

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РЕЖИМОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ ОКИСЬЮ ЭТИЛЕНА НА СВОЙСТВА ГЛИКОЛИДЛАКТИДНЫХ НИТЕЙ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК 16.522.11.2006).

Исследованы режимы стерилизации окисью этилена полигликолидлактidных нитей; изучены физико-технические свойства нитей и сроки деградации стерилизованных нитей; подобраны параметры сушки полигликолидлактidных нитей после стерилизации с целью увеличения срока потери прочности и срока службы нитей как медицинских изделий.

Ключевые слова: биополимеры; полигликолидлактid; шовный материал; окись этилена; газовая стерилизация.

Стерилизацию медицинских изделий проводят различными способами с учетом материалов, из которых изделия изготовлены. Наиболее широкое применение получили стерилизация паром, окисью этилена, радиацией. Сополимеры гликолида и лактида являются гидролитически нестабильными. Наличие влаги и высокая температура уменьшают время хранения биополимеров и изделий из них [1]. Поэтому для стерилизации биodeградируемых полимеров используют γ -излучение и окись этилена. Радиационная стерилизация резко снижает сроки деградации и используется для изделий с коротким сроком рассасывания.

Обработка окисью этилена является экономически эффективным, низкотемпературным методом стерилизации [2]. Окись этилена является сильным алкилирующим агентом, который не требует метаболической активации, что приводит к денатурации белков. Кроме того, связываясь с сульфгидрильными, гидроксил-, амино- и карбоксильными группами клеток, препятствует нормальному клеточному метаболизму и способности к размножению микробов [3].

Однако для эффективного прохождения окиси этилена через упаковку и изделие необходимо поддерживать влажность в камере стерилизатора от 5 до 70%. Высокая влажность влияет на температуру стеклования и молекулярную массу полимера [4], что может изменить физико-механические свойства полигликолидлактidной нити. Таким образом, необходима сушка изделий после стерилизации окисью этилена.

Целью данной работы являлась оценка последствий после стерилизации окисью этилена в присутствии воды и последующей сушки на гидролитическую стабильность хирургических мононитей из сополимера гликолида и лактида.

Экспериментальная часть. Лабораторные полигликолидлактidные нити получены при одностадийной полимеризации и формовании в специально разработанном экструдере на базе HAAKE Process 11 из гликолида и dl-лактида (состава гликолид / лактид 95/5 мол. %) с добавлением в качестве катализатора октоата олова (II) 500 ppm. После ориентационного вытягивания нить имела метрический размер 4. Диаметр нити определяли электронным микрометром МКЦ-25 по ГОСТ Р 53005-2008 [Там же], за результат принимали среднее значение не менее 15 проб.

Стерилизацию полигликолидлактidных нитей проводили в газовом стерилизаторе / аэраторе Steri-Vac, модель 5XLPB производства компании 3М (США). Для

стерилизации нити упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет и размещали вертикально в решетчатых емкостях стерилизатора. Концентрация окиси этилена в камере составила 750 мг/л. Исследования проводили при температурных режимах стерилизации 37°C (время стерилизации 3 ч) и 55°C (время стерилизации 1 ч), влажности 70 и 30% соответственно. Окись этилена утилизировали с использованием абатора Дональдсона. Аэрацию проводили при температуре стерилизации не менее 8 ч.

Для определения эффективности стерилизации использовали индикатор биологический 1264 Attest и инкубатор Attest 119 производства компании 3М (США).

Определение нагрузки при разрыве в простом узле ($P_{уз}$, Н) и удлинение при разрыве в простом узле ($L_{уз}$, %) проводили с помощью испытательной разрывной машины Instron 3343 по ГОСТ 53005-2008. Также остаточную прочность (по величине нагрузки при разрыве в простом узле) определяли после хранения в модельной среде организма – фосфатном буферном растворе pH 7,4 при температуре 37°C для установления влияния влажности и температуры стерилизации на срок деградации нити.

Влажность нитей исследовали с помощью кулонометрического титратора Mettler Toledo C20D.

Ориентированные полимерные нити подвергали термическому анализу на DSC 204 F1 Phoenix® NETZSCH для определения температуры стеклования и плавления до стерилизации и после стерилизации. Исследования проводили в атмосфере аргона в запаянных алюминиевых тиглях. Масса исследуемых измельченных образцов составляла 7,5 мг. Температурная программа содержала следующие сегменты: 1) синтезированный образец нагревали со скоростью 10°C/мин до температуры на 10°C выше его температуры плавления; 2) образец выдерживали 10 мин при указанной температуре, чтобы исключить термическую предысторию получения полимера; 3) выполнялось охлаждение образца (10°C/мин) до комнатной температуры; 4) проводилось повторное нагревание полимера со скоростью 10°C/мин для определения термического поведения и температуры плавления исследуемого полимера.

Результаты и обсуждение. Стерилизация полигликолидлактidной нити проведена в различных режимах влажности и температуры. При этом исследованы влажность и физико-механические свойства нитей до и после стерилизации.

Разрывная нагрузка в простом узле нити до проведения процедуры стерилизации соответствует удлинению полигликолидлактidной мононити метрического размера 4 по ГОСТ 53005-2008. Из табл. 1 видно, что

при низкой концентрации влаги (30%) в стерилизаторе окись этилена не проникает внутрь упаковки и стерилизация происходит только на поверхности упаковки, нить нестерильна. При высокой влажности (70%) про-

исходит стерилизация нити, однако при температуре 55°C наблюдается ухудшение физико-механических свойств полигликолидлактидной нити в дальнейшем при испытаниях в буферных растворах (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

Физико-механические характеристики полигликолидлактидной нити при разных условиях стерилизации (влажность, температура)

№	Диаметр нити, мм	Условия стерилизации		Параметры нити			Примечание
		Влажность в камере, %	Температура в камере, °C	Влажность нити, %	Нагрузка при разрыве в узле $P_{уз}$, Н	Удлинение при разрыве в узле $L_{уз}$, %	
1	0,43 ± 0,03	—	—	1,05	44	25	Не проводилась процедура стерилизации
2	0,44 ± 0,02	70	55	1,35	43	24	Стерильно
4	0,46 ± 0,02	70	37	0,96	44	25	Стерильно
6	0,43 ± 0,02	30	55	Не измерялось			Нестерильно
9	0,42 ± 0,03	30	37				Нестерильно

Т а б л и ц а 2

Влияние режимов стерилизации на физико-механические характеристики нитей после экспозиции в фосфатном буфере

№	Время экспозиции в фосфатном буфере, сут	Температура стерилизации, °C	Нагрузка при разрыве в простом узле $P_{уз}$, Н	Остаточная прочность ($P_{уз} / P_{узо}$, %)
1	0	55	44	100,0
2		37	44	100,0
3		55	32	72,7
4	3	37	36	81,8
5		55	26	59,1
6		37	28	63,6
7	7	55	15	34,1
8		37	16	36,3
9		55	12	27,2
10	15	37	15	34,0

Исследованные образцы нитей сохраняют к 7-м сут экспозиции в фосфатном буфере только 59–63% прочности, к 15-м сут 37–34% прочности, что относит образец к нитям с коротким сроком рассасывания. При температуре стерилизации 55°C происходит более быстрая потеря прочности, чем при температуре стерилизации 37°C.

Проведено исследование влияния сушки на срок потери прочности нити. Сушка проводилась в аэраторе 8 ч

при температуре стерилизации, затем в сушильном шкафу при температуре 60°C в вакууме 50 мбар.

Из табл. 3 следует, что после аэрации требуется выдержать изделия при температуре 60°C не более 70 ч для установления постоянного значения влажности. Дальнейшая сушка не приводит к изменению параметров нити. Значения удлинения при разрыве в узле соответствуют нормам и характеризуют эластичность нити.

Т а б л и ц а 3

Влияние длительности сушки после стерилизации окисью этилена на физико-механические характеристики нитей.

Режим стерилизации: влажность 70%, температура 37°C

№	Диаметр нити, мм	Условия сушки		Физико-механические параметры нити		
		Время аэрации (37°C), ч	Время сушки в вакуумном шкафу (60°C), ч	Влажность нити, %	Нагрузка при разрыве в узле $P_{уз}$, Н	Удлинение при разрыве в узле $L_{уз}$, %
1	0,44 ± 0,02	8	0	0,96	44	25
2	0,45 ± 0,02	8	1	0,92	46	26
3	0,42 ± 0,04	8	2	0,84	47	24
4	0,43 ± 0,02	8	3	0,71	47	25
5	0,43 ± 0,03	8	4	0,65	48	26
6	0,42 ± 0,02	8	5	0,58	45	26
7	0,41 ± 0,03	8	6	0,48	47	23
8	0,41 ± 0,01	8	20	0,32	48	23
9	0,42 ± 0,02	8	40	0,23	46	25
10	0,44 ± 0,01	8	60	0,16	45	25
11	0,43 ± 0,02	8	70	0,05	46	23
12	0,42 ± 0,01	8	80	0,05	45	22

Проведенные исследования термических свойств полигликолидлактидной нити до и после стерилизации окисью этилена при 37°C с последующей аэрацией и сушкой показали, что изменение температуры стеклования полимера находится в пределах ошибки исследования (рис. 1, табл. 4), полимер не испытывает значительных структурных изменений. Нить после аэрации при 37°C в течение 8 ч и последующей сушки при 60°C 70 ч исследована на

сохранение остаточной прочности после экспозиции в фосфатном буферном растворе.

Дополнительная сушка после стерилизации приводит к увеличению остаточной прочности нити после 15 сут экспозиции в буфере с 34,0 до 40,9% (табл. 2, 5), что позволит сохранить прочность хирургического шва до регенерации сшиваемых тканей.

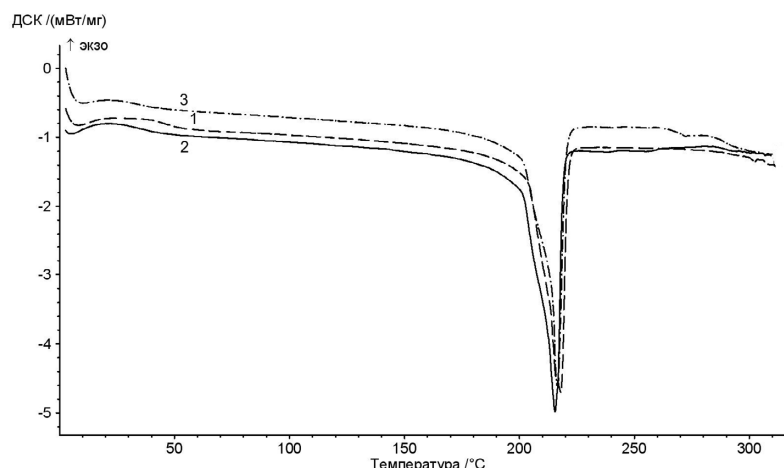


Рис. 1. ДСК-кривые полигликолидлактидных нитей до стерилизации (1) и после стерилизации (2) окисью этилена (влажность 70%, температура стерилизации 37°C), сушки после стерилизации (3) (аэрация 37°C 8 ч, сушка 60°C 70 ч)

Таблица 4

Влияние стерилизации и последующей сушки на температуру стеклования и плавления полимерных нитей

№ образца	Образец	Температура стеклования, T _г , °C	Температура плавления T _{пл} , °C		
			T _{пл. нач}	T _{пл. макс}	T _{пл. кон}
1	Нить до стерилизации	17	210	218	221
2	Нить после стерилизации	20	208	215	218
3	Нить после стерилизации и сушки (аэрация 37°C 8 ч, сушка 60°C 70 ч)	19	213	216	220

Таблица 5

Физико-механические характеристики стерилизованных и высушенных нитей после хранения в фосфатном буфере

№	Время экспозиции в фосфатном буфере, сут	Нагрузка при разрыве в простом узле P _{уз} , Н	Остаточная прочность (P _{уз} / P _{уз0} , %)
1	0	44	100
2	3	34	77,2
3	7	30	68,1
7	11	21	47,7
9	15	18	40,9

Стерилизация: влажность 70%, 37°C. Сушка: 60°C 70 ч.

Материалы из биodeградируемых полимеров все чаще используются в медицинской практике. Из полилактида, полигликолида и их сополимеров изготавливают хирургические нити [6, 7] и имплантаты [8, 9] стенты [10]. Данные изделия должны быть простерилизованы перед использованием. Исход стерилизации биополимеров трудно спрогнозировать. Полимер, используемый в данном исследовании, синтезирован из гликолида и dl-лактида в массовом соотношении 95/5. Большое содержание гликолида делает сополимер гидрофильным. Способность быстро связывать воду при стерилизации окисью этилена обеспечивает сополимеру непредсказуемый по времени гидролиз полимерной цепи на мономеры гликолид и лактид, а затем на гликолевую и молочную кислоты. Однако медицинские изделия должны быть стандартизированы по срокам рассасывания.

Результаты данного исследования показали, что после стерилизации во влажном воздухе до 70% необходима аэрация изделия для освобождения от окиси этилена и сушка в вакууме при 60°C не менее 70 ч. Сушка в таком режиме обеспечивает требование по содержанию влаги в упакованных биodeградируемых нитях не более 500 ppm. Такое содержание влаги обеспечивает

срок хранения нитей из сополимера гликолида и лактида до 3 лет.

Исследование деградации нити *in vitro* в фосфатном буфере моделирует поведение нити в живом организме. Результаты по тесту *in vitro* оптимальным режимом стерилизации и сушки доказывают соответствие физико-механических характеристик нитей нормативным документам [5, 11]. Сохранение после стерилизации и сушки показателей нагрузки при разрыве в узле обеспечивает прочность нити, а удлинения при разрыве в узле – эластичность нити при регенерации тканей в течение 15 и более суток.

Отработанный режим стерилизации и сушки не приводят к изменениям термических свойств полимера, что указывает на отсутствие глубоких структурных изменений и как следствие – физико-механических свойств полимера.

Таким образом, при проведении исследования режимов стерилизации полигликолидлактидной нити метрического размера 4 установлено, что оптимальными режимами стерилизации являются влажность 70% и температура стерилизации 37°C. После стерилизации требуется проведение аэрации в течение 8 ч при 37°C и дополнительная сушка нитей в течение 70 ч при 60°C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // *Biomaterials*. 2000. Vol. 21. P. 2335–2346.
2. Mendes G.C., Brandao T.R., Silva C.L. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review // *American Journal of Infection Control*. 2007. Vol. 35, № 9. P. 574–581.
3. Bommer J., Barth H.P., Wilhelms O.H., Schindele H., Ritz E. Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene oxide // *The Lancet*. 1985. V. 326, № 8469–8470. P. 1382–1385.
4. Choi Y., Kim S.Y., Moon M. et al. Poly(ethylene glycol)–poly(L-lactide) diblock copolymer prevents aggregation of poly(L-lactide) microspheres during ethylene oxide gas sterilization // *Biomaterials*. 2001. Vol. 22, № 9. P. 995–1004.
5. ГОСТ Р 53005-2008 Материалы хирургические шовные. Общие технические требования. Методы испытаний.
6. Kangas J., Paasimaa S., Makela P., Leppilahti J. et al. Comparison of strength properties of poly-L/D-lactide (PLDLA) 96/4 and polyglyconate (Maxon) sutures: in vitro, in the subcutis, and in the achilles tendon of rabbits // *J. Biomed. Mater. Res*. 2001. Vol. 58. P. 121–126.
7. Mack B.C., Wright K.W., Davis M.E. A biodegradable filament for controlled drug delivery // *Journal of Controlled Release*. 2009. Vol. 139, № 3. P. 205–211.
8. Roesler C.R.M., Salmoria G.V., Moréa A.D. et al. Torsion test method for mechanical characterization of PLDLA 70/30 ACL interference screws // *Polymer Testing*. 2014. Vol. 34. P. 34–41.
9. Ferdousa J., Kolachalama V.B., Shazly T. Impact of polymer structure and composition on fully resorbable endovascular scaffold performance // *Acta Biomaterialia*. 2013. Vol. 9, № 4. P. 6052–6060.
10. Busch R., Strohsbach A., Rethfeldt S. et al. New stent surface materials: The impact of polymer-dependent interactions of human endothelial cells, smooth muscle cells, and platelets // *Acta Biomaterialia*. 2014. Vol. 10, № 2. P. 688–700.
11. ГОСТ Р ИСО 13781-2011. Смолы и отформованные элементы на основе поли-L-лактида для хирургических имплантатов. Исследование деградации методом *in vitro*.

Статья представлена научной редакцией «Химия» 27 марта 2014 г.

A STUDY OF THE IMPACT OF ETHYLENE OXIDE STERILIZING MODES ON PROPERTIES OF GLYCOLACTIC SUTURES

Tomsk State University Journal. No. 382 (2014), 230–233. DOI: 10.17223/15617793/382/38

Nemoykina Anna L., Babkina Olga V., Alekseyenko Kira V., Vaytulevich Elena A. Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nemoykina@rambler.ru, ckp@mail.tsu.ru, chemist_84@mail.ru, xim@pisem.net

Keywords: biopolymers; polyglycolide lactid; suture material; ethylene oxide; gas sterilization.

Gas sterilization by ethylene oxide is widely used because of antibacterial, sporicidal, virucidal ethylene oxide properties. Gas sterilization method is an economic and low temperature method. It is used for surgical suture sterilization including surgical suture materials made of glycolic and lactic acid copolymers (polyglycolide lactide). Ethylene oxide sterilization procedure is to be conducted at a certain level of humidity that sometimes can reach 80%. During sterilization water vapor and gas mixture can impact the temperature of vitrifying and the molecular mass of a biopolymer. This can change the physical and mechanical properties of polyglycolactic suture. This impact must be taken into consideration when conducting ethylene oxide sterilization. Researches on the impacts are presented in this article. Laboratory-scale polyglycolide lactid sutures are obtained by one-step polymerization and extrusion process in a specially designed extruding press on the base of HAAKE Process 11 from glycolide and dl-lactide (glycolide/lactide 95/5 mole %) with addition of 500 ppm tin octoate (II). The metric size of the suture was four after orientation stretching. The sterilization procedure is conducted in gas sterilizer/oxygenator Steri-Vac, 5XLPB Model, 3M Company production (USA). Residual strength (by load rate at the basic knot rupture) is determined after storing in model internal environment – phosphate buffered solution, pH 7.4, at the temperature of 37°C – to find out the impact of humidity and sterilization temperature on suture degradation period. A complex of research methods such as DSC-analysis, titrating, knot breakage testing in a tester are used to characterize the parameters. During the research of sterilization modes of polyglycolide-lactide sutures of metric size four it was found that the optimal sterilization mode is conducted at ethylene oxide concentration of 750 mg/l, humidity of 70% and temperature of 37°C. After the sterilization procedure it is required to perform aeration during eight hours at 37°C and sutures are to dry for 70 hours at 60°C. The humidity content of the sutures has to be no higher than 500 ppm, which extends durability and work life of the sutures. Established sterilization and suture drying modes cannot change the structure and physical and mechanical properties of the polymer. Suture parameters meet the standards, which is very important for further suture utilizing as surgical suture materials.

REFERENCES

1. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 2000, vol. 21, pp. 2335–2346.
2. Bommer J., Barth H.P., Wilhelms O.H., Schindele H., Ritz E. Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene oxide. *The Lancet*, 1985, vol. 326, no. 8469–8470, pp. 1382–1385.
3. Mendes G.C., Brandao T. R., Silva C.L. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. *American Journal of Infection Control*, 2007, vol. 35, no. 9, pp. 574–581. doi:10.1016/j.ajic.2006.10.014
4. Choi Y., Kim S.Y., Moon M. et al. Poly(ethylene glycol)–poly(L-lactide) diblock copolymer prevents aggregation of poly(L-lactide) microspheres during ethylene oxide gas sterilization. *Biomaterials*, 2001, vol. 22, no. 9, pp. 995–1004.
5. GOST R 53005-2008. *Materialy khirurgicheskie shovnye. Obshchie tekhnicheskie trebovaniya. Metody ispytaniy* [State Standard 53005-2008. Surgical suture materials. General technical requirements. Test methods]. Moscow: Standartinform Publ., 2009. 19p.
6. Kangas J., Paasimaa S., Makela P., Leppilahti J. et al. Comparison of strength properties of poly-L/D-lactide (PLDLA) 96/4 and polyglyconate (Maxon) sutures: in vitro, in the subcutis, and in the achilles tendon of rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2001, vol. 58, pp. 121–126.
7. Mack B.C., Wright K.W., Davis M.E. A biodegradable filament for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 2009, vol. 139, no. 3, pp. 205–211. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.06.020.
8. Roesler C.R.M., Salmoria G.V., Moréa A.D. et al. Torsion test method for mechanical characterization of PLDLA 70/30 ACL interference screws. *Polymer Testing*, 2014, vol. 34, pp. 34–41. doi: 10.1016/j.polymertesting.2013.12.005
9. Ferdous J., Kolachalama V.B., Shazly T. Impact of polymer structure and composition on fully resorbable endovascular scaffold performance. *Acta Biomaterialia*, 2013, vol. 9, no. 4, pp. 6052–6060. doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.011
10. Busch R., Strohsbach A., Rethfeldt S. et al. New stent surface materials: The impact of polymer-dependent interactions of human endothelial cells, smooth muscle cells, and platelets. *Acta Biomaterialia*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 688–700. doi: 10.1016/j.actbio.2013.10.015
11. GOST R ISO 13781-2011. *Smoly i oformovannyye elementy na osnove poli-L-laktida dlya khirurgicheskikh implantatov. Issledovanie degradatsii metodom in vitro* [State Standard ISO 13781-2011. Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants. In vitro degradation testing]. Moscow, Standartinform Publ., 2011. 12 p.

Received: March 17, 2014