

Szilikonelasztomerek az egészségügyben

Tárgyszavak: szabvány; minősítés; implantátum; anyagkiválasztás; HCR; LSR; gyártók; beszállítók; árak.

Elasztomerek az orvostechikában

Elasztomereket az egészségügy sok területén használnak az orvosi készülékgyártástól a gyógyszeriparon keresztül az implantátumokig. A felhasznált polimerek között vannak szervesek és szervetlenek, az utóbbiak közé szokták sorolni a szilikonkaucsukokat (bár ezek szervetlen főláncára szerves csoportok kapcsolódnak). A szerves elasztomereket évtizedek óta használják, de bizonyos latexallergiák és lágyítóvándorlások miatt ezeket egyre szigorúbb ellenőrzésnek vetik alá. *A szilikonelasztomerek alacsony felületi energiájuk, hidrofobicitásuk, kémiai és fizikai stabilitásuk révén sokféle célra alkalmasak, bizonyos szempontból ideálisan biokompatibilis (az emberi szövetekkel összeférhető) anyagok. Ennek a „jó hírnévnek” nem használtak az USA-ban a szilikon mellnagyobbító betétekkel kapcsolatban indított perek, de miközben a pereskedés folyik, másutt világszerte tovább használják az anyagot ugyanilyen célra. Az USA-ban is változatlanul alkalmazzák – bizonyos korlátozással. Az eddigi vizsgálatok nem igazolták, hogy a panaszokat okozó tüneteket a szilikon okozta volna.*

Kifejlesztettek új hibrid típusokat is: katéterekhez pl. kínálnak latex, szilikonnal imegnált latex, szilikonnal bevont latex és szilikon-szilikon kompozíciókat. A szilikonelasztomereket az USA-ban a következő osztályokba sorolják: ipari, élelmiszeripari, USP (USA Gyógyszerkönyv) VI. osztály és orvosi típusok. A következőkben az utóbbi két típusról adunk áttekintést.

Minősítés és gyógyszerkönyvi előírások

A szilikongumik minősítéséhez alkalmazott szabványokat és előírásokat (a teljesség igénye nélkül) az *1. táblázat* foglalja össze. Mindegyik más kiválasztási szempontra koncentrál, pl. szennyeződések, kioldható vagy illékony anyagok, nehézfémek jelenléte; vegyszerállóság, biokompatibilitás stb. Azt a felhasználónak kell eldöntenie, hogy az ő esetében melyik szabvány alkalmazása szükséges. Az *USP 88.* monográfiája élő szervezetben – *in vivo* – vég-

zett vizsgálatok alapján sorolja hat osztályba a polimereket, és meghatározott extraktumokat ill. beadási módokat ír elő. Az *USP VI. osztályba sorolást széles körben használják, de sokan ezt csak minimális követelménynek tekintik. A biokompatibilitás szempontjából az ISO 10993-1 szabványt tekintik mérvadónak, amelyet az orvosi eszközökben és a fogászatban használt anyagokra dolgoztak ki.* Itt három kategória van: felületi, külső és belső érintkezésre (beültetésre) alkalmas típus. Figyelembe veszik az érintkezés időtartamát is: rövid (<24 h), tartós (24–29 nap) és hosszú idejű (30 napnál több). Ez további válogatást tesz lehetővé a VI. osztályba tartozó elasztomerek között. Az ide sorolt elasztomerekből készülhetnek tartósan alkalmazott felületi eszközök, ha kielégítik a citotoxicitásra, érzékenyítésre és irritációra vonatkozó követelményeket. A belső alkalmazásra szánt elasztomereken további vizsgálatokra is szükség van (hemolízis, mutagenitás). A **Dow** cég elasztomereit még az *Európai Gyógyszerkönyv (Ph.Eur, EP) 3.1.9. pontjában* leírt szilikonspecifikus vizsgálatnak is alávetik (hexánban kioldható és illékony anyagok). Egyes alkalmazásokban más vizsgálatokra is szükség lehet, és a vevőnek együtt kell működni az anyagszállítóval, hogy megkeressék a megoldást olyan igények kielégítésére, amelyet a standard típusok nem tudnak teljesíteni.

1. táblázat

Az orvosi területen alkalmazott elasztomerek minősítésére használt néhány főbb szabvány és előírás

A szabvány/előírás jele	A szabvány/előírás tárgya
USP 27	Biológiai reaktivitás <i>in vivo</i> vizsgálata, Műanyagok osztályozása, V. és VI. osztály (US Gyógyszerkönyv 27. kötet, 88. monográfia)
ISO 10993	Orvosi eszközök biológiai értékelése. 1. rész: A vizsgálatok kiválasztása
Európai Gyógyszerkönyv 3.1.9. pont	Szilikonelasztomerekből készített tartályok és csövek
FDA G95-1 memorandum	Orvosi eszközök biokompatibilitásának és toxikológiai tulajdonságainak vizsgálata
ASTM F748-98:	Anyagok és eszközök általános biológiai vizsgálati módszereinek kiválasztása
FDA 1 CFR 177.2600:	Ismételt felhasználásra szánt gumieszközök
93/42/EEC	Orvosi eszközökre vonatkozó direktíva
ISO 14949	Sebészeti implantátumok. – Kétkomponensű, addíciósan térhálósodó szilikonelasztomerek

Anyag kiválasztás

Az anyagfajta kiválasztása után választani kell a konkrét elasztomertípusok közül. *Első közelítésben az anyag Shore A keménységét veszik figyelembe, amely számos más tulajdonsággal is összefügg.* A szilikongumik keménysége 15 és 80 Shore A között van, de ez nem csak a „keménységet” jelenti, hanem a rugalmasságot és merevséget is. Ugyanolyan falvastagságú extrudált cső Shore A 80-as anyagból jóval merevebb lesz, mint 15-ösből. A választást mindig az adott alkalmazás szabja meg – a katétereknél pl. a rugalmasság alapvető szempont. Folyadéktoábbításakor a nyomással szembeni repedési szilárdság és a kihajlással szembeni ellenállás döntő fontosságú, amit ugyancsak a keménység határoz meg. Más jellemzők – pl. a szakítószilárdság, a szakadási nyúlás vagy a tépőszilárdság – ugyancsak összefüggésben vannak a keménységgel. A standard szilikongumik (ha nem módosították őket) szakítószilárdsága és tépőszilárdsága nő a keménységgel (legalábbis egy optimum eléréséig), míg a lágyabb anyagok szakadási nyúlása általában nagyobb. A szilikongumik típusbesorolása cégenként eltérő: a **Dow** a *HCR* (high consistency rubber, nagy sűrűségű gumi) és az *LSR* (liquid silicone rubber, folyékony szilikongumi) besorolást használja.

A HCR gumik nagy viszkozitású, nem folyó anyagok, amelyeket tömbben szállítanak, rendszerint műanyag fóliába csomagolva. A térhálósításhoz kétféle módszer áll rendelkezésre: a peroxidos és a platinakatalizátoros (addíciós). A peroxidos térhálósítás alkalmazásakor az alapgumit katalizátor nélkül szállítják. A felhasználó 1 %(m/m) körüli peroxidot kever a rendszerhez, amely szabadgyökös térhálósodást indít el. Extrúzióhoz 2,4-diklór-benzoil peroxidot, sajtoláshoz inkább dikumil-peroxidot ajánlanak. A peroxidot rendszerint közvetlenül a feldolgozás előtt, hengershéken keverik be. Van arra is lehetőség, hogy a peroxidot már a gyártó bekeverje, de ebben az esetben gondosan ügyelni kell a tárolási körülményekre, hogy a térhálósodás ne induljon meg – különben ennek megfelelően csökken az anyag feldolgozhatósági ideje. *A peroxidos térhálósítás igen gazdaságos, hátránya viszont, hogy potenciálisan veszélyes melléktermékek képződéséhez vezethet, ezért a kész darabokat felhasználás előtt hosszas melegítéssel kell megszabadítani az illékony reakciótermékektől.* Ha ezt nem teszik meg, savas kémhatású anyagok migrálhatnak a felületre, amelyek fehér por formájában jelennek meg. Ezt orvosi alkalmazásokban mindenképpen el kell kerülni.

A platinatartalmú katalizátorokkal térhálósított HCR gumik két komponensből állnak. Az egyik az alappolimer, amely hasonló a peroxiddal térhálósított termékhez, a másik komponens pedig Si-H csoportokat és katalizátort tartalmaz. A két komponenst összekeverve és melegítve az Si-H csoportok a Pt katalizátor hatására az alapgumi vinilcsoportjaira addicionálódnak, és kialakul a térháló. Ezek az anyagok jóval kevesebb katalizátort tartalmaznak (általában 1 ppm-et a peroxidos gumik 1%-os adaléktartalmával szemben), és nem ke-

letkezik olyan melléktermék, amelyet hevítéssel kellene eltávolítani. Hátrányuk, hogy drágábbak a peroxidos gumiknál, és a Pt-katalizátor hatását katalizátorméregként sokféle nitrogén- és kéntartalmú vegyület gyengítheti

A legutóbbi időben megpróbálták kombinálni az egykomponensű HCR kényelmét a platinakatalizátoros típus tisztaságával, és olyan egykomponensű rendszert fejlesztettek ki, amely tartalmazza a vinil- és az SiH-tartalmú kötéseket, valamint a katalizátort is. A katalizátor itt egy erősen kötött inhibitorral komplexet képez, amely csak hő hatására bomlik el, és teszi szabaddá a katalizátort. Ennek a típusnak is megvan azonban a maga hátránya: a korlátozott idejű tárolhatóság.

A HCR-től eltérően a folyékony szilikongumik (LSR) feldolgozásakor egyetlen bevált technológiát alkalmaznak. A kémiai folyamat hasonló a HCR guminál leírt platinakatalizátoros technológiához, csak itt kisebb molekulatömegű, folyékony polimerkomponenseket használnak, ezért a termék fémhordókban érkezik. A feldolgozott HCR és LSR termékek fizikai tulajdonságai hasonlóak, ezért a két típus között inkább a feldolgozási eljárás alapján választanak a felhasználók. Extrudáláshoz a HCR típusok alkalmasabbak – így lehet csöveket, szalagokat, szálakat, profilokat stb. készíteni. A legtöbb szilikont a gyógyászatban máig cső formájában alkalmazzák.

A HCR használható transzferöntéshez és sajtoláshoz is. Az LSR típusok ezzel szemben ideálisan alkalmasak fröccsöntéshez. Fröccsönteni lehet a HCR elastomereket is, de egészen más berendezés alkalmazásával. Az LSR feldolgozására szolgáló gépek drágábbak, mint a HCR-t feldolgozó gépek. Ezért kisebb darabszámhoz a nagyobb élőmunkahányad ellenére érdekesebb HCR-t használni.

Vannak más, ún. „kis konzisztenciájú” szilikongumik is, amelyek kétkomponensűek, platinakatalizátor hatására térhálósodnak, de már szobahőmérsékleten. Ezeket a prototípusgyártásban használják leginkább, mert kézzel is bekeverhetők, nincs szükség bonyolult feldolgozóberendezésre. Ilyen típusokat szívesen használnak elektronikus eszközök tokozására vagy kiöntésre is – az orvostechikában pl. szívritmus-szabályozókban. Egykomponensű ragasztókat és tömítőanyagokat tubusban forgalmazznak, ezekből is rendelkezésre állnak az orvosi típusok.

A potenciális felhasználóknak valamennyi eddig felvetett kérdést alaposan meg kell fontolniuk, mielőtt döntenek a használandó elastomertípusokról. Ebben benne van a követelményeknek való megfelelés, a feldolgozási eljárás, a végtermék tulajdonságai stb. A felhasználók gyakran a szabványokon túlmenő saját vizsgálatokat is végeznek egy-egy elastomer alkalmasságának eldöntésére. A Dow Corning cég a vevők bizalmának megnyerésére orvosi szilikongumikat gyártó üzemében a gyógyszergyártási gyakorlatnak megfelelő minőségbiztosítási rendszert vezetett be. Ez lehetővé teszi a gyártási körülmények, a szennyeződés stb. dokumentált követését. Mivel a minősített anyag megváltoztatásának jelentős anyagi következményei vannak, az egyszer

meghozott döntés mellett a felhasználók általában hosszabb ideig kitartanak. A csere nehézségei miatt célszerű már az elején a legmegbízhatóbb anyagot kiválasztani. Az 1990-es években jelentkező problémák ellenére a szilikonok fontos gyógyászati anyagok maradnak, amelyeknek biztos helye van az orvosi területen, és a folytonos új fejlesztések szavatolják a tulajdonságok javítását.

Az elasztomer alkatrészek gyártásának „kihelyezése”

Annak ellenére, hogy az orvosi-biológiai eszközök gyártását sok szabály, szigorú rendelkezés, dokumentációs kötelezettség veszi körül, *számos új cég próbál behatolni erre a piacra – különösen most, amikor a műszergyártók egyre inkább beszállítókkal igyekeznek elvégeztetni az elasztomer alkatrészek gyártását.* Az emberi testtel érintkező orvosi eszközökkel szemben változatlanul nagyok a követelmények, az ilyen termékek gyártói külön „kasztot” képeznek a „közönséges” gyógyászati vagy orvostechnikai eszközök gyártóihoz képest. *A beszállítók bevonása érinti az elasztomer alkatrészek tervezését, gyártását, bevizsgálását, az anyagválasztást és a fejlesztést is.* A szilikonelasztomer termékek iránti igény gyakran olyan cégeknél jelentkezik, amelyek műszaki és orvosi célú termékek gyártásával, fejlesztésével foglalkoznak. Az alapanyagokkal szemben támasztott követelmények az orvosi szektorban még a legújabb autóiipari szabványoknál is szigorúbbak. *A vizsgálatok hosszúsága miatt egy termék kifejlesztése 3–5 évet vesz igénybe, amelyet még további két év klinikai próba követ, és végül ismét 2 évre van szükség az FDA (az USA élelmiszer és gyógyszerbiztonsággal foglalkozó hivatala) engedélyének megszerzéséhez.* Mivel a felhasználó a maximális biztonságra törekszik, semmin sem lehet változtatni, csak a hivatalok egyetértésével. A rendkívül szigorú követelmények ellenére a várható magas haszon nem egy kockázati tőkével finanszírozott új céget vonz a területre. *A hosszú vizsgálati periódus azonban azt eredményezi, hogy a befektetés nem a szokásos 2-3 év alatt térül meg, hanem kb. 10 éven belül.* Azok a kockázati tőkével működő társaságok, amelyek ilyen területen fektetnek be, megszerezték az orvosi engedélyezéssel kapcsolatos ismereteket is. Ahhoz, hogy egy feldolgozó erre a területre lépéshessen, el kell sajátítania az orvosi gondolkodásmódot, és erről meg kell győznie megbízóit is.

Igény az egységes szabályozásra

Megfigyelhető, hogy *a beszállítók nyomást próbálnak gyakorolni a szabályozó szervekre egy globálisan alkalmazható minőségi követelményrendszer kialakítása érdekében.* Ez biztosan érvényes a rövid (30 napnál rövidebb) ideig használt implantátumok és a nem implantátum jellegű eszközökre. Jelenleg

az USA-ban a gyógyszerkönyvi VI. osztálynak, Európában az ISO 10993-nak kell megfelelni, és szükség lenne a harmonizációra. Ez a nyomásgyakorlás azonban a döntéshozókból gyakran ellenséges érzést vált ki, ezért inkább higgadt vitára, megbeszélésre lenne szükség. *Az egyre érzékenyebb analitikai módszerek is csapdahelyzetet teremtenek, hiszen ma már ppb (milliárdod rész) mennyiségben is ki lehet mutatni szennyezőket, amelyek ártalmassága ugyan nem bizonyítható, de jelenléte kimutatható.*

Egyesek abból csinálnak üzletet, hogy eladják saját dokumentációs rendszerüket másoknak, akik ugyancsak az orvosi terület számára dolgoznak, hogy felgyorsítsák számukra az engedélyek megszerzését. A nagy gyártók, mint a **Dow Corning**, alapvetően csak az alapanyagot vizsgálják be (természetesen feldolgozott állapotban is, pl. csőként), de ezt követően a feldolgozóknak is el kell végeztetnie saját vizsgálatait a készterméken. A Dow mindenestre igyekszik alapanyagait a jelenleginél szigorúbb szabványok szerint is vizsgálni. Ennek oka részben a mellimplantátumok miatti pereskedés, amelyből a Dow a bírósági eljárás során nagyrészt visszavonult, de még most is kapcsolatot tart fenn az ezen a területen működő cégekkel. Ehelyett inkább a rövid ideig használt implantátumok és alkalmazások területére koncentrálnak. A Dow erről a területről való kivonulása és a tevékenység koncentrálódása (a **Rhodia** ilyen tevékenységét pl. a **NuSil Technologies** vásárolta fel) jelentősen növelte a hosszú időtartamú használatra szánt implantátumok gyártására alkalmas szilikonok árát. Az orvosi célú szilikonok ára 200–400 USD/kg. Annak ellenére, hogy a **NuSil** valóban javította termékei biztonsági dokumentációját, a 300%-os áremelés túl nagy teher a feldolgozók és a végfelhasználók számára, akiknek osztozni kell a számlán. Más nagy gyártók, pl. a **Wacker** gyártanak ugyan USP VI. osztályú szilikonokat, de nem hosszú távú beültetésre.

Egy új hőre lágyuló szilikonelasztomer

A **Wacker** cég **Geniomer** néven új poli(dimetil-sziloxán/karbamid) kopolimert vezetett be, amely tulajdonságaiban a szilikonelasztomerekre emlékeztet, de hőre lágyuló technológiákkal feldolgozható. Ezt a szerves és szervetlen komponensek „összeházasításával” érték el. A rugalmasságért felelős lágy szegmens poli(dimetil-sziloxán) láncból épül fel, a szilárdságért és hőállóságért felelős merev szegmens pedig szerves csoportokat tartalmaz. A lágy szegmens előállítására a Wacker saját technológiát fejlesztett ki. A fizikai térhálót eredményező szerkezetet katalizátor nélkül lehet előállítani, vagyis nagy tisztaságot lehet elérni. A két különböző szegmens kombinációjával olyan tulajdonságprofilt alakítottak ki, amelyet önmagukban sem a hőre lágyuló poli-merek, sem a szilikonelasztomerek nem nyújtottak. A **Geniomerből** készült termékek nem csak hogy hőre lágyuló feldolgozási módszerekkel állíthatók elő, de pl. festékekkel, lakkokkal bevonhatók, jó elválasztó és csúszási jellemzőket mutatnak, jó a hidegállóságuk, jól tárolhatók, víztaszítóak. A szilárdság

töltőanyagok hozzáadása nélkül is kiváló, vagyis az anyag átlátszó marad. A Wacker reményei szerint ezzel az anyaggal új alkalmazási területekre is betörhet. A potenciális alkalmazási területek között éppúgy ott vannak a műanyagok feldolgozási segédanyagaként történő felhasználások, mint az önálló szerkezeti alkalmazások. Mivel a polimer semmilyen kismolekulájú lágyítót nem tartalmaz és tisztán előállítható, a *Geniomer* biztos felhasználásra számíthat az orvosi elasztomerek területén, de biztos, hogy az autóiparban és más műszaki területeken is megtalálja a maga helyét.

Dr. Bánhegyi György

Anderson, D.: Silicone elastomers still strong in medical uses. = European Rubber Journal, 186. k. 6. sz. 2004. p. 21–22.

White, L.: Outsourcing a major trend in medical rubber uses. = European Rubber Journal, 186. k. 6. sz. 2004. p. 16–20.

Thermoplastische Siliconelastomere. = K-Zeitung, 2004. 12. sz. jún. 17. p. 14.