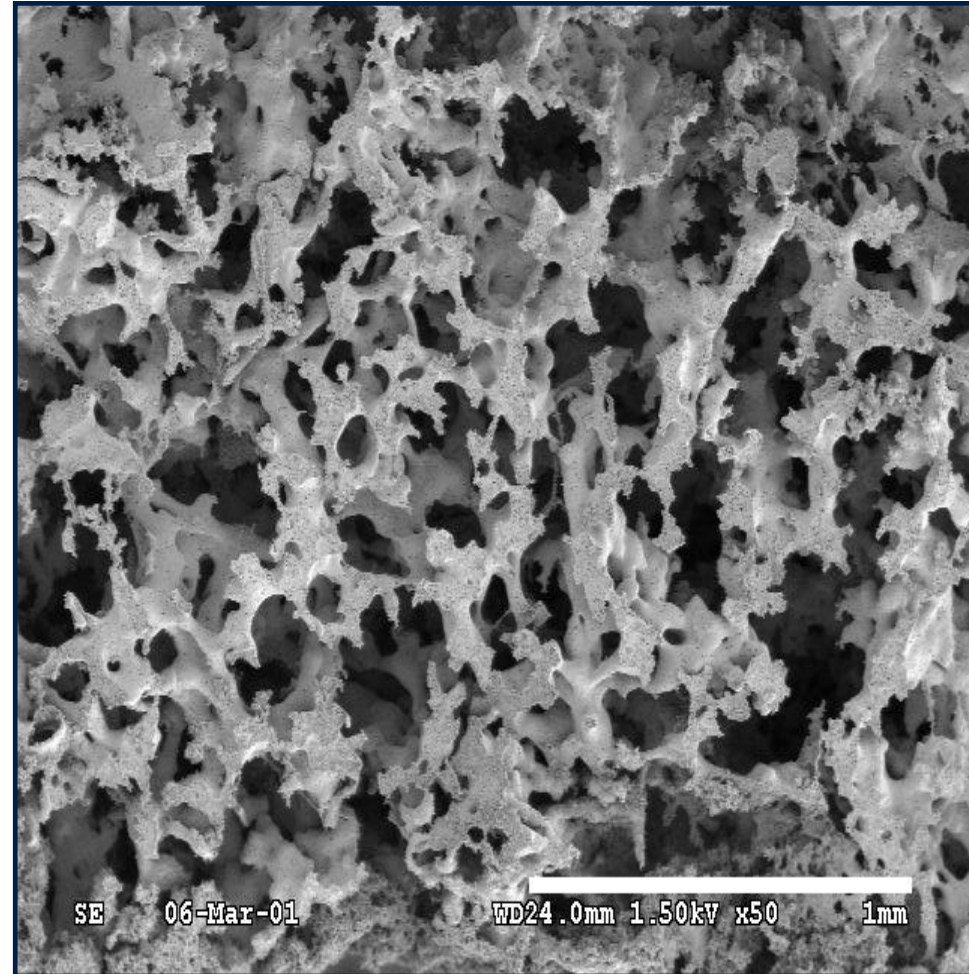
ΗFM κατασκευή

Fiber Spinning



Αναστροφή φάσης

- Ελεγχόμενη ιζηματοποίηση.
- Λύση --> πορώδες στερεό το οποίο διασυνδέεται και διέρχεται από έναν πόρο που διεισδύει και παρέχει κανάλια κατά μήκος του τοίχου.



Απαραίτητα στοιχεία

- Πολυμερές κατάλληλου μοριακού βάρους το οποίο, έχει αρκετό μήκος αλυσίδας ώστε να μπορεί να υπάρξει:

α) μπέρδεμα της αλυσίδας μετά την ιζηματοποίηση,

β) αρκετή δύναμη συγκόλλησης που παρέχει τις κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες για μια συγκεκριμένη εφαρμογή.



- Πολυμερές & διάλυμα
 - Ικανό για ανάμειξη μη - διαλυτό¹
- ←→

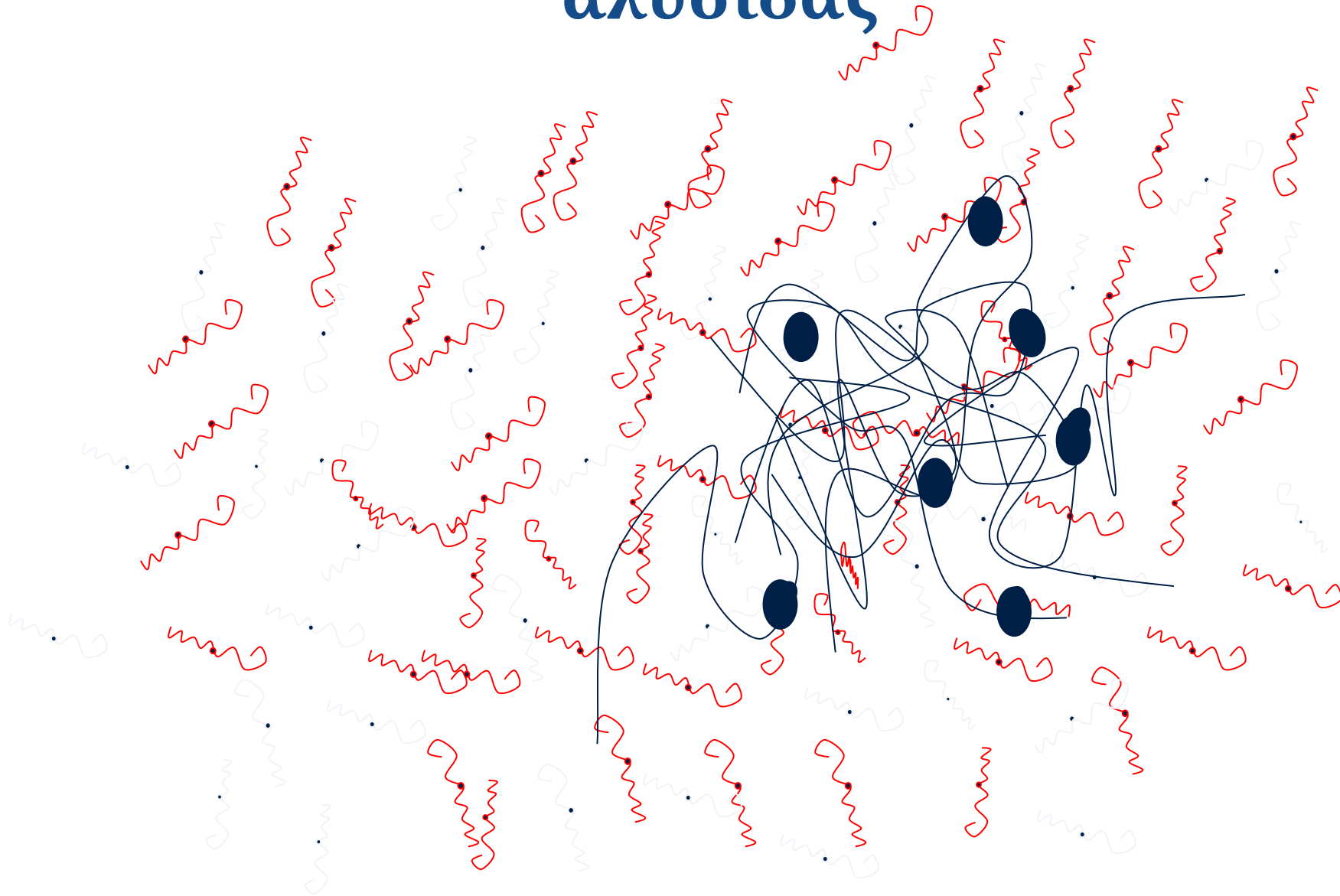
Διάλυμα Πολυμερούς



Προσθήκη αδιάλυτης ουσίας



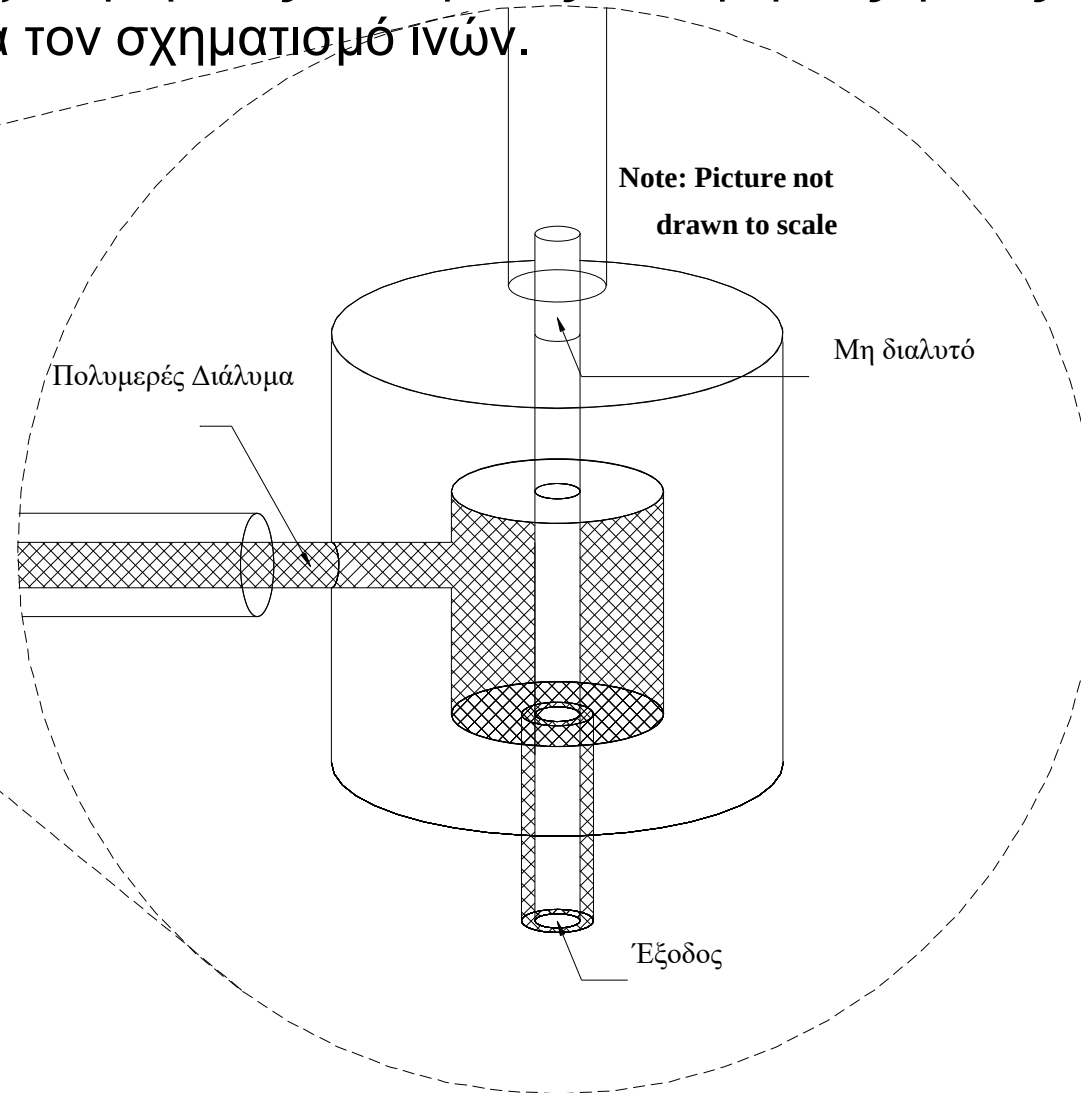
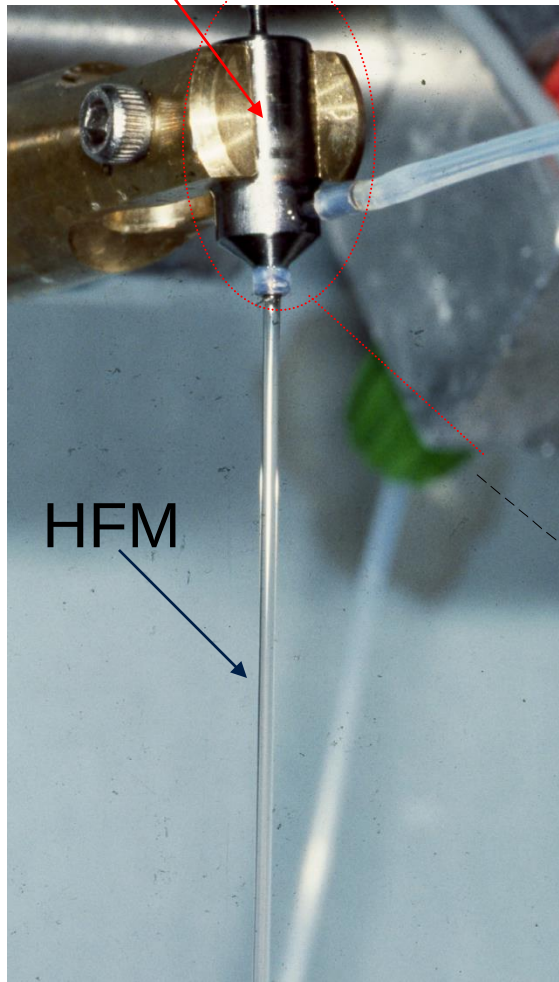
Ιζηματοποίηση με μπέρδεμα αλυσίδας

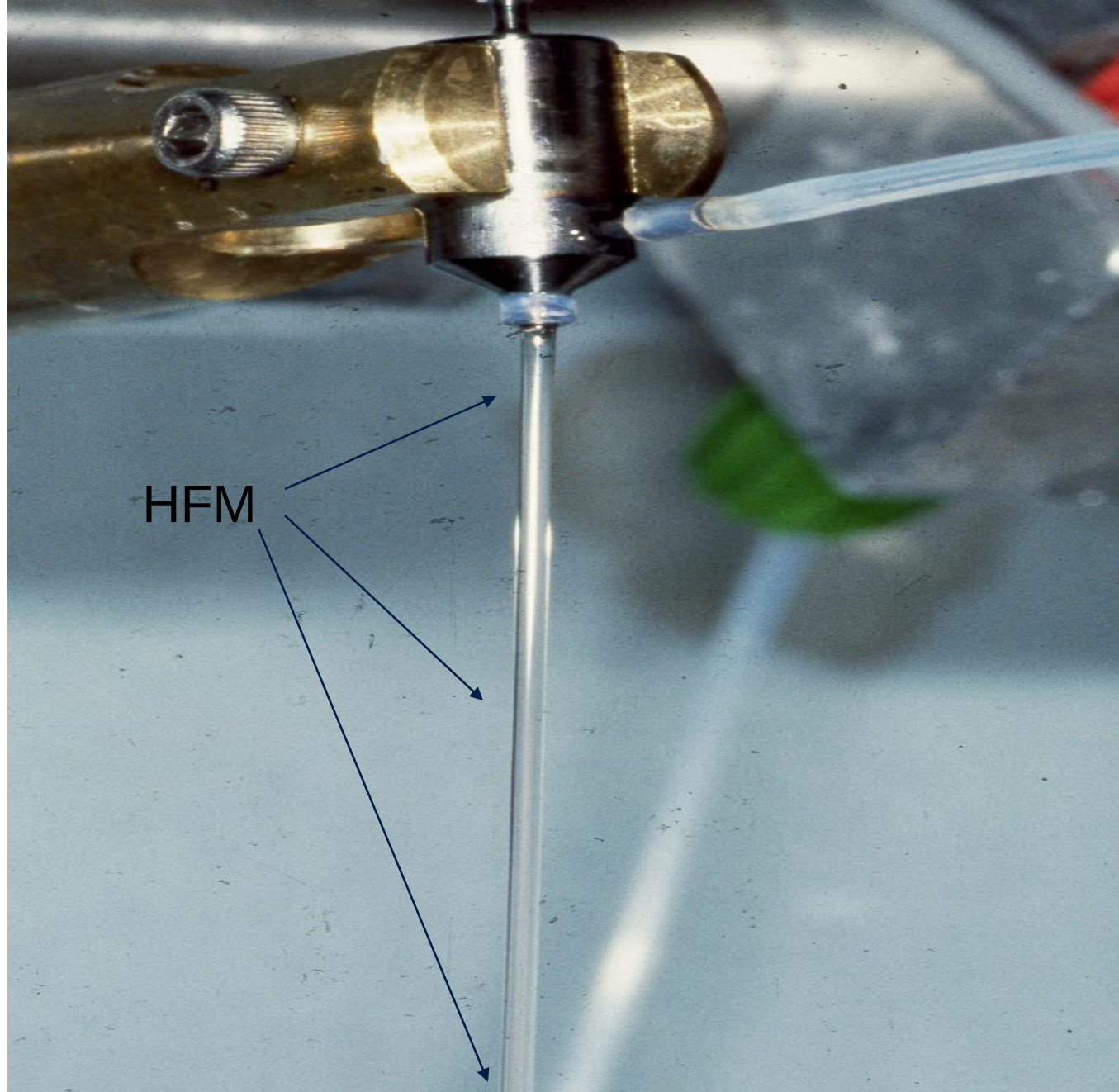


Ανατομία ενός Spinneret

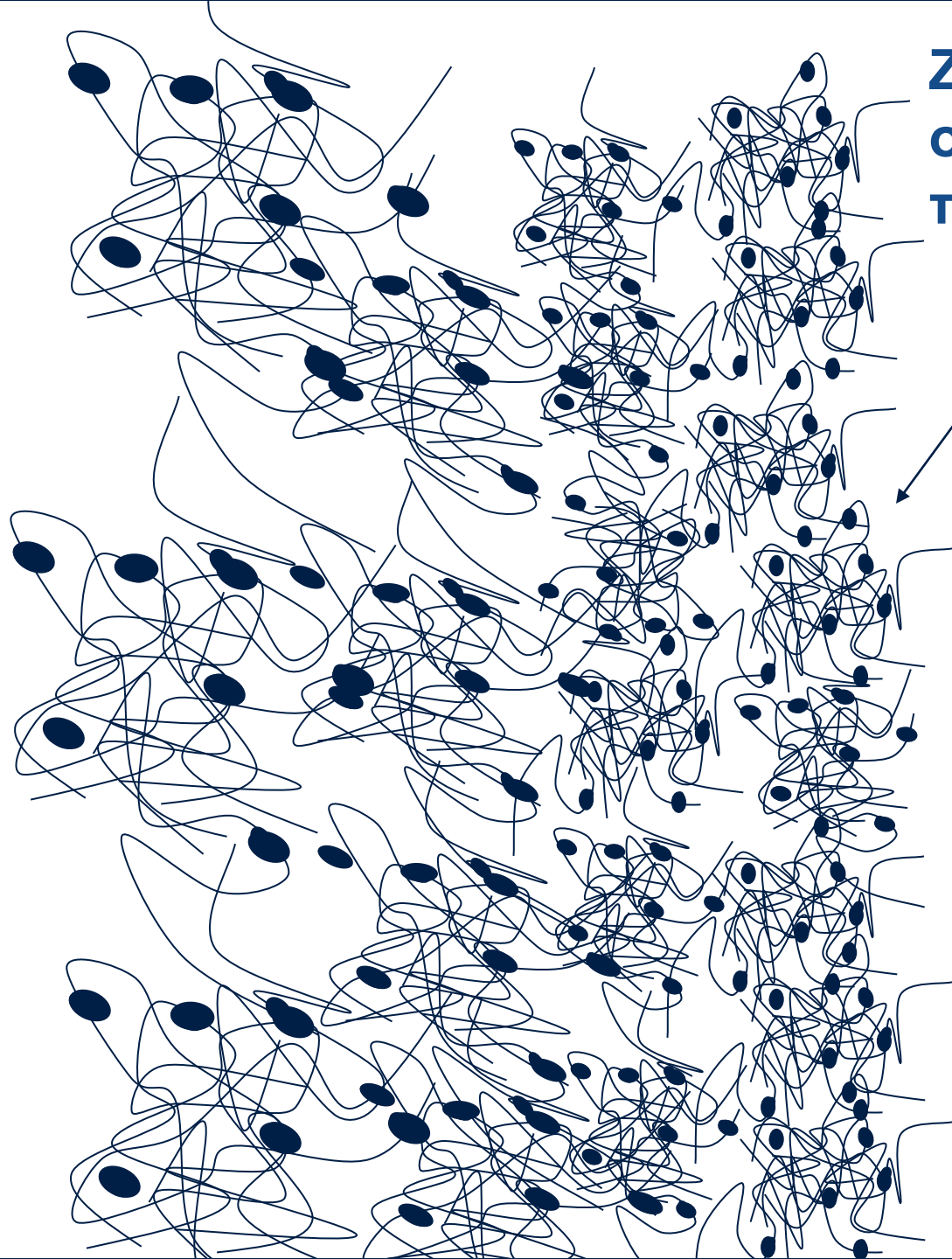
- Ένα μηχάνημα νηματοποίησης (spinneret) είναι μια συσκευή που χρησιμοποιείται για την εξώθηση ενός διαλύματος πολυμερούς ή ενός τήγματος πολυμερούς για τον σχηματισμό ινών.

Spinneret





**Διάφορα
Στάδια
στην αρχή
ενός HFM**



**Ζώνη με μεγάλη
συγκέντρωση
πολυμερούς**

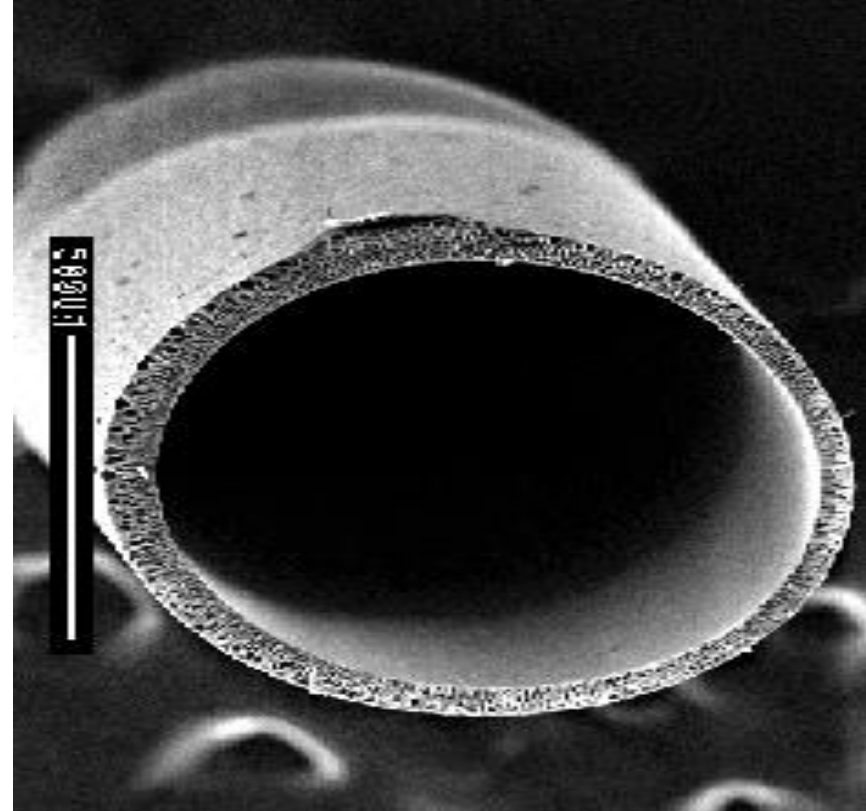
Πυκνό Δέρμα



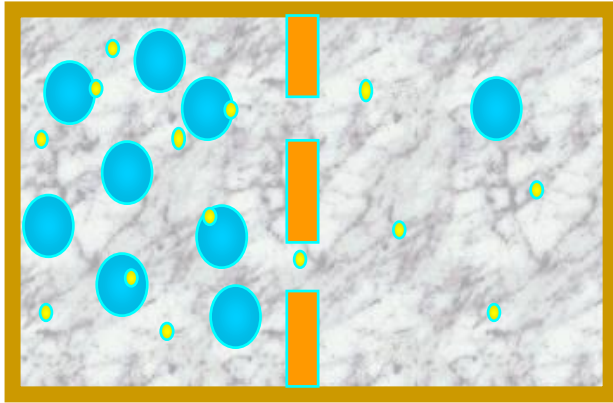
Lumen of Hollow Fiber Αυλός
κοίλης ίνας

Μοριακός διαχωρισμός

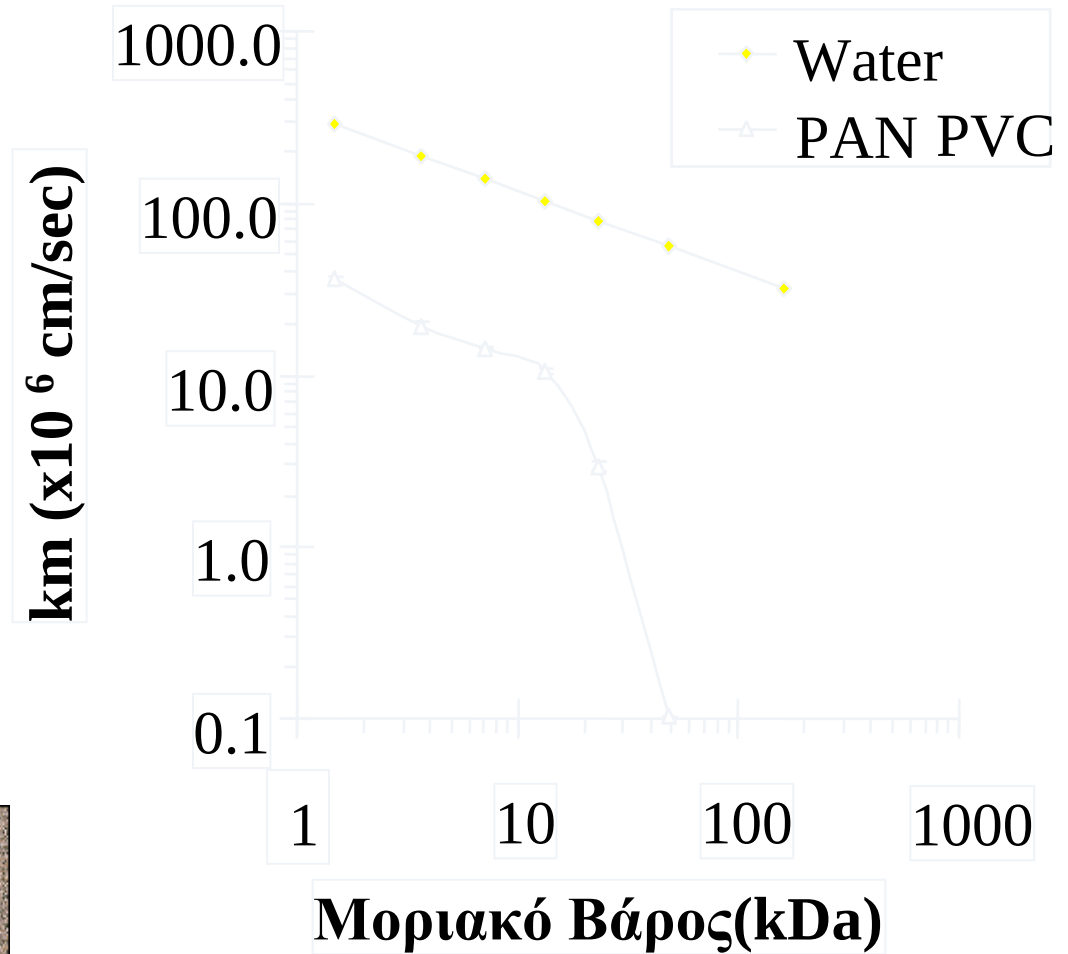
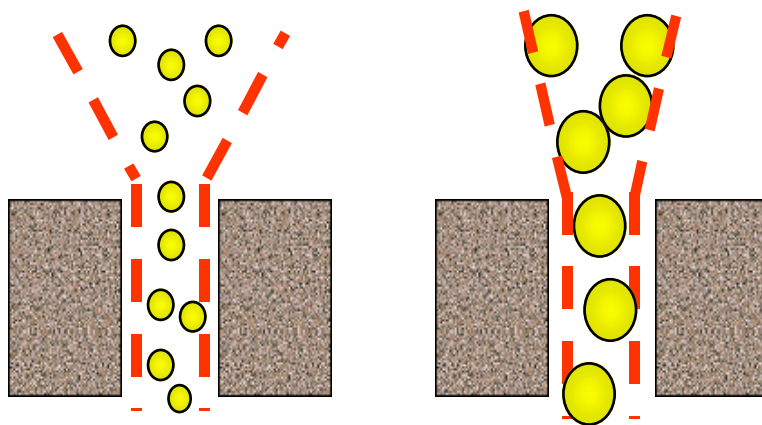
- Αντίστροφη όσμωση – ιοντικά επιλεκτική.
- Υπερδιήθηση – απόρριψη μορίων $>100\text{kD}$.
- Μικροπόροι – απόρριψη κυττάρων.
- Μακροπόροι – διαπερατοί από τα κύτταρα.



Χαρακτηριστικά μεταφοράς διάχυσης

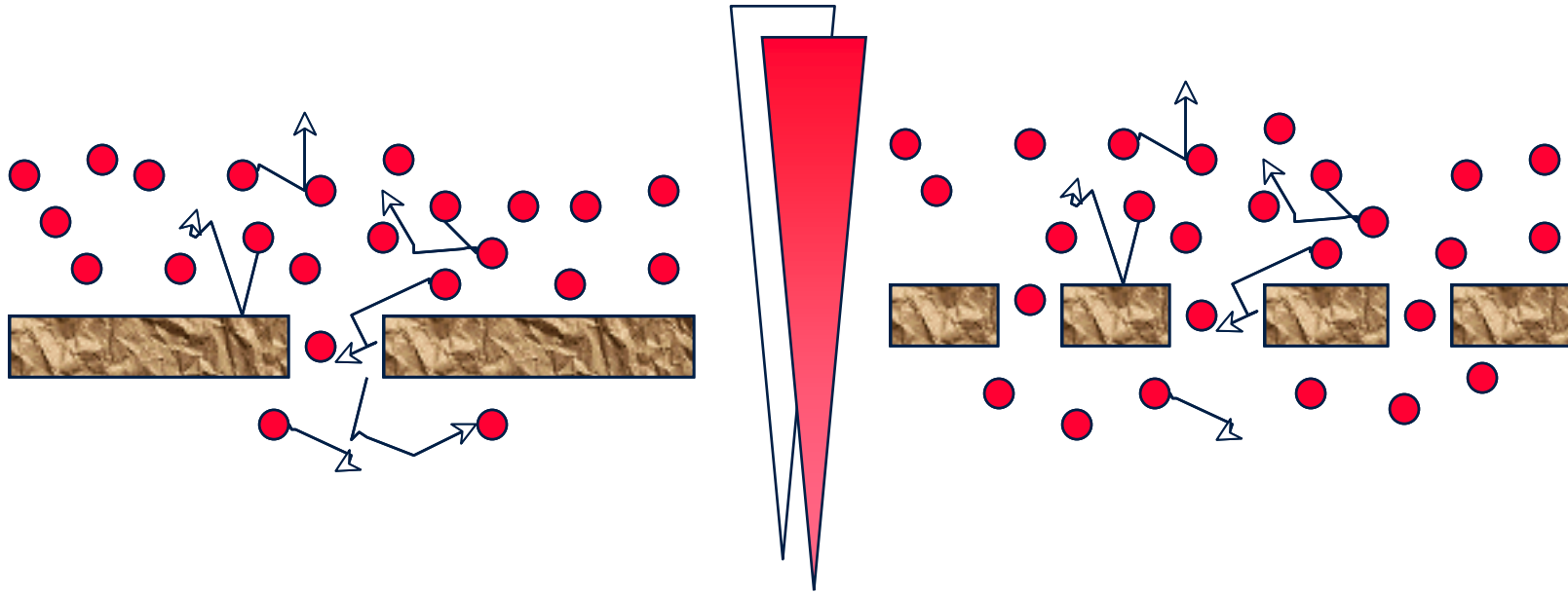


Hindered Transport Model



Αυξημένος αριθμός πόρων

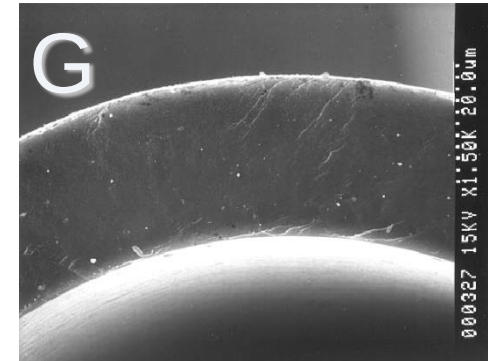
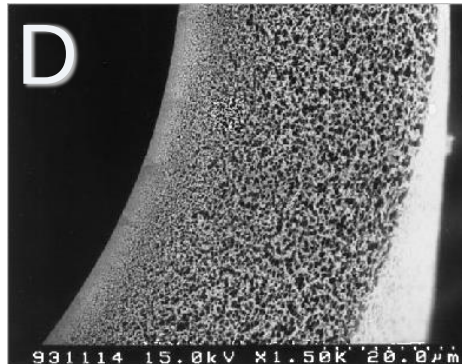
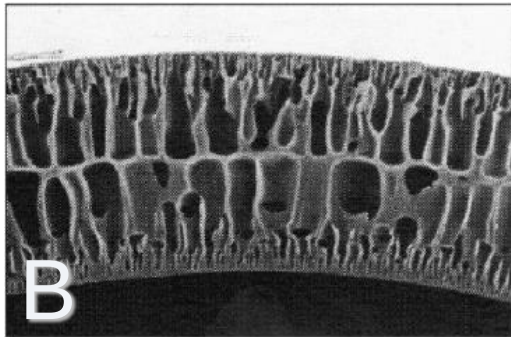
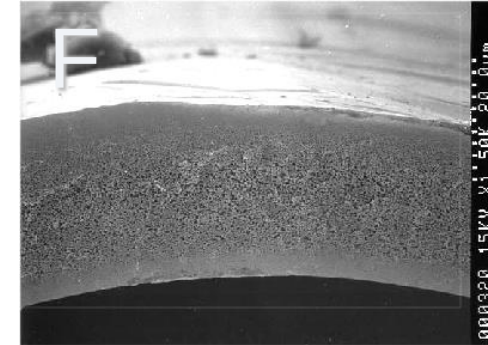
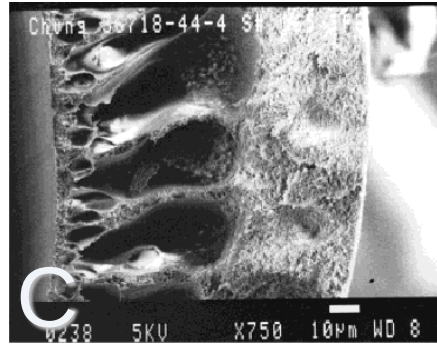
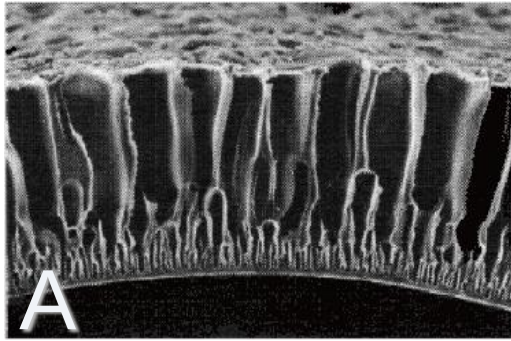
Βαθμιαία
Συγκέντρωση



Fick's Law

$$J_s = D \left(\frac{\Delta c}{x} \right) = P(\Delta c)$$

Σε μεγαλύτερη κλίμακα διάφορες κατασκευές είναι εμφανείς και μπορούν να ρυθμιστούν αλλάζοντας τις συνθήκες κατασκευής



A PAN-PVC

Li et al. 1998

B PAN-PVC

Li et al. 1998

C Polyimide

Chung et al. 1992

D Polysulfone

Valette et al.1999

E Cellulose acetate

Hao et al. 1996

F PAN copolymer

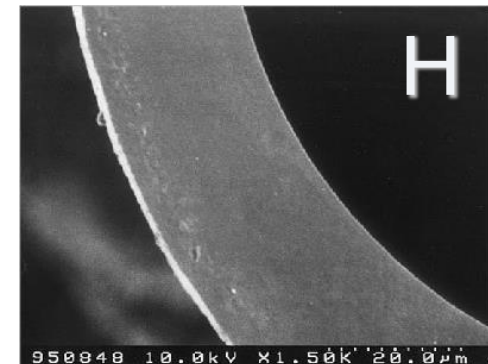
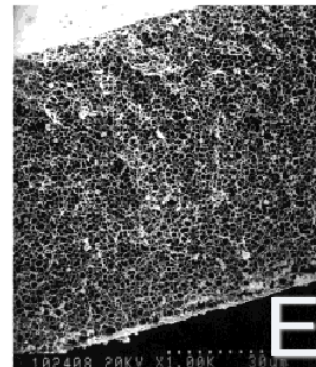
Valette et al.1999

G AN69

Valette et al.1999

H PMMA

Valette et al.1999



Αποστείρωση

- ▶ Ορίζεται σαν η διαδικασία η οποία χρησιμοποιείται για να καθαρίσει ένα προϊόν από ζωντανούς οργανισμούς.
- ▶ Η παρουσία μικροοργανισμών σε ξεχωριστά αντικείμενα εκφράζεται με πιθανότητες.
- ▶ Αν και η πιθανότητα μπορεί να μειωθεί σε έναν πολύ μικρό αριθμό, ποτέ δεν μπορεί να γίνει μηδέν.
- ▶ Η πιθανότητα μπορεί να εκφραστεί σαν μονάδα Sterility Assurance Level (SAL), που εκφράζει την πιθανότητα ενός μικροοργανισμού να βρίσκεται στη μονάδα παραγωγής μετά την αποστείρωση.

Παραγωγή ενέσεων σε συνθήκες αποστείρωσης



Συναρμολόγηση σε συνθήκες αποστείρωσης



Ιστορική αναδρομή

- ▶ Για να απαλειφθούν τέτοιου είδους μολύνσεις, μια νέα βιομηχανία αναπτύχθηκε – η βιομηχανία ιατρικών συσκευών μιας χρήσεως.
- ▶ Οι νοσοκομειακές μολύνσεις μειώθηκαν σημαντικά όταν οι διαδικασίες αποστείρωσης έγιναν περισσότερο διαδεδομένες.
- ▶ Τα νέα προϊόντα μιας χρήσης δημιουργήθηκαν από ένα νέο είδος πλαστικού χαμηλού κόστους τα οποία παράγονται και συσκευάζονται για να διατηρούνται αποστειρωμένα μέχρι να χρησιμοποιηθούν.
- ▶ Πλαστικές συσκευές μιας χρήσης, όπως σύριγγες, συσκευές μετάγγισης, και νοσοκομειακή ένδυση δεν ήταν δυνατόν να αποστειρωθούν με τις παραδοσιακές μεθόδους ξηρής θέρμανσης ή ατμού.
- ▶ Νέες μέθοδοι αποστείρωσης σε χαμηλές θερμοκρασίες έπρεπε να αναπτυχθούν για να επιτρέψουν την αποστείρωση των συγκεκριμένων συσκευών.

Γενικές αρχές αποστείρωσης ιατρικών συσκευών

- ▶ Γενικά, οι ιατρικές συσκευές πολλών χρήσεων οι οποίες εισέρχονται σε ιστούς ή στο κυκλοφορικό σύστημα ή μέσω των οποίων διέρχεται αίμα, θα πρέπει να αποστειρώνονται πριν κάθε χρήση.
- ▶ Αποστείρωση σημαίνει η χρήση μιας φυσικής ή χημικής διαδικασίας ώστε να καταστραφεί όλη η μικροβιακή ζωή, συμπεριλαμβανομένων των υψηλής ανθεκτικότητας βακτηριακών ενδοσπορίων.
- ▶ Οι κύριες μέθοδοι αποστείρωσης είναι:
 - α) ξηρή θέρμανση
 - β) υγρή θέρμανση/ατμός
 - γ) αέριο οξείδιο του αιθυλενίου και
 - δ) ακτινοβολία.
- ▶ Η απολύμανση είναι η χημική διαδικασία η οποία εξαφανίζει τυπικά όλους τους γνωστούς παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά όχι απαραίτητα όλα τα μικρόβια (π.χ. βακτηριακά ενδοσπόρια).

Μέθοδοι αποστείρωσης

- ▶ Δεν υπάρχει ιδανική μέθοδος αποστείρωσης αλλά γενικά:
 - Για υγρά προϊόντα, όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιούμε μία από τις παραλλαγές της αποστείρωσης με ατμό.
 - Για μη – υγρά προϊόντα προτιμούνται ατμός, ξηρή θέρμανση και ακτινοβολία. Οι παραπάνω διαδικασίες είναι σχετικά απλές και δεν αφήνουν τοξικά κατάλοιπα στο προϊόν

Ξηρή θέρμανση

- ▶ Θερμοκρασία: 140-170°C
- ▶ Χρόνος έκθεσης: 60-180 λεπτά
- ▶ Η αποστείρωση ξηρής θέρμανσης είναι σχετικά απλή διαδικασία η οποία περιλαμβάνει έκθεση του προϊόντος σε θερμό αέρα σε θάλαμο κατάλληλου μεγέθους.
- ▶ Για να διασφαλίσουμε την ομοιομορφία της θερμοκρασίας μέσα στο θάλαμο, ο αέρας κυκλοφορεί μέσω ενός ανεμιστήρα.
- ▶ Όταν αποστειρώνουμε φιαλίδια γυαλιού ή αμπούλες, χρησιμοποιείται ειδικός εξοπλισμός με συγκεκριμένα συστήματα ελέγχου για να διασφαλιστεί ότι το υλικό υπόκειται σε κατάλληλες συνθήκες κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης

Ξηρή θέρμανση

- ▶ Τυπικά προϊόντα τα οποία αποστειρώνονται με ξηρή θέρμανση εκτός από γυάλινα φιαλίδια και αμπούλες είναι φαρμακευτικές σκόνες και έλαια τα οποία δεν είναι θερμο-ευαίσθητα και είναι ευαίσθητα στην υγρασία ή στην υγρή θέρμανση.
- ▶ Τα κυριότερα πλεονεκτήματα της αποστείρωσης με ξηρή θέρμανση είναι η ευκολία, η διεισδυτικότητα και η έλλειψη τοξικών υπολειμμάτων.
- ▶ Τα μειονεκτήματα είναι ο σχετικά αργός χρόνος επεξεργασίας και η υψηλή θερμοκρασία που περιορίζει τους τύπους των προϊόντων και τα υλικά συσκευασίας που είναι συμβατά με την τεχνική αυτή.



Ατμός υπό πίεση

- ▶ Η αποστείρωση υπό πίεση είναι επίσης μια σχετικά απλή διαδικασία η οποία περιλαμβάνει έκθεση του προϊόντος σε ατμό στην επιθυμητή θερμοκρασία και πίεση.
- ▶ Η διαδικασία συνήθως διεκπεραιώνεται σε ένα δοχείο πίεσης σχεδιασμένο να αντέχει σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας και πίεσης.
- ▶ Για να έχουμε ομοιόμορφη κατανομή θερμοκρασίας, είναι σημαντικό να αφαιρούμε αέρα από το θάλαμο αποστείρωσης.



Ατμός υπό πίεση

- ▶ Τα κυριότερα πλεονεκτήματα της αποστείρωσης μέσω ατμού είναι η απλότητα, ο μικρός χρόνος της διαδικασίας, και η έλλειψη τοξικών υπολειμμάτων.
- ▶ Το κυριότερο μειονέκτημα είναι η σχετικά υψηλή θερμοκρασία (χαμηλότερη πάντως από τη θερμοκρασία ξηρής θέρμανσης) πράγμα το οποίο κάνει την τεχνική ακατάλληλη για πολλές πλαστικές συσκευές και για προϊόντα που είναι ευαίσθητα ή αδιαπέραστα στην υγρασία.
- ▶ Τα προϊόντα τα οποία αποστειρώνονται με ατμό υπό πίεση συμπεριλαμβάνουν χειρουργικούς επιδέσμους, ενέσιμο νερό, φακούς επαφής και λοιπά.
- ▶ Για να είναι ένα προϊόν συμβατό με την αποστείρωση, πρέπει:
 - α) να είναι σταθερό σε σχέση με τη θερμοκρασία και την υγρασία,
 - β) το σύνολο προϊόν/συσκευασία να διαπερνάται από ατμό.

Αποστείρωση με ατμό: κλίβανος

- ▶ Ένας κλίβανος είναι ένα μηχάνημα που αποστειρώνει μέσω θέρμανσης και πίεσης.
- ▶ Η αποστείρωση επιτυγχάνεται από την υψηλή θερμοκρασία του ατμού.
- ▶ Η υψηλή πίεση επίσης διασφαλίζει την διαπότιση κλειστών χειρουργικών συσκευών με ατμό.
- ▶ Ιδανικός τρόπος για μεταλλικά όργανα.



Προετοιμασία για αποστείρωση

- ▶ Όλα τα όργανα πρέπει να είναι διπλά τυλιγμένα σε ύφασμα ή σε ειδικό χαρτί ή ειδικό μεταλλικό κουτί εξοπλισμένο με φίλτρο πριν την αποστείρωση.
- ▶ Οι άσπρες ρίγες στην ταινία γίνονται μαύρες όταν οι συνθήκες γίνονται κατάλληλες (θερμοκρασία).
- ▶ Οι δείκτες πρέπει να βρίσκονται τόσο εσωτερικά όσο και εξωτερικά στη συσκευασία του προϊόντος.
- ▶ Οι ημερομηνίες λήξεως πρέπει να αναγράφονται σε όλες τις συσκευασίες.



Αποστείρωση οξειδίου του αιθυλενίου: αέριο ΕΤΟ

- ▶ Άχρωμο αέριο, πολύ τοξικό και εύφλεκτο.
- ▶ Απαιτεί ειδικό εξοπλισμό.
- ▶ Μέθοδος αποστείρωσης χαμηλής θερμοκρασίας, καλή επιλογή για όργανα ευαίσθητα στη θερμότητα: πλαστικά φακοί.
- ▶ Τα όργανα πρέπει να αερίζονται καλά μετά την αποστείρωση.
- ▶ Τα υλικά/όργανα πρέπει να είναι ξηρά.



Οξείδιο του αιθυλενίου

- ▶ Ξηρά προϊόντα, συσκευασμένα σε πακέτα διαπερατά από αέρα, μη συμβατά με θερμότητα ή υγρασία ή αποστείρωση μέσω ατμού, και μη συμβατά με αποστείρωση με ακτινοβολία, αποστειρώνονται με αέριο ΕΤΟ.
- ▶ Επειδή η τεχνική είναι τοξική και ίσως καρκινογόνα η χρήση του ΕΤΟ βρίσκεται κάτω από αυστηρή επιτήρηση.
- ▶ Το ΕΤΟ είναι εύφλεκτο και εκρηκτικό, επομένως χρησιμοποιούνται ειδικός εξοπλισμός και ειδικές εγκαταστάσεις.
- ▶ Το ΕΤΟ μπορεί να χρησιμοποιηθεί αδιάλυτο σε καθαρή μορφή ή μαζί με άζωτο, σαν διάλυμα.

Οξείδιο του αιθυλενίου

- ▶ Τα κυριότερα πλεονεκτήματα αυτού του είδους της αποστείρωσης είναι η χαμηλή θερμοκρασία της διαδικασίας και η ευρεία γκάμα συμβατών υλικών.
- ▶ Τα μειονεκτήματα της τεχνικής έχουν να κάνουν με την τοξικότητα του αερίου. Είναι χρήσιμο σαν μέσο αποστείρωσης επιφανειών.
- ▶ Το αυξημένο κόστος του αερίου και τα λοιπά περιβαλλοντικά και κατασκευαστικά κόστη απαιτούνται για να διασφαλίσουμε χαμηλά ποσοστά καταλοίπων και χαμηλή έκθεση προσωπικού (δυσπρόσιτο το κόστος της αποστείρωσης με ΕΤΟ).
- ▶ Το ΕΤΟ χρησιμοποιείται για μια ευρεία γκάμα προϊόντων συμπεριλαμβανομένων συσκευών οξυγόνου, καθετήρων, σωλήνων τραχειοτομής, μηχανικών βαλβίδων καρδιάς, ραφών, επιδέσμων, συστημάτων σωλήνων και λοιπά.

Μολύνσεις σχετικές με εμφυτεύματα

- ▶ Τα οφέλη των εμφυτευμένων συσκευών συχνά περιορίζονται από πιθανές μολύνσεις που είναι σχετικές με τη συσκευή ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται οι καλύτερες ασηπτικές τεχνικές.
- ▶ Κάθε χρόνο, περίπου 2 εκατομμύρια ασθενείς σε νοσοκομεία στις ΗΠΑ αναπτύσσουν σχετικές μολύνσεις με κόστος περίπου 11 δισ \$.
- ▶ Περίπου 64.000 ετήσιοι θάνατοι στις ΗΠΑ έχουν σαν αιτία μολύνσεις σχετικές με συσκευές.

Ακτινοβολία (Co-60, Cs-137, επιταχυνόμενα ηλεκτρόνια)

- ▶ Δόση: 1.5-3.5 Mrad.
- ▶ Αποστείρωση ακτινοβολίας, είτε με ακτίνες Γ από Co-60 ή Cs-137, ραδιοϊσότοπα, ή επιταχυνόμενα ηλεκτρόνια, προσφέρουν ένα απλό εναλλακτικό τρόπο αποστείρωσης για προϊόντα ευαίσθητα στην υγρασία και για ξηρά προϊόντα.
- ▶ Η απενεργοποίηση των μικροοργανισμών επιτυγχάνεται είτε μέσω απευθείας ιονισμού σημαντικών μορίων των κυττάρων (DNA, βασικά ένζυμα κλπ) ή εμμέσως μέσω αντίδρασης των ελευθέρων μορίων που παράγονται στο κυτταρόπλασμα.
- ▶ Επίσης εφαρμόζεται σε έναν μικρό όγκο υγρών προϊόντων που είναι συμβατά με τη ραδιενέργεια.
- ▶ Τα προϊόντα που θα αποστειρωθούν εκτίθενται σε ακτίνες Γ από μια πηγή α Co-60 ή Cs-137 ή από επιταχυνόμενα μέσω μηχανής ηλεκτρόνια μέχρι να ληφθεί η επιθυμητή δόση.

Ραδιενέργεια

- ▶ Η ακτινοβολία Γ είναι ένα διεισδυτικό μέσο αποστείρωσης
- ▶ Καμία περιοχή της συσκευής ή του δοχείου δεν μένει χωρίς αποστείρωση.
- ▶ Δεν υπάρχει λόγος για εξειδικευμένη συσκευασία
- ▶ Η ακτινοβολία Γ είναι φοβερά αξιόπιστη επειδή το μόνο που χρειάζεται να ελέγχουμε είναι ο χρόνος έκθεσης.
- ▶ Η έκθεση στις ακτίνες Γ έχει χαμηλά κόστη. Τόσο τα προϊόντα με μεγάλο όγκο όσο και τα προϊόντα με μικρό όγκο μπορούν να αποστειρωθούν με χαμηλό κόστος.
- ▶ Πολλά ιατρικά προϊόντα αποστειρώνονται με ακτινοβολία όπως ραφές, γάντια, ένδυση, μάσκες προσώπου, επίδεσμοι, σύριγγες, χειρουργικά εργαλεία κλπ.

Διαδικασία ασηψίας

- ▶ Πολλά υγρά φαρμακευτικά προϊόντα δεν μπορούν να αντέξουν καμία μορφή θερμικής αποστείρωσης, επομένως, τα περισσότερα από αυτά υπόκεινται σε ασηπτικό φιλτράρισμα και τοποθετούνται σε προ – αποστειρωμένα δοχεία σε καθαρό περιβάλλον.
- ▶ Όπως προαναφέρθηκε, μερικά ασταθή στη θερμότητα υγρά προϊόντα είναι συμβατά με την αποστείρωση μέσω ακτινοβολίας.
- ▶ Το ασηπτικό φιλτράρισμα περιλαμβάνει πέρασμα του διαλύματος από ασηπτικό 0.1 μέχρι 0.2 μικροβιολογικό φίλτρο και εγκλωβισμό του φιλτραρισμένου υλικού σε ένα προ– αποστειρωμένο δοχείο.
- ▶ Το υγρό από το προ–αποστειρωμένο δοχείο πρέπει στη συνέχεια να μεταφερθεί σε αποστειρωμένα δοχεία όπως φιάλες, αμπούλες, σύριγγες.
- ▶ Πολλά παρεντερικά και διαγνωστικά προϊόντα φιλτράρονται ασηπτικά όπως ενδοφλέβια διαλύματα, οφθαλμολογικά φάρμακα, αντιβιοτικά διαλύματα κλπ.

Τεχνικές αποστείρωσης για βιοδιασπώμενα ικριώματα σε εφαρμογές μηχανικής ιστών

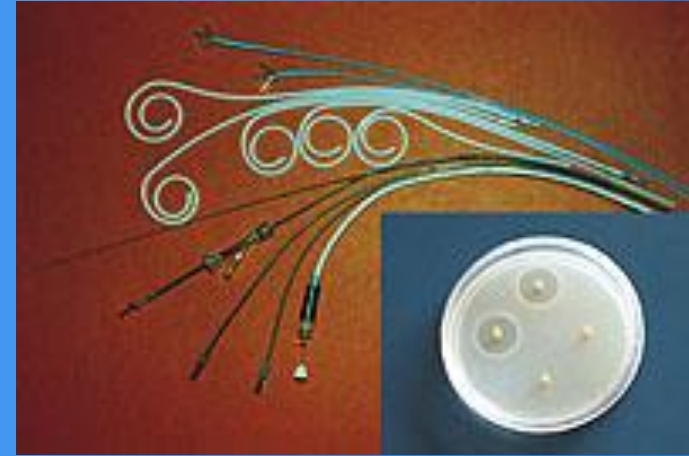
Category	Technique	Inactivation level	Mycobacteria	Vegetative bacteria	Bacteria spores	Nonenveloped virus	Enveloped virus
Heat	Heat treatment	High	✓	✓	✓	✓	✓
Irradiation	Gamma	High	✓	✓	✓	✓	✓
	E-beam	High	✓	✓	✓	✓	✓
	UV	Medium		✓			✓
Plasma	Plasma	High	✓	✓	✓	✓	✓
Chemical sterilization	EtO	High	✓	✓	✓	✓	✓
	Peracetic acid	High		✓	✓	✓	✓
	Ethanol	Medium	✓	✓			✓
	Iodine	Medium		✓	✓	✓	✓
Novel techniques	sCO ₂			✓	✓	✓	✓
	Antibiotics	Low		✓			
	Freeze-drying						

Τεχνικές αποστείρωσης για βιοδιασπώμενα ικριώματα σε εφαρμογές μηχανικής ιστών

Category	Technique	Temperature (°C)	Pressure (MPa)	Concentration	pH	Contact time	Other comments	
Heat	Steam	125–130	0.2–0.3			10–30 min	Pre-heating to the desired sterilization temperature	
	Dry heat	160				120 min		
Irradiation	Gamma					Hours	Dosage, 10–30 kGy	
	E-beam					Minutes	Dosage, 25–150 kGy	
	UV					2 h	Wavelength (200–280 nm)	
Plasma	Plasma	25–70	Varies			0.5–1 h	Gas composition	
Chemical sterilization	EtO	30–65	0.1–0.5	400–1200 mg/L		3–6 h	Relative humidity (40%–80%)	
	PAA	20–60		800–3000 mg/L	Acidic	Minutes to hours	Relative humidity (20%–80%)	
	Ethanol			60%–80%		Minutes ⁹		
	Iodine	10–40 ¹⁰		0.1%–1%	3–9 ¹⁰	Minutes ¹¹		
Novel techniques	sCO ₂	30–60	7.38–20.5		Acidic	0.5–4 h		
	Antibiotics						Hours ¹²	
	Freeze-drying	–50 to 80					Hours ¹³	

Zheng Dai, *et al.*, Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications, J Tissue Eng. 2016.

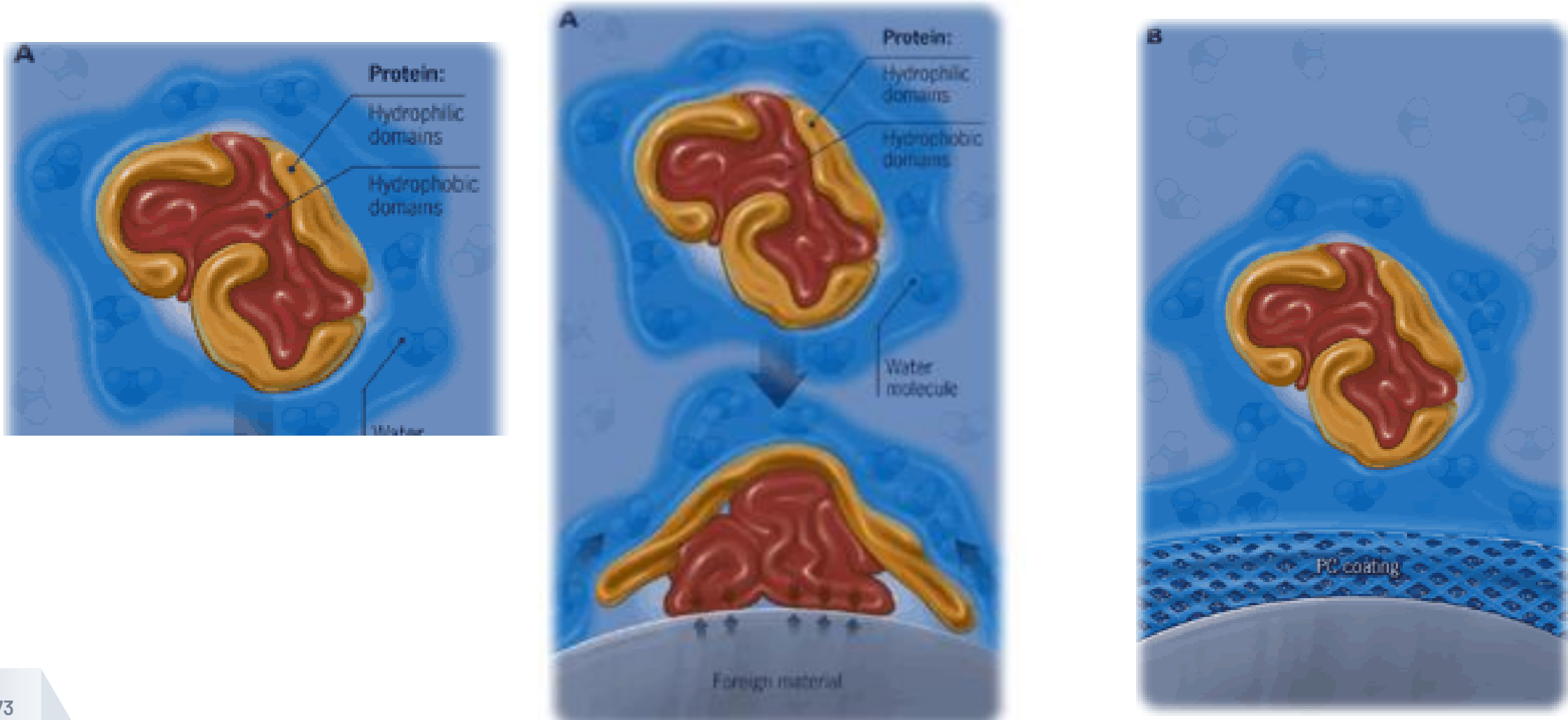
Επικάλυψη Επιφανειών



Γενικές στρατηγικές για να αποτρέψουμε μολύνσεις που σχετίζονται με συσκευές

- ▶ Ελαχιστοποίηση επαφών – συνθήκες αποστείρωσης.
- ▶ Εξόντωση όλων των οργανισμών με τους οποίους έρχεται η συσκευή σε επαφή – αποστείρωση.
- ▶ Ελαχιστοποίηση στην επαφή – επικάλυψη επιφανειών.
- ▶ Εξόντωση μετά από την επαφή – μη μολυσματικές επικαλύψεις.

Προσρόφηση πρωτεϊνών



Τεχνολογία επικάλυψης επιφανειών

- ▶ Αλλαγή της χημείας των επιφανειών χωρίς να αλλάζουμε τις μηχανικές ιδιότητες.
- ▶ Αλλαγή των ιδιοτήτων πρόσφυσης για τις πρωτεΐνες και άλλων μορίων για να βελτιώσουμε τις επιδόσεις της συσκευής.
- ▶ Η τεχνολογία της επικάλυψης των επιφανειών αυξάνει το εύρος των επιδόσεων και απαιτεί λιγότερο κεφάλαιο και λιγότερες αλλαγές στις ήδη υπάρχουσες τεχνικές κατασκευής

Μέθοδοι

- ▶ Θεραπεία πλάσματος ή στεφανιαία θεραπεία,
- ▶ προσρόφηση και,
- ▶ ακινητοποίηση μέσω ομοιοπολικών δεσμών.
- ▶ Ο σκοπός είναι να δημιουργήσουμε μια επιφάνεια που αντιδρά ελάχιστα δημιουργώντας μια αλληλεπίδραση που είναι αόρατη στο σύστημα ή ενεργοποιείται ειδικά για να ελέγχει τη συμπεριφορά των κυττάρων στην επιφάνεια αλληλεπίδρασης.

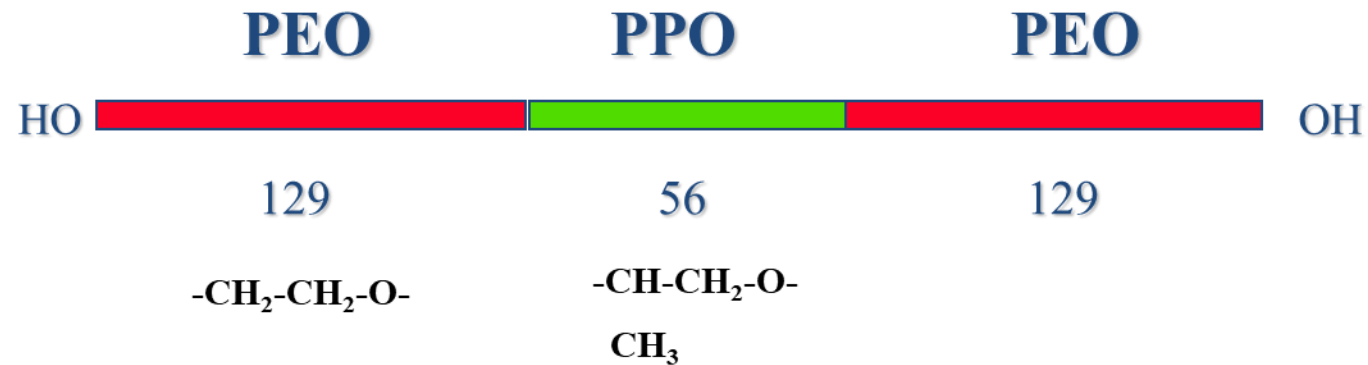
Τροποποίηση επιφανειών χρησιμοποιώντας τεχνολογία πλάσματος χαμηλής πίεσης

- ▶ Το πλάσμα είναι μερικώς ιονισμένο αέριο που περιέχει ιόντα, ηλεκτρόνια, άτομα και ουδέτερα φορτισμένα σωματίδια.
- ▶ Αν και πολλά αέρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αυτά που συνήθως επιλέγονται είναι μείγμα αερίων για να τροποποιήσουν πολυμερή όπως οξυγόνο, αργό, άζωτο, νιτρώδες οξύ, τετραχλωρομεθάνιο.
- ▶ Μία γεννήτρια υψηλών συχνοτήτων ιονίζει το αέριο και το μετατρέπει σε πλάσμα έτσι ώστε τα σωματίδια που σχηματίζονται να αντιδρούν με ευθύ τρόπο με την επιφάνεια χωρίς να αλλοιώνουν τις ιδιότητές της. Η τροποποίηση της επιφάνειας περιορίζεται σε 10 μέχρι 1000 Å στο υπόστρωμα.

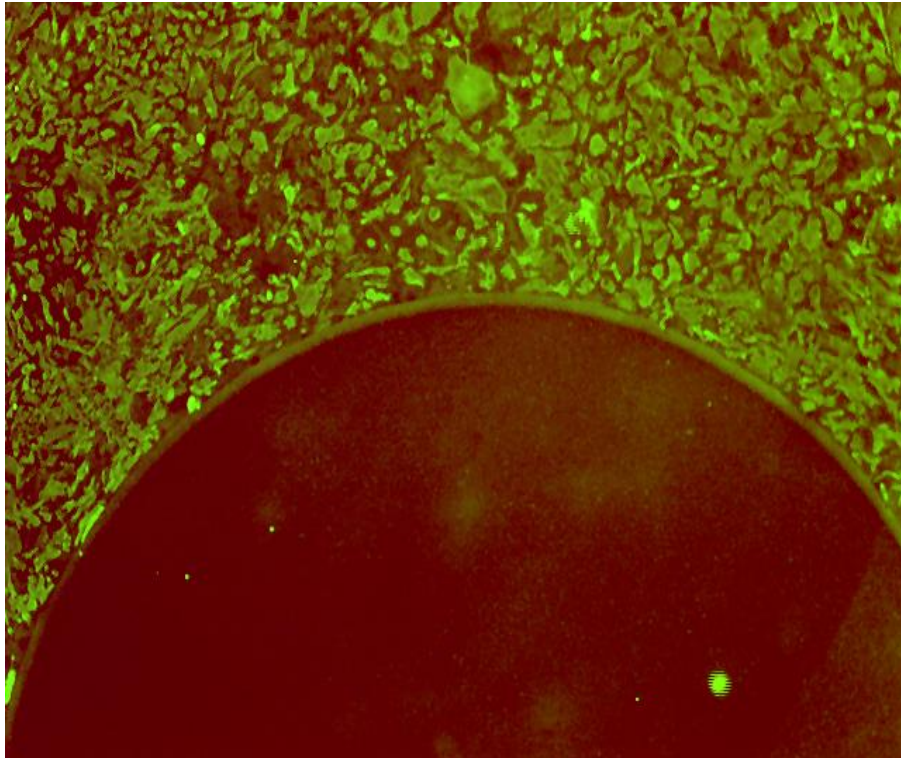
Εφαρμογές πλάσματος

- ▶ Η τροποποίηση των επιφανειών χρησιμοποιώντας αέριο πλάσμα είναι μια διαδικασία ευέλικτη, με συστήματα στην αγορά ικανά να εφαρμοστούν σε πολλά υλικά, από μπαλόνια μέχρι μεγάλα και πολύπλοκα σύνθετα σώματα, από ίνες και χαρτί μέχρι πλαστικά και μεταλλικά και κεραμικά κομμάτια.

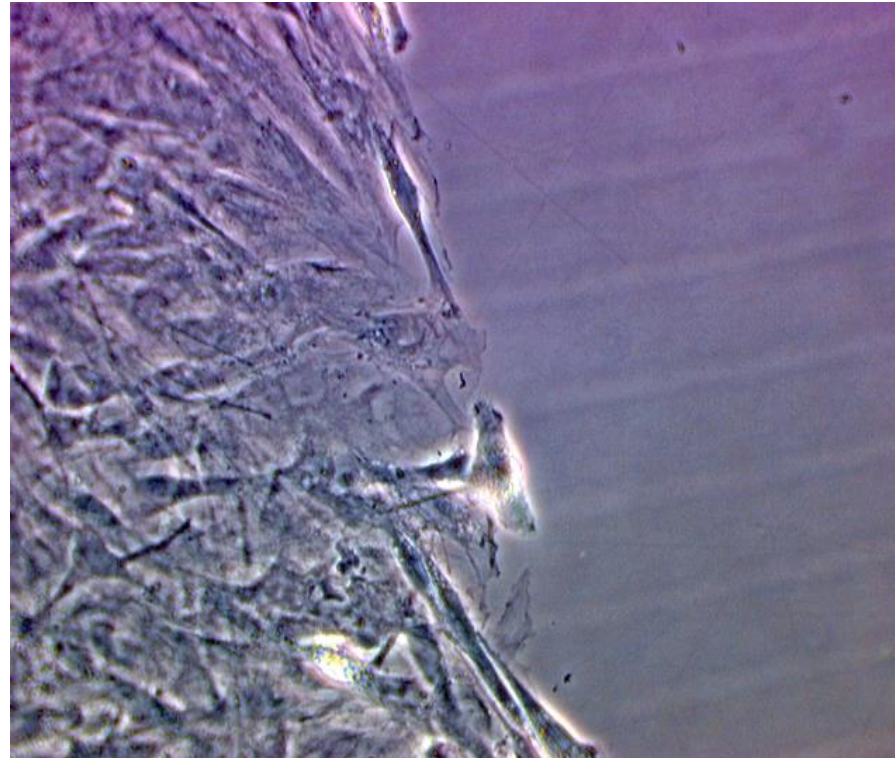
Επικάλυψη βιοϋλικών βασισμένη σε απορρυπαντικό



Αναστολή κυτταρικής προσκόλλησης

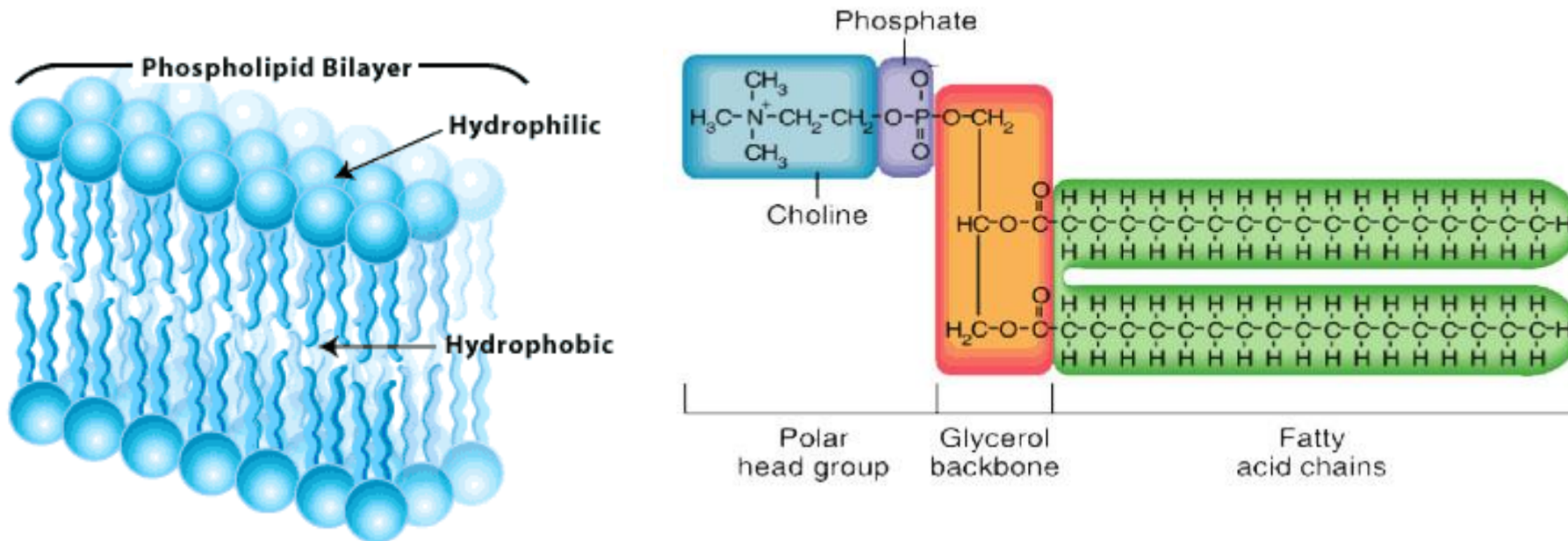


GFAP: Green

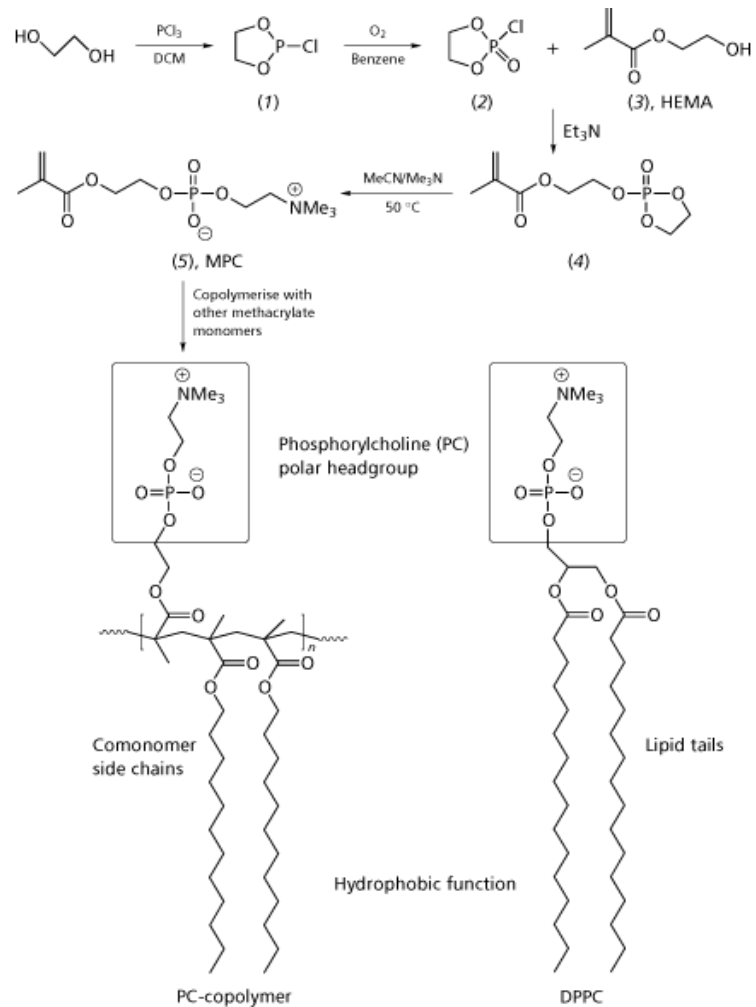


Light Micrograph

Φωσφολιπίδια

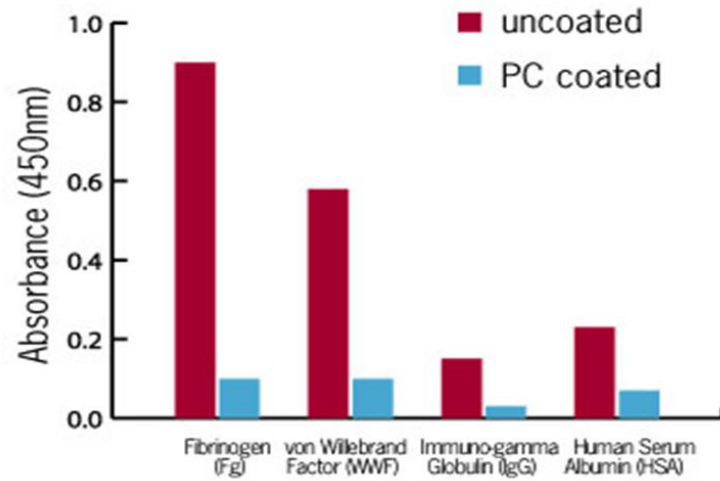


Φωσφοροχλωρινικά παράγωγα



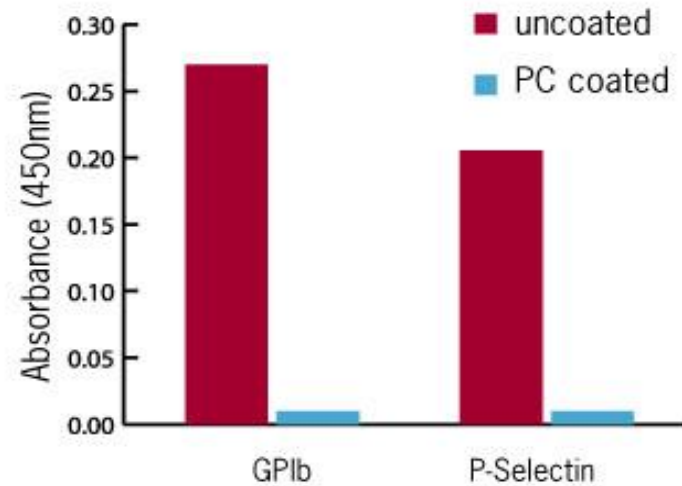
Protein Adhesion

Protein Adhesion *In Vitro*



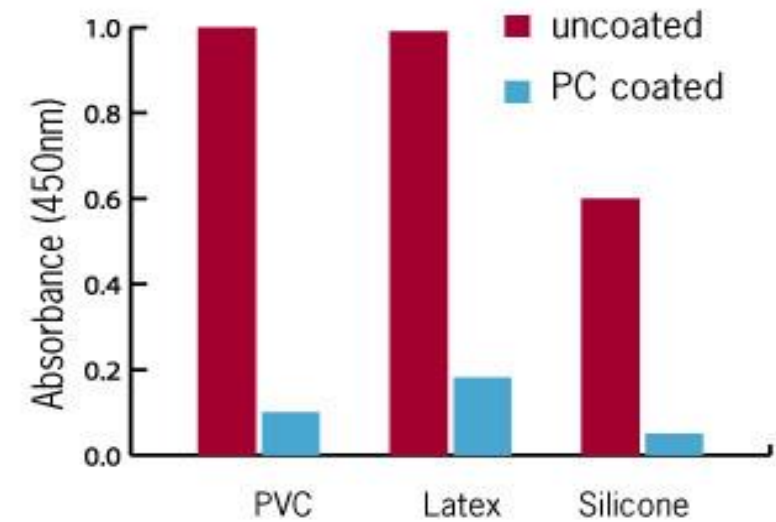
J Chem Edu 79, 321, 2002

Platelet Adhesion and Activation *In Vitro*



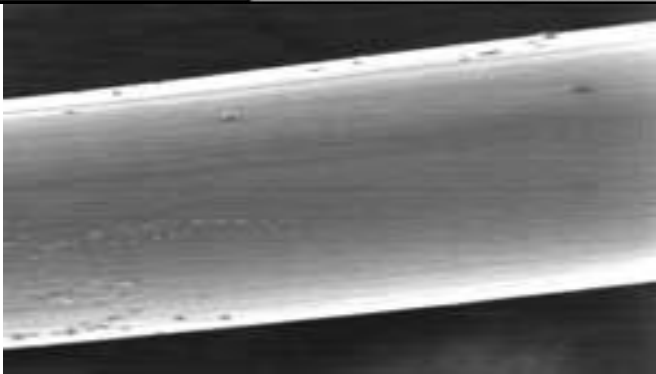
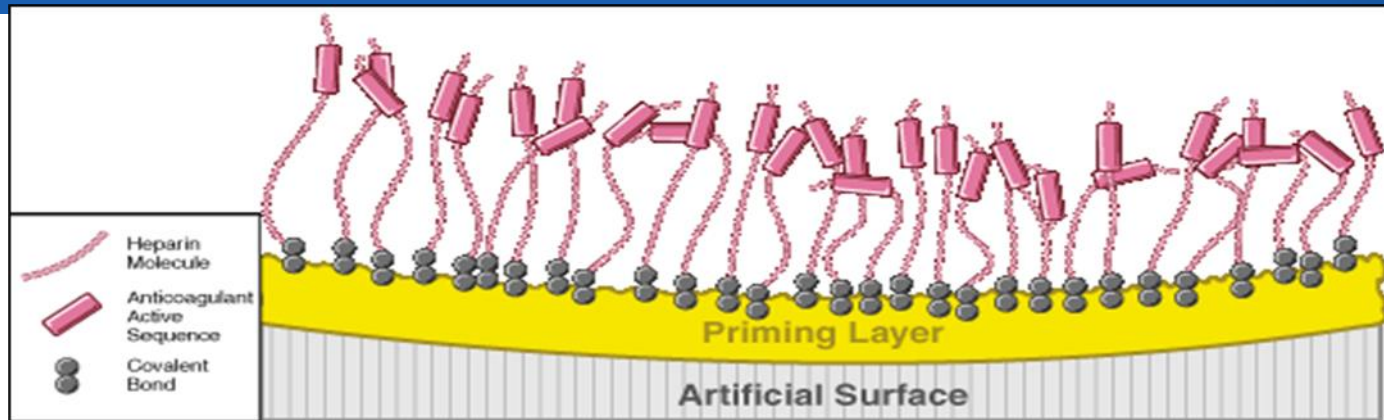
ASAIO 40, M853, 1994

Bacterial Adhesion *In Vitro*

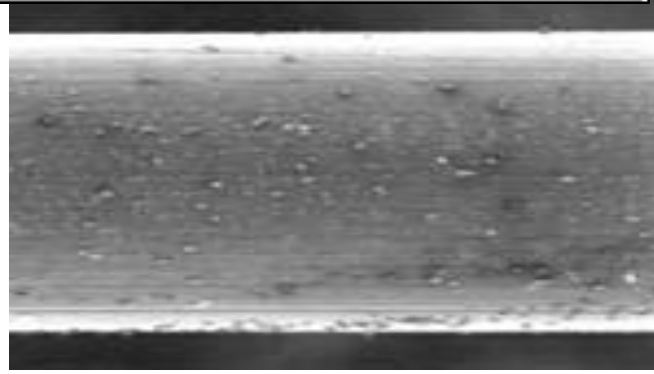


Biomaterials 22, 99, 2001

Ακίνητοποίηση με ομοιοπολικούς δεσμούς



Επικάλυψη ηπαρίνης μετά από έκθεση αίματος



Απαλοιφή της επικάλυψης μετά από έκθεση αίματος με μικροθρόμβους στην επιφάνεια

Νέες τεχνολογίες

- ▶ Επικαλύψεις για ενίσχυση των απεικονίσεων.
- ▶ Επικαλύψεις κυττάρων για κατασκευή τεχνητών ιστών.
- ▶ Επικαλύψεις για να ενισχυθεί η διαδικασία επούλωσης.
- ▶ Επικαλύψεις για χορήγηση φαρμάκων.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- ▶ J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
- ▶ B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
- ▶ Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
- ▶ Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
- ▶ Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
- ▶ www.bioscience.org
- ▶ www.mpkb.org
- ▶ www.healthtype.org
- ▶ http://www.oofool.com/Microbial_Dimension.htm
- ▶ www.pasteur.fr
- ▶ www.corbisimages.com
- ▶ www.valisafe.com
- ▶ en.citizendium.org
- ▶ uic.edu
- ▶ J Chem Edu 79 121, 2002