

STERILIZZAZIONE CON OSSIDO DI ETILENE

**CORSO DI IMPIANTI
DELL'INDUSTRIA
FARMACEUTICA**

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

GENERALITA'

LA STERILIZZAZIONE CON GAS E' UNA STERILIZZAZIONE CHIMICA PRATICATA DA CIRCA 50 ANNI. ESSA SI PUO' FAR DERIVARE DALLE TECNICHE DI FUMIGAZIONE CON AGENTI GASSOSI SVILUPPATE PER APPLICAZIONI AGRICOLE ED INDUSTRIALI NEGLI ANNI 1920-30.

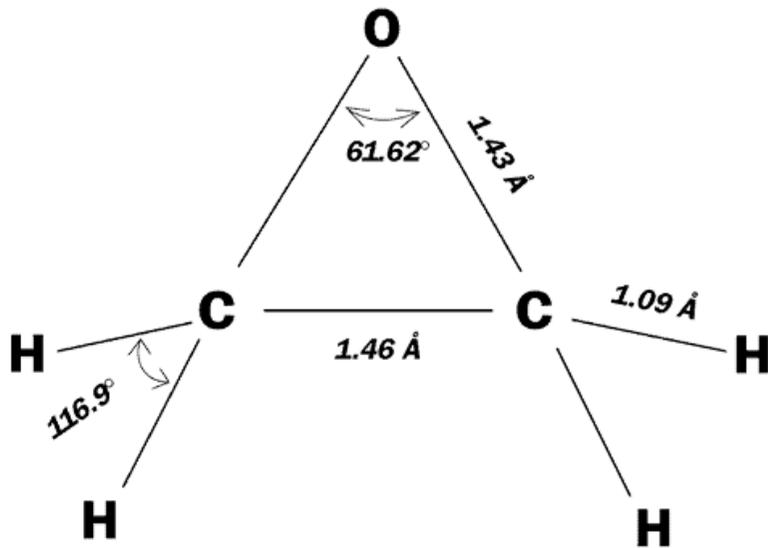
LA DIFFUSIONE DELLA TECNICA DI STERILIZZAZIONE CON GAS (FORMALDEIDE, OSSIDO DI ETILENE, β -PROPIOLATTONE) E' LEGATA AL FATTO CHE ESSA PERMETTE DI STERILIZZARE MATERIALI TERMOSENSIBILI.

GENERALITA'

LE PROPRIETA' BATTERICIDE DELL' OSSIDO DI ETILENE (EtO) SONO NOTE DA OLTRE 70 ANNI. LA SUA PRIMA APPLICAZIONE DOCUMENTATA COME GAS STERILIZZANTE RISALE ALLA FINE DEGLI ANNI '40.

INIZIALMENTE E' STATO UTILIZZATO COME DISINFESTANTE IN CAMPO ALIMENTARE. SUCCESSIVAMENTE IL SUO USO SI E' AMPIAMENTE DIFFUSO ED ESSO E' OGGI UTILIZZATO NELLA STERILIZZAZIONE DI MATERIALI DI INTERESSE FARMACEUTICO SENSIBILI AL CALORE E ALL'UMIDITA', COMPRESI MOLTI DISPOSITIVI MEDICO-CHIRURGICI.

CARATTERISTICHE CHIMICHE DELL'EtO



L'OSSIDO DI ETILENE (OSSIRANO, EPOSSIETANO) E' UN GAS INCOLORO CHE A BASSA TEMPERATURA CONDENSA A LIQUIDO INCOLORO (PUNTO DI EBOLLIZIONE A PRESSIONE ATMOSFERICA = 10.4°C). SI OTTIENE PER OSSIDAZIONE DI ETILENE IN ARIA O OSSIGENO IN PRESENZA DI UN CATALIZZATORE DI OSSIDO DI ARGENTO. E' MISCIBILE IN TUTTE LE PROPORZIONI CON ACQUA, ALCOOL, ETERE E CON LA MAGGIOR PARTE DEI SOLVENTI ORGANICI.

CARATTERISTICHE CHIMICHE DELL'EtO

UN' IMPORTANTE PROPRIETA' FISICA DELL'OSSIDO DI ETILENE, LEGATA ALLE RIDOTTE DIMENSIONI DELLA SUA MOLECOLA, E' IL SUO ELEVATISSIMO COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE IN MATERIALI COME CARTA, CARTONE E PLASTICA. QUESTO PERMETTE DI CONDURRE LA STERILIZZAZIONE CON EtO SULLE CONFEZIONI FINITE.

I VAPORI DI EtO POSSONO ESSERE INFIAMMABILI ED ESPLOSIVI SE MISCELATI CON ARIA IN PERCENTUALE SUPERIORE AL 2%. PER ELIMINARE L'INFIAMMABILITA' L'EtO COME MEZZO DI STERILIZZAZIONE VIENE SPESSO VENDUTO IN MISCELA CON GAS INERTI.

L'EtO E' GENERALMENTE NON CORROSIVO PER I METALLI E NON LASCIA NE' ODORI NE' SAPORI RESIDUI.

CARATTERISTICHE CHIMICHE DELL'EtO

**L'EtO E' UNA SOSTANZA ESTREMAMENTE REATTIVA,
UTILIZZATA COME INTERMEDIO PER LA PREPARAZIONE DEL
GLICOLE ETILENICO E DI UNA VASTA GAMMA DI PRODOTTI
ORGANICI :**

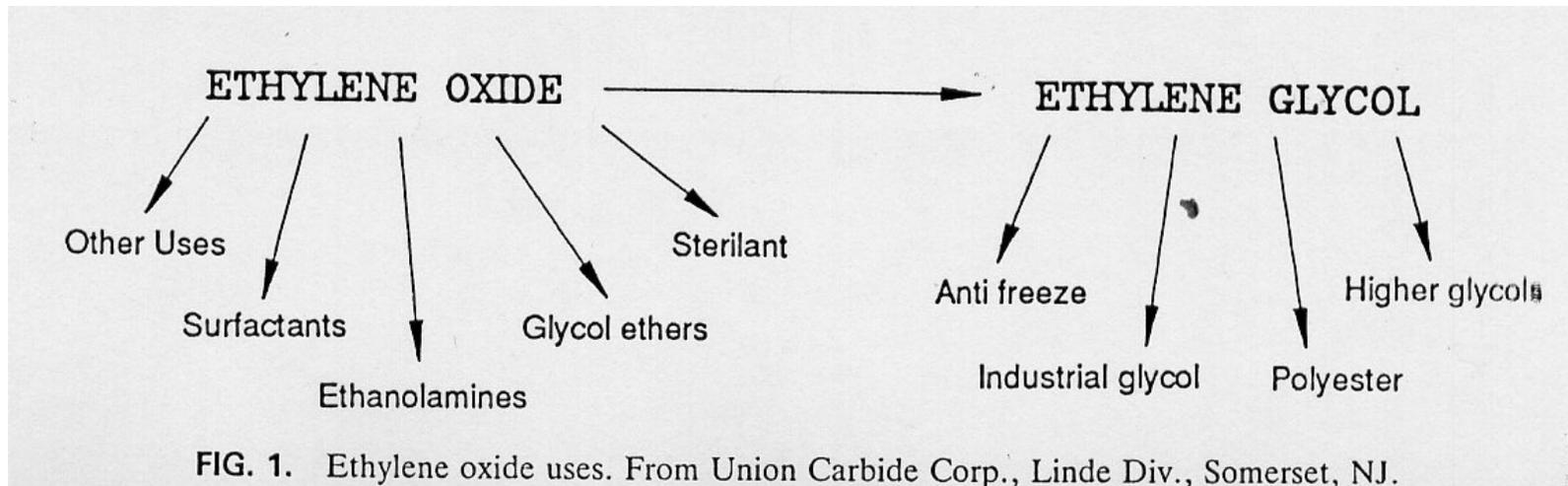
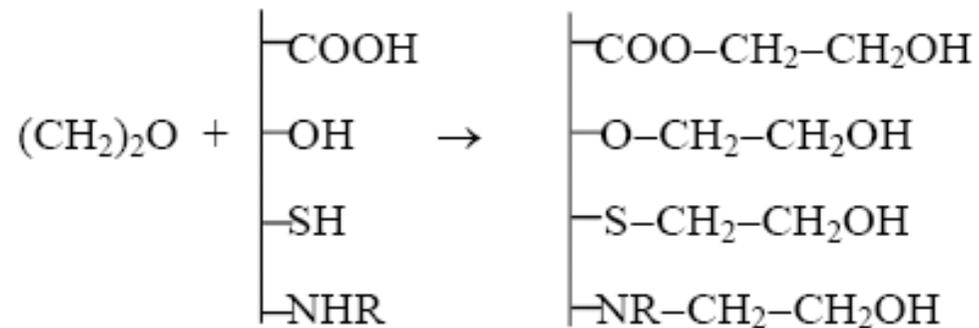


FIG. 1. Ethylene oxide uses. From Union Carbide Corp., Linde Div., Somerset, NJ.

CARATTERISTICHE CHIMICHE DELL'EtO

L'EtO REAGISCE CON COMPOSTI CHE HANNO ATOMI DI IDROGENO FACILMENTE ASPORTABILI (ES., ALCOLI, AMMINE, ACIDI CARBOSSILICI) INTRODUCENDO NELLA LORO MOLECOLA UN GRUPPO IDROSSIETILICO (-CH₂-CH₂-OH), CIOE' ALCHILANDOLI. QUESTA REAZIONE E' ALLA BASE DELL'AZIONE STERILIZZANTE DELL'EtO.



AZIONE DELL'EtO SUI MICROORGANISMI

**L'OSSIDO DI ETILENE POSSIEDE UN'ATTIVITA'
BIOCIDA AD AMPIO SPETTRO: BATTERI, FUNGHI E
VIRUS. LE SUE PROPRIETA' MICROBICIDE
DIPENDONO DALLA SUA CAPACITA' DI
ALCHILARE VARI GRUPPI FUNZIONALI
(SULFIDRILICI, AMMINICI, CARBOSSILICI, FENOLICI,
OSSIDRILICI), SOPRATTUTTO A LIVELLO DEGLI
ACIDI NUCLEICI.**

FATTORI CHE INFLUENZANO L'EFFETTO ANTIMICROBICO DELL'EtO

L'INATTIVAZIONE DEI MICROORGANISMI DA PARTE
DELL'EtO E' INFLUENZATA DA VARI FATTORI CHE
SONO:

- ✿ CONCENTRAZIONE DEL GAS**
- ✿ TEMPERATURA**
- ✿ UMIDITA' RELATIVA**
- ✿ TEMPO DI ESPOSIZIONE**

CONCENTRAZIONE DELL'OSSIDO DI ETILENE

L'AZIONE ANTIMICROBICA E' **DOSE-DIPENDENTE**. SE SI TENGONO FISSI I VALORI DI TEMPERATURA ED UMIDITA' RELATIVA, AUMENTANDO LA CONCENTRAZIONE DEL GAS IL TASSO DI INATTIVAZIONE DEI MICROORGANISMI AUMENTA E QUINDI DIMINUISCE IL TEMPO DI INATTIVAZIONE, FINO AD ARRIVARE AD UN PLATEAU DI CONCENTRAZIONE. ULTERIORI INCREMENTI NELLA CONCENTRAZIONE DEL GAS RIDUCONO IL TASSO DI INATTIVAZIONE.

TABLE 2 Plateau Concentrations in EtO Sterilizations

Temperature		Relative Humidity, %	Approximate Plateau Concentration, mg/L
°C	°F		
25	77	30-50	900
30	80	30-50	800
35	95	30-50	700
40	104	30-50	550
54	129	30-50	500

EFFETTO DELL'UMIDITA' RELATIVA

PER POTER ESERCITARE IL SUO EFFETTO STERILIZZANTE L'EtO HA BISOGNO DI UMIDITA'. IL VALORE OTTIMALE DI UMIDITA' RELATIVA (RH) RICHIESTO NEL SITO DI STERILIZZAZIONE E' 35%, PERO' NELLA PRATICA COMUNE I VALORI DI RH NELLE AUTOCLAVI SONO UN PO' PIU' ALTI, 40-60%.

LE RAGIONI DELLA ESIGENZA DI UMIDITA' PER UNA BUONA STERILIZZAZIONE CON EtO SONO DIVERSE.

LA PRIMA E' CHE L'ACQUA E' UN REATTIVO CHE PARTECIPA ALLE REAZIONI DI ALCHILAZIONE DELL'EtO, POICHE' NE APRE L'ANELLO EPOSSIDICO.

LA SECONDA E' CHE L'UMIDITA' FAVORISCE LA PERMEAZIONE DELL'EtO ATTRAVERSO MEMBRANE O FILM POLARI, AD ESEMPIO DI NYLON O CELLOPHANE. D'ALTRA PARTE, L'EtO FAVORISCE LA PERMEAZIONE DELL'ACQUA ATTRAVERSO FILM DI POLIMERI APOLARI, ES. IL POLIETILENE.

EFFETTO DELLA TEMPERATURA

**LA TEMPERATURA ESERCITA UN NOTEVOLE
INFLUSSO SULLA EFFICACIA STERILIZZANTE
DELL'EtO; PER OGNI INCREMENTO DI 10°C NELLA
TEMPERATURA IL TEMPO DI RIDUZIONE
DECIMALE DIMINUISCE DI CIRCA 3 VOLTE.**

APPLICAZIONI DELL'OSSIDO DI ETILENE

**L'OSSIDO DI ETILENE VIENE UTILIZZATO PER
STERILIZZARE:**

- ❑ POLVERI ANIDRE AD USO FARMACEUTICO**
- ❑ STRUMENTI CHIRURGICI**
- ❑ APPARECCHIATURE MEDICHE DIAGNOSTICHE**
- ❑ MATERIALE MEDICO MONOUSO**
- ❑ LENTI INTRAOCULARI, VALVOLE CARDIACHE,
IMPIANTI**

**NON POSSONO ESSERE STERILIZZATE CON OSSIDO DI
ETILENE LE SOLUZIONI ACQUOSE**

VANTAGGI E SVANTAGGI DELL'OSSIDO DI ETILENE

VANTAGGI

- ❖ BUONA EFFICACIA
STERILIZZANTE**
- ❖ ALTO POTERE DI
PENETRAZIONE
ATTRAVERSO VARI
MATERIALI DI
CONFEZIONAMENTO**

SVANTAGGI

- ❖ GAS ESPLOSIVO IN
MISCELA CON ARIA**
- ❖ VESCICANTE ED
IRRITANTE; CANCEROGENO**
- ❖ TEMPI DI
STERILIZZAZIONE
PIUTTOSTO LUNGHI**
- ❖ POSSIBILITA' DI
PERMANENZA DI RESIDUI DI
EtO NEI MATERIALI
STERILIZZATI**
- ❖ NUMEROSE VARIABILI**

MISCELE DI EtO IN COMMERCIO

**L'OSSIDO DI ETILENE SI TROVA IN COMMERCIO NELLE
SEGUENTI FORME:**

- ❖ OSSIDO DI ETILENE ALLO STATO PURO**
- ❖ MISCELA A BASSA PRESSIONE FORMATA DA 12% IN
PESO DI EtO E 88% IN PESO DI FREON 12
(DICLORODIFLUOROMETANO). E' CARATTERIZZATA
DALLA PIU' ALTA PERCENTUALE DI EtO E DALL'ASSENZA
DI RISCHIO DI ESPLOSIONE.**

MISCELE DI EtO IN COMMERCIO

❖ MISCELA FORMATA DAL 10% IN VOLUME DI EtO E 90% IN VOLUME DI ANIDRIDE CARBONICA. ANCHE IN QUESTA MISCELA L'EtO NON E' INFIAMMABILE. QUESTA MISCELA RICHIEDE ALCUNE PRECAUZIONI: LA CO₂ AL 90% CREA NELLO STERILIZZATORE UN AMBIENTE ACIDO, CON MAGGIORI PROBABILITA' DI CORROSIONE E DI FORMAZIONE DI POLIMERI DI EtO. INOLTRE, LE DUE SOSTANZE TENDONO A SEPARARSI ALL'ATTO DEL PRELIEVO E LA MISCELA PUO' DIVENTARE INFIAMMABILE.

❖ UN'ALTRA MISCELA, FORMATA DA EtO E HCFC (IDROCLOROFLUOROCARBURO), E' STATA DI RECENTE PROPOSTA IN ALTERNATIVA ALLA MISCELA EtO/FREON 12, NELL'INTENTO DI UNIFORMARSI AI PROTOCOLLI INTERNAZIONALI CHE TENDONO ALLA ELIMINAZIONE DEI CLOROFLUOROCARBURI (CFC), RITENUTI RESPONSABILI DELLA DISTRUZIONE DELLA FASCIA DELL'OZONO E DELL'EFFETTO SERRA.

AUTOCLAVI AD EtO

TUTTI GLI IMPIANTI DI STERILIZZAZIONE AD OSSIDO DI ETILENE SONO UNA STRUTTURA CHE E' RIMASTA PRESSOCHE' IMMUTATA DAGLI ANNI '40 NEI SUOI COSTITUENTI FONDAMENTALI CHE SONO:

- ✦ UNA CAMERA DI STERILIZZAZIONE DI ACCIAIO INOX A CHIUSURA ERMETICA A PROVA DI ESPLOSIONE, EVENTUALMENTE INCAMICIATA PER LA TERMOSTATAZIONE CON ACQUA CALDA (CAPACITA' 100-300 LITRI)**
- ✦ UN SISTEMA DI ASPIRAZIONE PER L'EVACUAZIONE DELLA CAMERA**
- ✦ UN SISTEMA DI RISCALDAMENTO**
- ✦ UNA FONTE DI VAPORE ACQUEO PER GARANTIRE IL GIUSTO GRADO DI UMIDITA'**
- ✦ UN SISTEMA PER VOLATILIZZARE ALL'INTERNO DELLA CAMERA L'EtO**
- ✦ UN SISTEMA DI CONTROLLO CONTINUO DI TUTTI I PARAMETRI DI STERILIZZAZIONE**

AUTOCLAVI AD EtO



ESEMPI DI AUTOCLAVI AD EtO

CICLO DI STERILIZZAZIONE CON EtO

**GLI STADI FONDAMENTALI DI UN CICLO DI STERILIZZAZIONE
CON OSSIDO DI ETILENE SONO ANCORA GLI STESSI
PROPOSTI NEI PRIMI ANNI '60 DA McDONALD:**

- 1. ELIMINAZIONE DELL'ARIA MEDIANTE IL VUOTO**
- 2. UMIDIFICAZIONE FINO AL VALORE DI UMIDITA' RELATIVA
DESIDERATO E PRECONDIZIONAMENTO DEL CARICO
MEDIANTE VAPORE**
- 3. INGRESSO DEL GAS STERILIZZANTE (DA BOMBOLE
ESTERNE PRESSURIZZATE O MEDIANTE ROTTURA DI
CARTUCCE A CARICA SINGOLA). L'AGGIUNTA NON DEVE
FAR VARIARE LA TEMPERATURA. SI DEVE RAGGIUNGERE
IL VALORE DI PRESSIONE CHE CORRISPONDE ALLA
CONCENTRAZIONE DI EtO DESIDERATA.**

CICLO DI STERILIZZAZIONE CON EtO

4. ESPOSIZIONE AL GAS PER IL TEMPO PRESTABILITO. IL TEMPO PUO' ESSERE MOLTO VARIABILE – DA QUALCHE DECINA DI MINUTI AD ALCUNE ORE – A SECONDA DELLE CONDIIIONI IMPIEGATE

5. EVACUAZIONE DEL GAS

6. CICLI FINALI DI VUOTO ALTERNATI AD INGRESSO DI ARIA STERILE E APERTURA DEL SISTEMA

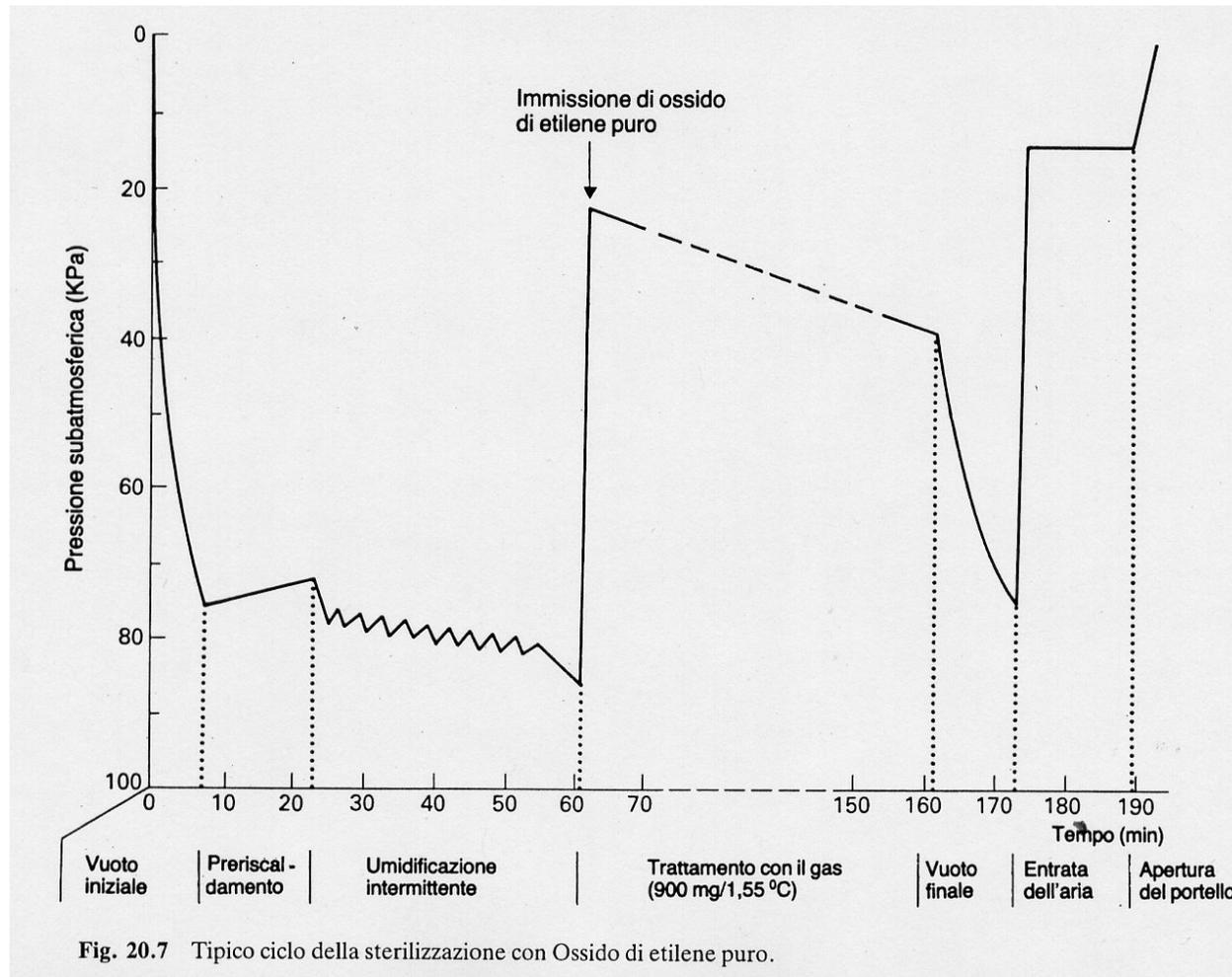
CICLO DI STERILIZZAZIONE CON EtO

- **IL MATERIALE DEVE ESSERE DISPOSTO NELLA CAMERA DI STERILIZZAZIONE IN MODO TALE CHE TUTTO SIA FACILMENTE PERMEATO DA VAPORE E GAS.**
- **DOPO CHE IL PRODOTTO E' STATO CARICATO E SCALDATO A 50-60°C, VIENE FATTO IL VUOTO PARZIALE PER ELIMINARE L'ARIA**
 - **IL VAPORE VIENE INIETTATO NELLA CAMERA DI STERILIZZAZIONE IN MODO DA RAGGIUNGERE UNA RH DEL 40-60%**
- **IL GAS STERILIZZANTE VIENE INTRODOTTO NELLA CAMERA DI STERILIZZAZIONE, RAGGIUNGENDO PRESSIONI DI ESERCIZIO CHE VANNO DA CIRCA 48 kPa (INFERIORE A QUELLA ATMOSFERICA, PER EVITARE LA DIFFUSIONE ALL'ESTERNO) CON L'EtO 100% A 227,5 kPa CON LA MISCELA 10% EtO/90% CO₂.**

CICLO DI STERILIZZAZIONE CON EtO

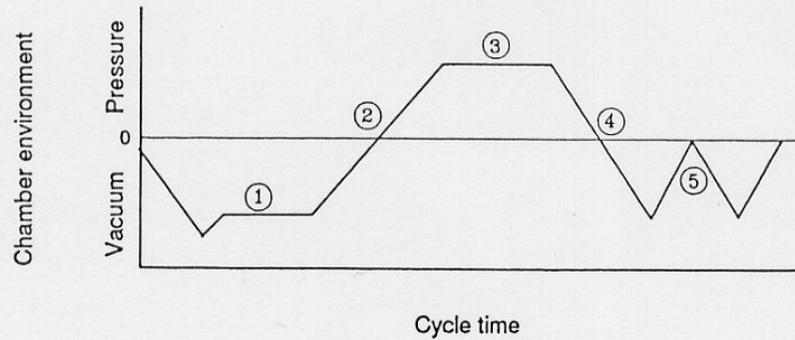
- **DOPO IL TEMPO DI STERILIZZAZIONE RICHIESTO, IL GAS STERILIZZANTE VIENE EVACUATO FACENDO IL VUOTO.**
- **SE E' STATA USATA UNA MISCELA NON INFIAMMABILE SI ROMPE IL VUOTO E SI RIPORTA LA PRESSIONE AL VALORE ATMOSFERICO IMMETTENDO ARIA STERILE NELLA CAMERA; IN CASO CONTRARIO, SI USANO AZOTO O ANIDRIDE CARBONICA.**
- **INFINE, IL MATERIALE STERILIZZATO VIENE RIMOSSO DALL'AUTOCLAVE E LASCIATO IN AMBIENTI AD ELEVATA TEMPERATURA E CON UN BUON RICAMBIO D'ARIA PER PERMETTERE ALLE TRACCE DI EtO CONTENUTE NELLE CONFEZIONI DI ALLONTANARSI.**

SCHEMI DI CICLI DI STERILIZZAZIONE CON EtO



SCHEMI DI CICLI DI STERILIZZAZIONE CON EtO

A. 12/88 (W/W)% ETO/Dichlorodifluoromethane



**1=PRECONDIZIONAMENTO
ED UMIDIFICAZIONE**

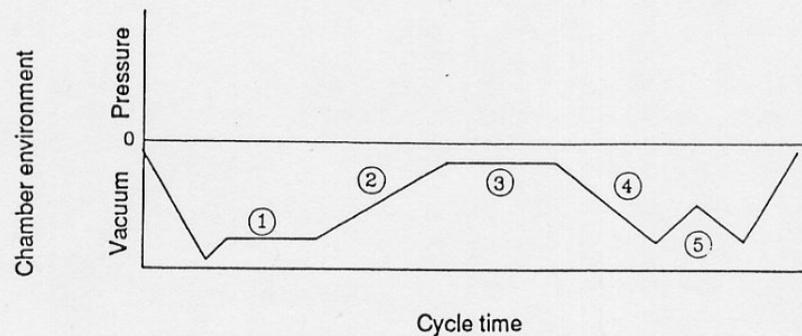
2=INGRESSO DEL GAS

3=TEMPO DI ESPOSIZIONE

4=EVACUAZIONE

**5=INGRESSO DI ARIA O GAS
INERTE**

B. 100% ETO



EtO RESIDUO DOPO STERILIZZAZIONE

**QUANDO IL CICLO DI STERILIZZAZIONE E' COMPLETATO, L'EtO
ALL'INTERNO DELL'AUTOCLAVE SI TROVA IN 4 AREE (O
FORME) DIVERSE:**

- ❑ SPAZIO DI TESTA, CIOE' NELLO SPAZIO VUOTO CHE
CIRCONDA IL CARICO**
- ❑ CONFEZIONI, CIOE' GLI SPAZI VUOTI DENTRO IL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**
- ❑ EtO ASSORBITO, SOLUBILIZZATO NELL'UMIDITA'
CONDENSATA SUL PRODOTTO E SUI MATERIALI DI
CONFEZIONAMENTO**
- ❑ EtO ADSORBITO, DIRETTAMENTE LEGATO AL PRODOTTO CON
LEGAMI PIU' O MENO FORTI**

**L'ELIMINAZIONE DELL'EtO RICHIEDE CONDIZIONI TANTO PIU'
DRASTICHE QUANTO PIU' ESSO E' FORTEMENTE LEGATO.**

RESIDUI DI EtO NEI PRODOTTI STERILIZZATI

**I MATERIALI STERILIZZATI CON EtO POSSONO CONTENERE
RESIDUI DI QUESTO GAS O SUOI DERIVATI (CLORIDRINA
ETILENICA, GLICOLE ETILENICO)**

**LA QUANTITA' DEI RESIDUI DIPENDE IN PARTE DAL
PRODOTTO (GEOMETRIA E SPESSORE, TIPO DI
CONFEZIONAMENTO, MATERIALE) IN PARTE DAI
PARAMETRI DEL CICLO DI STERILIZZAZIONE (VELOCITA'
AERAZIONE, VELOCITA' RICAMBIO ARIA, ECC.)**

**LE ANALISI DEI RESIDUI SI FANNO ESTRAENDO CON VARI
SOLVENTI I MATERIALI STERILIZZATI ED ANALIZZANDO LE
SOLUZIONI IN GAS-CROMATOLOGRAFIA.**

RISCHI PER LA SALUTE UMANA E PER L'AMBIENTE

L'OSSIDO DI ETILENE E' MUTAGENO E CANCEROGENO PER GLI ANIMALI E SI SOSPETTA CHE LO SIA ANCHE PER L'UOMO.

LE AUTORITA' HANNO STABILITO CHE LA QUANTITA' AMMESSA IN UN POSTO DI LAVORO E' 1 ppm.

SONO PERCIO' RICHIESTI DEI SISTEMI CHE RIDUCANO LE EMISSIONI DI EtO NELL'AMBIENTE DAGLI STERILIZZATORI:

- **IDROLISI ACIDA ("ACID SCRUBBER") A GLICOLE ETILENICO**
- **INCINERAZIONE**

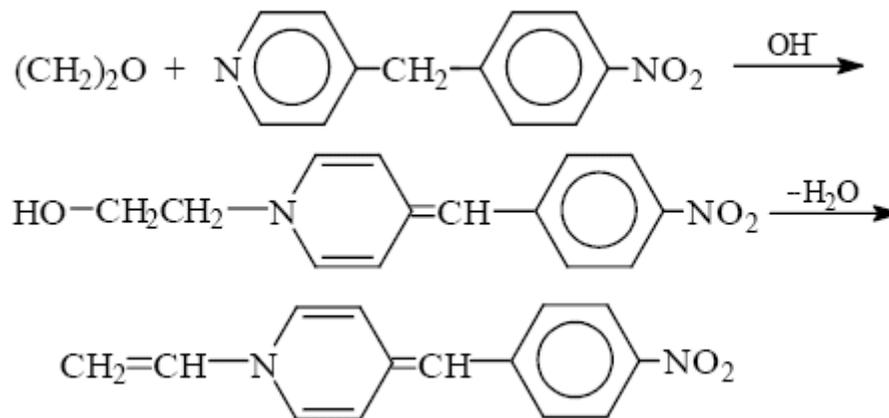
INOLTRE SONO NECESSARI SISTEMI DI MONITORAGGIO SIA PERSONALE (INDOSSATI DAGLI OPERATORI) CHE AMBIENTALE (COLLOCATI IN VARIE AREE DEGLI AMBIENTI DI LAVORO)

INDICATORI CHIMICI NELLA STERILIZZAZIONE CON EtO

GLI INDICATORI CHIMICI SONO SOSTANZE IN GRADO DI REAGIRE CON L'EtO SEGNALANDONE LA PRESENZA. ALCUNI INDICATORI CHIMICI SFRUTTANO IL FATTO CHE L'ANELLO DELL'OSSIDO DI ETILENE SI APRE FORMANDO GLICOLE ETILENICO O CLORIDRINA ETILENICA:



AGGIUNGENDO ALLA MISCELA DI REAZIONE HCl E TITOLANDO ALLA FINE L'ACIDO RESIDUO SI SA QUANTO EtO ERA PRESENTE DURANTE LA STERILIZZAZIONE.



UN ALTRO MODO PER
EVIDENZIARE L'EtO IN
ADEGUATE
CONCENTRAZIONI E'
SFRUTTARE LA FORMAZIONE
DI UN COMPLESSO AZZURRO
CON LA 4-(p-
NITROBENZIL)PIRIDINA.

INDICATORI BIOLOGICI NELLA STERILIZZAZIONE CON EtO

**L'OSSIDO DI ETILENE PUO' ESSERE UTILIZZATO
PER OTTENERE LA STERILITA' SECONDO IL
METODO *OVERKILL* OPPURE SECONDO IL
METODO DEL *BIOBURDEN*.**

**L'INDICATORE BIOLOGICO UTILIZZATO NEI
PROCESSI DI STERILIZZAZIONE CON EtO SONO
LE SPORE DI BACILLUS SUBTILIS var. NIGER**