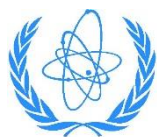




XV SZKOŁA

STERYLIZACJI I MIKROBIOLOGICZNEJ DEKONTAMINACJI RADIACYJNEJ

Warszawa, 17-18 października 2019 roku



*IAEA Collaborating Center
for Radiation Processing and Industrial Dosimetry*

**Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa**

Organizator

XV Szkoły Sterylizacji i Mikrobiologicznej
Dekontaminacji Radiacyjnej

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ

Patronat Naukowy:

Prof. dr hab. inż. Jacek Michalik

Dyrektor ds. Naukowych Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej

Komitet organizacyjny:

dr inż. Zbigniew Zimek

dr inż. Andrzej Rafalski

dr inż. Wojciech Głuszewskim

dr inż. Rafał Kocia

Adres:

Zakład Naukowy – Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa

Telefon: (22) 504 12 25, (22) 504 13 38

Fax: (22) 504 13 13

e-mail: a.rafalski@ichtj.waw.pl

www.ichtj.waw.pl

Wstęp

Skutkami oddziaływania promieniowania jonizującego z materią, w zakresie przekazania energii i wywoływanych w materiale zmian natury fizycznej, zajmuje się fizyka radiacyjna. Przebieg i wynik reakcji chemicznych w materiale są obiektem zainteresowań chemii radiacyjnej. Chemia radiacyjna, podobnie jak fotochemia oraz dział chemii wykorzystujący energię mikrofalową w inicjacji i podtrzymywaniu reakcji chemicznych, są działami chemii fizycznej. Praktyczne zastosowania technologii wykorzystujących promieniowanie jonizujące w obróbce materiałów są oparte o wiedzę rozwiniętą w ramach inżynierii chemicznej i procesowej. Wszystkie wymienione dziedziny wiedzy od 60 lat były rozwijane początkowo w Instytucie Badań Jądrowych (IBJ) a następnie Instytucie Chemii i Technologii Jądrowej (ICHTJ). Praktycznym wynikiem tych prac są między innymi jedyne w kraju przemysłowe instalacje radiacyjnej sterylizacji wyrobów medycznych (Żerań) i radiacyjnego utrwalania płodów rolnych (Włochy k/Warszawy). Producenci wyrobów medycznych, produktów farmaceutycznych, kosmetyków, opakowań, ziół, przypraw ziołowych i żywności nie zawsze zdają sobie sprawę z wszystkich możliwości technik opartych na wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Niedostatecznie promuje się zwłaszcza unikalne zalety tej metody: dużą wydajność, niezawodność, praktycznie pokojową temperaturę procesu, brak szkodliwych pozostałości po obróbce, wyjaławianie wyrobów w opakowaniach jednostkowych i zbiorczych oraz możliwość korzystnej modyfikacji właściwości materiałów.

Dlatego Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie już po raz piętnasty organizuje Szkołę Sterylizacji i Mikrobiologicznej Dekontaminacji Radiacyjnej. Jej pierwszoplanowym zadaniem jest przedstawienie obiektywnych informacji na temat różnych metod wyjaławiania w taki sposób, aby wytwórcy głównie wyrobów medycznych i farmaceutycznych mogli wybrać najlepsze, z ich punktu widzenia, rozwiązanie. Tradycyjnie w programie szkoły znalazły się wykłady specjalistów z Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej z Łodzi oraz Centralnego Banku Tkanek Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Spotkanie jest więc okazją do podsumowania dorobku krajowych instytucji naukowo-badawczych i produkcyjnych w dziedzinie obróbki radiacyjnej, a w szczególności sterylizacji i higienizacji.

Organizatorzy korzystając z wieloletnich doświadczeń przygotowali program szkoły w sposób interdyscyplinarny tak, aby mogli z niej skorzystać wszyscy, którzy planują wykorzystanie na skalę przemysłową źródeł promieniowania elektronowego. W ostatnich latach dużą wagę zaczęto przywiązywać do udokumentowania procedur, którego celem jest otrzymanie, zapisanie i interpretacja danych wymaganych do wykazania, że proces radiacyjnej sterylizacji będzie zawsze zgodny z wcześniej określonymi specyfikacjami. Tym formalno – prawnym kwestiom poświęcona jest duża część szkoły. Podkreślono również rolę chemii radiacyjnej polimerów, która jest motorem postępu w dziedzinie przemysłowych zastosowań technologii radiacyjnej.

Prof. dr hab. inż. Andrzej G. Chmielewski

Dyrektor Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie

SPIS TREŚCI

- 1. Oddziaływanie promieniowania jonizującego na materię.**
dr inż. Wojciech Głuszewski, IChTJ
- 2. Akceleratory elektronów - zastosowanie na potrzeby sterylizacji.**
dr inż. Zbigniew Zimek, IChTJ
- 3. Sterylizacja radiacyjna na tle innych metod sterylizacji.**
dr inż. Andrzej Rafalski, IChTJ
- 4. Biologiczne działanie i ryzyko promieniowania jonizującego**
dr Sylwester Sommer, IChTJ
- 5. Wyznaczanie dawki sterylizacyjnej.**
mgr inż. Magdalena Rzepna, IChTJ
- 6. Mikrobiologiczne aspekty produktu w procesie sterylizacji radiacyjnej.**
mgr Elżbieta Uler, Technochemia Grójec
- 7. Walidacja procesu sterylizacji radiacyjnej**
dr inż. Radosław Wach, MITR Politechnika Łódzka
- 8. Zastosowanie techniki radiacyjnej do wytwarzania, modyfikacji i sterylizacji biomateriałów polimerowych.**
dr hab. inż. Piotr Ulański, prof. nadzw. PŁ, MITR
- 9. Sterylizacja przeszczepów tkankowych i ich zastosowanie.**
prof. dr hab. Artur Kamiński, dr n. med. Grzegorz Gut, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 10. Kontrola dozymetryczna radiacyjnej sterylizacji wyrobów medycznych.**
dr inż. Andrzej Rafalski, IChTJ
- 11. Analiza ryzyka w SSR.**
mgr inż. Sylwester Bułka, IChTJ
- 12. Modyfikacja materiałów polimerowych pod wpływem promieniowania jonizującego.**
dr hab. inż. Grażyna Przybytniak, prof. nadzw. IChTJ
- 13. Szczepienie radiacyjne polimerów: nieograniczone możliwości zastosowań w przemyśle i medycynie.**
dr inż. Marta Walo, IChTJ
- 14. Rola opakowań w sterylizacji radiacyjnej.**
dr inż. Ewa Maria Kornacka,
- 15. Zmiany wymagań prawnych w odniesieniu do wytwórców produktów leczniczych.**
mgr Dorota Prokopczyk, firma konsultacyjna
- 16. Samodzielne Akredytowane Laboratorium Identyfikacji Napromieniowania Żywności.**
Dr Grzegorz Guzik, IChTJ
- 17. Laboratorium Pomiarów Dawek Technologicznych.**
mgr inż. Anna Korzeniowska – Sobczuk, IChTJ
- 18. Gamma irradiators for sterilization.**
prof. dr hab. inż. Andrzej Chmielewski, IChTJ
- 19. Najważniejsze informacje dla klientów SSR**
dr inż. Andrzej Rafalski, IChTJ

ODDZIAŁYWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO NA MATERIE

Wojciech Gluszewski

Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

w.gluszewski@ichtj.waw.pl

Wprowadzenie

W wykładzie omówiono podstawowe kwestie z zakresu oddziaływania na materię trzech rodzajów promieniowań jonizujących stosowanych obecnie na skalę przemysłową do obróbki radiacyjnej materiałów: *wiązki elektronów, promieniowania γ oraz promieniowania hamowania*. Zwrócono uwagę na różnicę między napromienianiem a promieniotwórczością. Wykazano, że promieniowania jonizujące wytwarzane w przemysłowych instalacjach radiacyjnych fizycznie nie są w stanie wywołać reakcji fotojądrowych. Innymi słowy napromieniany materiał nie staje się automatycznie radioaktywny.

Promienianiem jonizującym określa się wszystkie rodzaje promieniowań, które wywołują oderwanie przynajmniej jednego elektronu od atomu, cząsteczki lub struktury krystalicznej. Promieniowanie jonizujące bezpośrednio to obiekty posiadające ładunek elektryczny (elektrony, pozytony, cząstki α , protony, jony). Promieniowania jonizujące składające się z obiektów bez ładunku elektrycznego (γ , X, neutrony) jonizują materię w sposób pośredni. W praktyce przemysłowej i medycznej źródłami promieniowania gamma są najczęściej urządzenia z radioaktywnymi izotopami kobaltu i cezu. Dla formalności należy wyjaśnić, że ^{60}Co jest β promieniotwórczy. Praktyczne znaczenie ma natomiast promieniowanie elektromagnetyczne (γ) o energiach 1,17 MeV i 1,33 MeV emitowane przez nietrwały produkt jego rozpadu, wzbudzone jądra $^{60}\text{Ni}^*$. Sporadycznie stosuje się również ^{137}Cs , który występuje w równowadze promieniotwórczej ze swoim produktem rozpadu, $^{137}\text{Ba}^*$. Emitują one promieniowania beta o energii 0,512 MeV i gamma o energii 0,662 MeV. Ograniczenia w wykorzystaniu ^{137}Cs wynikają z łatwej rozpuszczalności soli tego pierwiastka, co stwarza potencjalne zagrożenie w przypadku zawilgocenia instalacji albo dostania się związków cezu w niepowołane ręce.

1 elektronowolt, eV, jest to energia kinetyczna, jaką uzyskuje elektron przyśpieszony w polu elektromagnetycznym o różnicy potencjałów jednego wolta, V.

Podstawową jednostką miar w chemii radiacyjnej jest grej (Gy). Definiuje się go jako jednostkę dawki pochłoniętej, tj. absorpcji energii jednego dżula (J) w 1 kilogramie napromienianej materii.

Oddziaływanie wiązki elektronów z materią

W obróbce radiacyjnej wykorzystuje się wysokoenergetyczne elektrony o energii nie większej niż 10 MeV i mocy wiązki od kilku do najczęściej kilkudziesięciu kW. Obecnie produkowane są również urządzenia o mocy kilkuset kW.

Wielkością charakteryzującą efektywność oddziaływania energetycznej cząstki naładowanej w konkretnym absorbującym środowisku, jest strata energii (dE) na jednostkę drogi (dx) wyrażona równaniem:

$$S = -\frac{dE}{dx}$$

Stopień jonizacji elektronami wyraża się ilościowo poprzez tzw. **straty jonizacyjne** - dE/dx . Odpowiada to część energii kinetycznej elektronu, wydatkowanej na procesy jonizacji i wzbudzenia atomów danego ośrodka materialnego. Zależy on od liczb porządkowych Z , atomów ośrodka, początkowej energii elektronów, oraz od liczby elektronów orbitalnych w 1 cm^3 napromieniowanego materiału.

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]$$

$$4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 = 0.3071 \frac{\text{MeV}}{\text{g/cm}^2}$$

N_A - liczba Avogadro ($=6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$)

r_e - promień elektronu ($=2.818 \times 10^{-15} \text{ m}$)

m_e - masa elektronu

$m_e c^2$ - energia spoczynkowa elektronu

z - ładunek cząstki padającej w jednostkach ładunku elementarnego

A, Z - liczba masowa i liczba atomowa jąder ośrodka

$\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$ - tzw. czynnik Lorentza

$\beta = v/c$ - prędkość cząstki w jednostkach prędkości światła

δ - czynnik odpowiedzialny za ekranowanie ładunku cząstki padającej przez pole elektronów ośrodka, istotny dla ośrodków o dużych gęstościach, pomijalny dla gazów,

I - potencjał jonizacyjny materiału ośrodka (jest parametrem określanym doświadczalnie dla każdego pierwiastka, a jego dokładną wartość można uzyskać ze wzoru: $I = 16 \times Z^{0.9} \text{ eV}$ dla $Z > 1$)

Straty radiacyjne elektronu to część energii elektronu tracona w wyniku kulombowskiego hamowania ładunkami jąder atomowych ośrodka materialnego. W przypadku wody, miękkiej tkanki biologicznej oraz polimerów organicznych, (z których są wykonywane np. wyroby medyczne jednorazowego użytku) i energii elektronów równej 10 MeV straty radiacyjne są o rząd wielkości mniejsze w porównaniu do strat jonizacyjnych.

W celu porównania różnych oddziaływań wprowadzono w fizyce jednostkę przekroju czynnego, δ , który to termin jest miarą prawdopodobieństwa zaistnienia danego oddziaływania. Jednostką przekroju czynnego jest barn, **b**, o wymiarze 10^{-24} cm^2 .

Wyniki obliczeń masowej zdolności hamowania elektronów dla wody (Z efektywne ~ 7), uzyskane na podstawie wzoru Bethe'go, dla szerokiego zakresu energii od 10 eV do 10 MeV charakteryzują się maksymalną wartością przy energii 146 eV, natomiast w przedziale od 1 do 10 MeV zmiany są pomijalne.

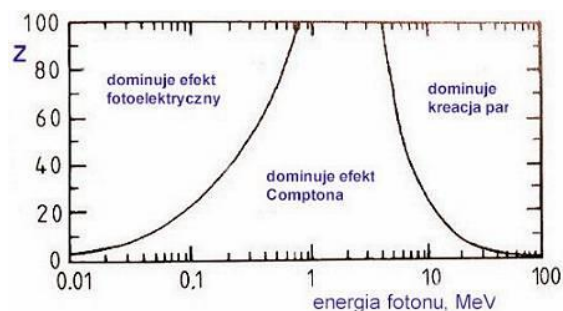
Zestawienie zależności masowej zdolności hamowania z zasięgiem elektronów ilustruje fakt, że przy tysiącrotnym zwiększeniu energii elektronów absorbowanych w wodzie lub materiale równoważnym wodzie następuje wzrost zasięgu aż 10 tysięcy razy większy, natomiast zdolność hamowania obniża się tylko dziesięciokrotnie.

Oddziaływanie promieniowania elektromagnetycznego z materią

Oddziaływanie z materią promieniowania elektromagnetycznego, tzn. γ (np. ze źródeł z ^{60}Co) lub rentgenowskiego (hamowania), (X) przebiega inaczej niż dla wysokoenergetycznych elektronów.

Najważniejsze są trzy zjawiska:

- Efekt fotoelektryczny, w którym niskoenergetyczny foton zostaje zaabsorbowany w atomie, a jego energia zostaje wyemitowana w postaci fotoelektronu. Powstaje para: zjonizowany atom i fotoelektron. Wszelkiego typu fotokomórki działają na tej zasadzie.
- Odrzut lub rozproszenie Comptona, dla którego energia fotonu przewyższa znacznie energie elektronów orbitalnych. W rezultacie foton traci część energii na emisję elektronu komptonowskiego, a rozproszony foton zmienia pierwotny kąt padania na dany atom. Poglądowo można powiedzieć, że foton i elektron zachowują się podobnie do zderzenia bil (jest to tzw. model „kul bilardowych”). Szczegółowy opis zjawiska jest bardzo skomplikowany. Zjawisko Comptona dominuje w szerokim zakresie energii fotonów. W przypadku promieniowania γ (źródło z ^{60}Co) zjawisko Comptona przy średniej energii fotonu równej 1,25 MeV nie zależy w od liczby atomowej, Z , ośrodka materialnego.
- Jeżeli energia fotonu przekracza poziom 1,022 MeV (podwójna wartość energii spoczynkowej elektronu), to wtedy ma miejsce tworzenie par: elektron – pozyton, które to cząstki naładowane elektrycznie ulegają anihilacji z emisją dwu nowych fotonów o energiach 0,511 MeV.

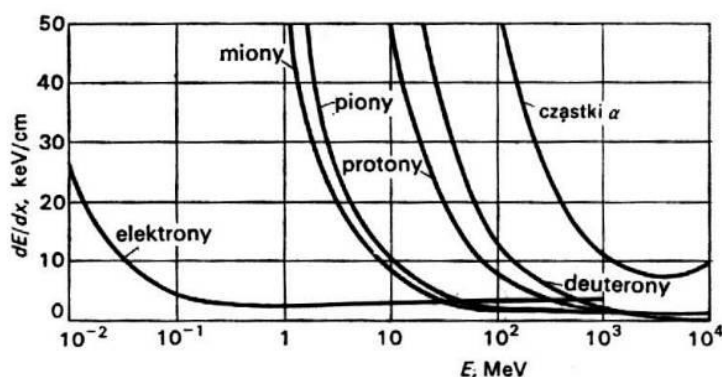
**Reakcje fotojądrowe**

Teoretycznie przy bardzo wysokiej energii promieniowania elektronowego możliwe jest wzbudzenie radionuklidów w napromieniowywanym materiale. Odpowiedzialne są za to reakcje fotojądrowe zachodzące z udziałem promieniowania elektromagnetycznego powstającego w efekcie hamowania elektronów. Ograniczenie w instalacjach przemysłowych energii elektronów do 10 MeV eliminuje to niewielkie zresztą ze względu na małą wydajność konwersji elektronów na promieniowanie hamowania i krótki czas życia radionuklidów zagrożenie.

Reakcja fotojądrowa	Próg energetyczny	Okres półrozpadu	
$^2\text{D}(\gamma, n) ^1\text{H}$	2,22 MeV	stabilny	
$^9\text{Be}(\gamma, n) 2\ ^4\text{He}$	1,67 MeV	stabilny	
$^{65}\text{Cu}(\gamma, n) ^{64}\text{Cu}$	10,2 MeV	12 godzin	β^+ (61%), β^- (39%)
$^{63}\text{Cu}(\gamma, n) ^{62}\text{Cu}$	10,9 MeV	10 minut	β^+
$^{64}\text{Zn}(\gamma, n) ^{63}\text{Zn}$	13,8 MeV	9 minut	β^+
$^{16}\text{O}(\gamma, n) ^{15}\text{O}$	16,3 MeV	2,1 minuty	β^+
$^{12}\text{C}(\gamma, n) ^{11}\text{C}$	18,7 MeV	21 minut	β^+

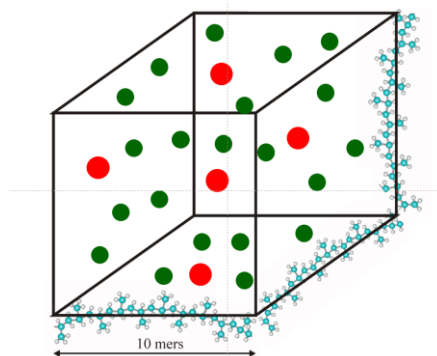
Statystyczny charakter radiolizy

Punktem wyjścia w chemii radiacyjnej jest zrozumienie niehomogeniczności oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Elektronów przyspieszonych w akceleratorze lub promieniowanie elektromagnetyczne dużej energii, wnikając do materiału, wywołują wtórną kaskadę elektronów, których pierwsze generacje powodują pojedyncze jonizacje w stosunkowo dużej odległości, nazywane „gniazdami jednojonizacyjnymi”. W miarę jak elektrony ulegają energetycznej degradacji odległości między jonizacjami zaczynają się zmniejszać. W efekcie elektrony kończące bieg powodują tak duże nagromadzenie gniazd jonizacji, że stwarza to nową sytuację z punktu widzenia zachodzących w materiale procesów chemicznych. Zjawisko odkładania energii przez elektrony o dużym LET (linear energy transfer) opisywane jest za pomocą „gniazda wielojonizacyjnego”.



Straty energii na jednostkę drogi dla kilku wybranych cząstek. Źródło: Pluta J.

W napromieniowanej próbce uzyskujemy widmo uszkodzeń radiacyjnych o różnej wielkości odłożonej energii. Stąd różnorodność procesów chemicznych mogących przebiegać w następstwie zjawisk pierwotnych jest bardzo duża. W analizie skutków działania promieniowania należy brać pod uwagę tworzenie się obok gniazd jednojonizacyjnych również powstawanie gniazd wielojonizacyjnych. W pewnym przybliżeniu można założyć, że około 20% energii zostanie odłożona w ten właśnie sposób. Produkty gniazd wielojonizacyjnych i jednojonizacyjnych różnią się w zasadniczy sposób. W pierwszym przypadku dochodzi do przerwania łańcucha i powstania produktów małowcząstkowych, w drugim do oderwania najczęściej wodoru, po ewentualnym przemieszczeniu pierwotnego efektu (dziury lub stanu wzbudzonego).



Symbolicznie zaznaczono gniazda jednojonizacyjne (zielone) i wielojonizacyjne (czerwone) powstające w napromieniowanym polipropylenie. Średnio 1 jonizacja o energii 30 eV przypada na 3000 makromolekuł o liczbie masowej 1000.

Skoro zjawiska radiacyjne mają charakter statystyczny to krzywe inaktywacji można opisać korzystając z rachunku prawdopodobieństwa. Liczba gniazd jonizacyjnych, o różnej

ilości energii jest wprost proporcjonalna do dawki pochłoniętego promieniowania. W objętości obrabianego radiacyjnie materiału znajdują się miejsca, w których ilość energii wystarcza do spowodowania śmierci bakterii. Prawdopodobieństwo takiego zjawiska P_1 obliczmy, jako stosunek sumy objętości gniazd jonizacyjnych o odpowiednio dużej energii do całkowitej objętości zawierającej bakterię. Jednocześnie w komórce patogenu znajdują się miejsca czułe na promieniowanie jonizujące, których uszkodzenie prowadzi do efektu letalnego. Stosunek objętości takich wrażliwych organów do całkowitej objętości bakterii jest prawdopodobieństwem P_2 , które zawiera w sobie parametr indywidualny związany z opornością danego szczepu komórek. Aby spowodować śmierć bakterii, muszą zajść obydwa zjawiska, tzn. określona ilość energii musi się znaleźć w odpowiednim miejscu bakterii. Prawdopodobieństwo efektu letalnego jest, więc iloczynem P_1 i P_2 i zależy od dawki promieniowania D oraz indywidualnych cech organizmu opisanych stałą k . Po prostych przeliczeniach otrzymuje się zależność przeżywalności bakterii od dawki promieniowania, czyli krzywą inaktywacji opisaną wzorem logarytmicznym:

$$N = N_0 e^{(-kD)}$$

w którym N to liczba bakterii, które przeżyły obróbkę radiacyjną materiału w stosunku do początkowej ich liczby oznaczonej jako N_0 .

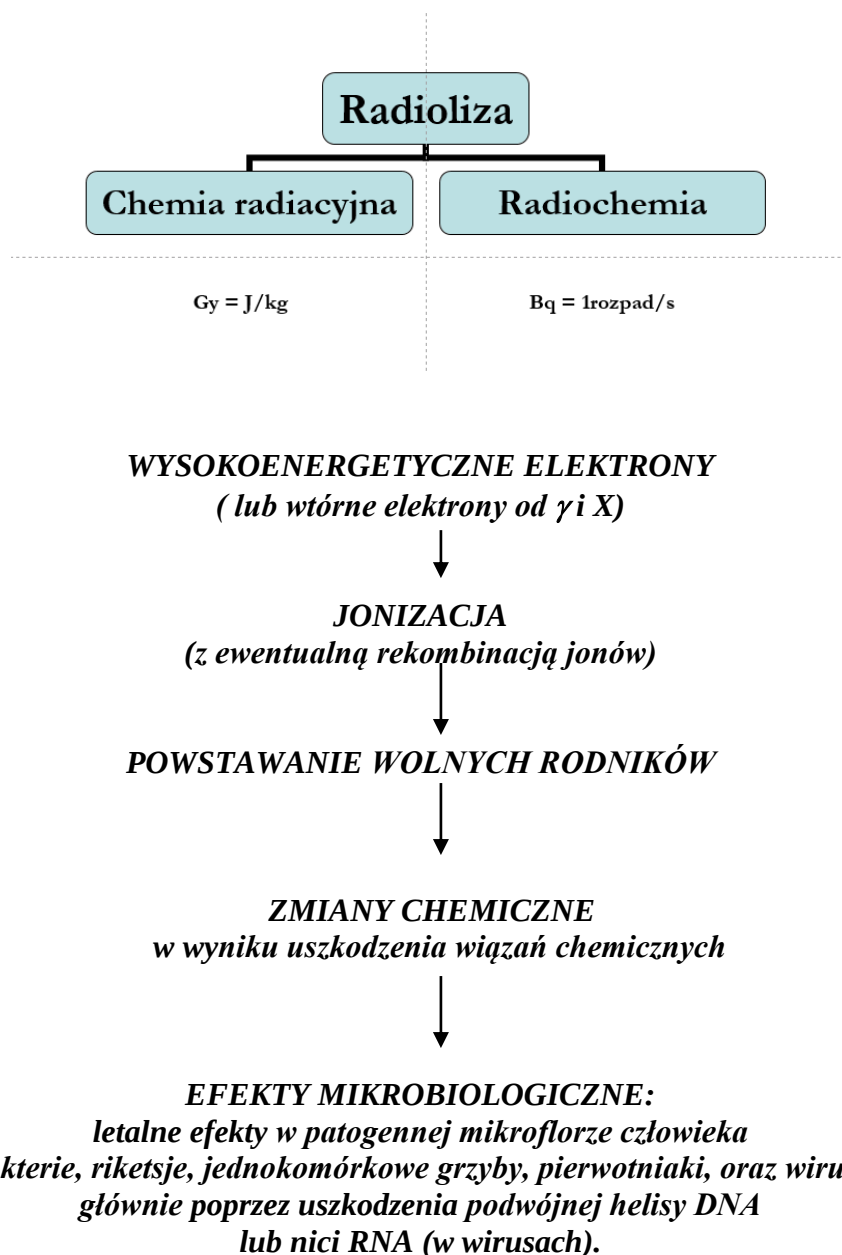
Efekt cieplny napromieniowania

Część energii promieniowania odkładana w gniazdach jonizacji zamieniana jest na ciepło. Efekt ten jest tym większy im wolniejsze są wtórne elektrony powstałe w wyniku działania wiązki elektronów i promieniowań elektromagnetycznych (gamma, hamowania). Biorąc pod uwagę, że odległości między gniazdami jonizacji są stosunkowo duże to w przypadku tworzyw sztucznych mamy do czynienia z lokalnym przegrzaniem w materiale izolacyjnym, jakim jest polimer. Część energii cieplnej jest dodatkowo wykorzystywana w procesach chemicznych zachodzących w obrębie gniazda jonizacji. Średni wzrost temperatury wyrobu jest, więc niewielki (pomijalny). Znacznie wydajniej podgrzewają się przewodniki ciepła (metale, grafit), które można stosować, jako kalorymetry.

Podsumowanie

- Oddziaływanie wysokoenergetycznych elektronów akceleratorowych oraz fotonów gamma i rentgenowskich są bardzo skomplikowanymi zjawiskami.
- Najważniejszymi skutkami oddziaływania wysokoenergetycznych elektronów z materią są straty jonizacyjne, które dominują ilościowo, oraz straty radiacyjne mające znaczenie drugorzędne przy optymalnej energii początkowej – równej 10 MeV i niskim Z na poziomie około 7.
- W przypadku wysokoenergetycznych fotonów promieniowań gamma i hamowania dominuje ilościowo efekt Comptona a za zjawiska chemiczne odpowiedzialne są, podobnie jak przy wiązce elektronów wtórnie wybite elektrony.
- Efektywność procesów radiacyjnych zależy istotnie od gęstości elektronowej napromieniowanego materiału, wielkości zastosowanej dawki promieniowania i od ewentualnej zawartości wody, która w wyniku indukowanej promieniowania radiolizy generuje produkty aktywne chemicznie.

Promieniowanie jonizujące działając na materię wywołuje cały szereg zjawisk fizycznych, chemicznych i biologicznych. Dobierając odpowiednio warunki obróbki radiacyjnej możemy je wykorzystać w procesach technologicznych w wielu dziedzinach przemysłu, ochrony zdrowia i środowiska, rolnictwa i nauki. Szczególnym przypadkiem jest radiacyjna sterylizacja.



Spis polecanej literatury:

- ✓ M. Curie: Sur letude des couebes de probabillite relatives a location des radon X sur les bactria. « Compte rendu » 1929, 198, s. 102.
- ✓ W. Głuszewski, Z.P Zagórski, Q.K. Tran, L. Cortella: Maria Skłodowska Curie - the precursor of radiation sterilization methods. „Analitical and Bioanalitical Chemistry” 2011, 400, s. 1577.
- ✓ W. Głuszewski, Niewidzialne ale pracowite, Packaging Polska, 2015, 5, 24
- ✓ W. Głuszewski, Szkolenie w zakresie innowacyjnych zastosowań i produktów radiacyjnych, Bezpieczeństwo Jądrowe i Ochrona Radiologiczna, Biuletyn Informacyjny Państwowej Agencji Atomistyki, 115, 1, 2019, 36-39
- ✓ W. Głuszewski, Czy promieniotwórczość może być zaraźliwa?, <https://foodfakty.pl/czy-promieniotworczoosc-moze-byc-zarazliwa-1>, 2018

Akceleratory elektronów dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej

Zbigniew Zimek

Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

z.zimek@ichtj.waw.pl

1. Informacje ogólne

Akceleratory cząstek naładowanych opracowywano i budowano dla potrzeb fizyki jądrowej od początku lat trzydziestych ubiegłego wieku. Podjęte w późniejszym okresie systematyczne badania biologicznych i chemicznych efektów promieniowania jonizującego umożliwiły w połowie lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku wdrożenie technologii radiacyjnych opartych na wykorzystaniu strumienia szybkich elektronów do prowadzenia procesu sterylizacji radiacyjnej i sieciowania materiałów polimerowych. Do chwili obecnej blisko trzy tysiące akceleratorów na całym świecie wykorzystywano do prowadzenia prac w zakresie chemii i techniki radiacyjnej. Budowane obecnie akceleratory charakteryzują się parametrami odpowiednimi do potrzeb w danej dziedzinie zastosowań, przy czym energia elektronów zwykle mieści się w przedziale 0,05 do 10 MeV. Dolny zakres energii określa zbyt mała penetracja elektronów oraz duże straty mocy wiązki w urządzeniach wyjściowych akceleratorów wyposażonych w metalowe okna wyjściowe. Górny zakres jest ograniczony przez występowanie zjawiska promieniotwórczości wzbudzonej w materiale poddanym obróbce radiacyjnej.

W zastosowaniach przemysłowych ważnym parametrem jest odpowiednio duża moc średnia wiązki, która zapewnia uzyskanie wymaganej wydajności procesu, minimalizację kosztów i umożliwia budowanie instalacji przystosowanych do warunków produkcyjnych. Mniejsze znaczenie posiada struktura czasowa wiązki elektronów. Współczesne akceleratory przemysłowe mogą przyspieszyć elektrony o mocy wiązki do kilkuset kW. Obecnie obok sterylizacji radiacyjnej i radiacyjnej modyfikacji polimerów wymienić można szereg innych radiacyjnych procesów technologicznych m. innymi takimi jak modyfikacja: półprzewodników, dezynsekcja ziarna, obróbka produktów żywnościowych, usuwanie zanieczyszczeń z fazy gazowej i wodnej, higienizacja osadów ściekowych.

Do zasadniczych zalet akceleratorów stosowanych w obróbce radiacyjnej zaliczyć należy:

- duża intensywność strumienia elektronów dająca możliwość ograniczenia czasu ekspozycji, co niekiedy zmniejsza efekty degradacji materiałów,
- określony zasięg elektronów pozwalający optymalizować wykorzystanie wiązki elektronów,
- mała strefa napromieniania,
- łatwość zmiany parametrów akceleratora i kontroli procesu,
- możliwość wyłączenia urządzenia z sieci zasilającej.

Ciągły postęp w rozwoju akceleratorów, szczególnie dobrze widoczny w dłuższej skali czasowej, jest stymulowany ogólnym rozwojem technicznym a także przystosowaniem budowanych urządzeń akceleratorowych do spełnienia wymagań stawianych urządzeniom produkcyjnym zarówno pod względem technicznym jak też ekonomicznym. Warto dodać, że obecny poziom techniczny akceleratorów nie tylko zabezpiecza spełnienie większości wymagań techniki radiacyjnej, ale również przyspiesza rozwój tej dziedziny możliwością zwiększenia skali procesów czy też zmniejszenia kosztów jednostkowych obróbki radiacyjnej.

2. Akceleratory przemysłowe

Podstawą działania akceleratorów jest proces przyspieszania cząstek obdarzonych ładunkiem, zachodzący pod wpływem pola elektrycznego. Różnice między poszczególnymi rodzajami akceleratorów można sprowadzić do różnic w wytwarzaniu pola przyspieszającego. W akceleratorach elektronów stosowanych technice radiacyjnej znalazły zastosowanie dwa podstawowe sposoby wytwarzania napięcia przyspieszającego. Są to:

- zasilacze wysokiego napięcia dla akceleratorów o działaniu wprost (akceleratory transformatorowe),
- generatory częstotliwości radiowych i mikrofalowych do zasilania rezonatorów, w których składowa elektryczna fali elektromagnetycznej jest wykorzystywana w procesie przyspieszania (akceleratory rezonansowe z jedną sekcją przyspieszającą, linowe akceleratory wielkiej częstotliwości).

Proces przyspieszania elektronów odbywa się w próżni, w której umieszczona jest katoda emitująca elektrony a także sekcja przyspieszająca, układ transportu i przemiatania wiązki zakończony folią wyjściową.

Akceleratory transformatorowe dominują w zastosowaniach przemysłowych z uwagi na możliwość osiągnięcia dużej mocy wiązki przy wysokiej sprawności tych urządzeń. Urządzenia tego typu budowane są najczęściej dla stosunkowo niskich energii elektronów mieszczących się w zakresie 0,05 - 1 MeV. Dla osiągnięcia wyższych energii stosowane są akceleratory rezonansowe typu pracujące z częstotliwościami 100 - 500 MHz (częstotliwości radiowe) oraz pracujące najczęściej w zakresie częstotliwości 1,3 - 3 GHz (mikrofale). W Tabeli 1 przedstawiono ważniejszych producentów tego typu urządzeń.

Tabela 1

Producenci i podstawowe parametry akceleratorów przeznaczonych do obróbki radiacyjnej wymagającej wyższych energii przyspieszonych elektronów

Producent	Zasada działania	Energia, [MeV]	Uwagi
NIIEFA, Rosja	liniowy	5 - 10	moc wiązki do 15 kW
Getinge Linac, Francja	liniowy	5 - 10	moc wiązki 5-15 kW
L3 Communication, USA	liniowy	10	moc wiązki 15 kW
Mevex, Kanada	liniowy	10	moc wiązki do 20 kW
IBA, Belgia	rezonansowy	5 - 10	moc wiązki do 700 kW

Liniowe akceleratory wielkiej częstotliwości o energii elektronów 5-10 MeV i mocy wiązki do 30 kW są powszechnie stosowane w procesie sterylizacji radiacyjnej. Niska sprawność energetyczna (do 10%) oraz stosunkowo wysoka cena tych urządzeń ogranicza zastosowania przemysłowe w zakresie obróbki radiacyjnej materiałów i produktów o niskim koszcie jednostkowym. Do najbardziej znanych producentów takich urządzeń należą firmy z Kanady, USA, Rosji i Francji. Liczącą pozycję zdobyły w ostatnim czasie producenci akceleratorów z Chin.

Punktem zwrotnym w zakresie akceleratorów rezonansowych było opatentowanie we Francji a wdrożenie w Belgii produkcji akceleratorów typu Rhodotron. Wiązka elektronów w akceleratorze tego typu przechodzi wielokrotnie przez pojedynczy rezonator koncentryczny, odpowiednio zawracana przez system elektromagnesów. Dzięki takiemu rozwiązaniu

uzyskano energię 10 MeV. Moc wiązki w największym akceleratorze tego typu wynosi 700 kW. Stosunkowo niska cena, duża moc wiązki a także stosunkowo wysoka sprawność energetyczna Rhodotronu, rzędu 50 %, stwarza możliwość prowadzenia procesów przemysłowych na dużą skalę z wykorzystaniem promieniowania hamowania, w pierwszym rzędzie na potrzeby sterylizacji radiacyjnej.

3. Urządzenia wyjściowe akceleratorów przemysłowych

Konstrukcja akceleratora zależy od przyjętej zasady działania a także od stosowanych przez każdego z producentów własnych rozwiązań technicznych. We wszystkich urządzeniach proces przyspieszania elektronów odbywa się w próżni, w której umieszczona jest katoda emitująca elektrony a także sekcja przyspieszająca, układ transportu i przemiatania wiązki zakończony folią wyjściową. Stosuje się dwie odmienne konstrukcje katod: punktową o średnicy od kilku do kilkudziesięciu mm i liniową, której długość w niektórych rozwiązaniach osiąga a nawet przekracza 3 m. Katoda liniowa upraszcza konstrukcję akceleratora i eliminuje potrzebę przemiatania wiązki. Katoda tego typu stosowana jest często w akceleratorach niskoenergetycznych (300 keV). Katoda punktowa bardziej rozpowszechniona, wymaga przemiatania wiązki. Szerokość przemiatania zależy od specyfiki procesu i mieści się zwykle w zakresie 0,6 - 2 m. Obciążenie termiczne folii wyjściowej (najczęściej folia tytanowa o grubości 30 - 50 μm) ogranicza dopuszczalną liniową gęstość prądu wiązki do wartości rzędu 1,5 mA/cm, co wymaga stosowania odpowiednio dużych urządzeń wyjściowych. Dla ograniczenia efektów wynikających z termicznego obciążenia folii wyjściowej, powodowanego stratami energii strumienia elektronów stosuje się przemiatanie typu x-y. Niekiedy dla zwiększenia prądu wiązki stosuje się dwa lub więcej równolegle umieszczonych okien wyjściowych, co w istotny sposób ogranicza liniowe wymiary układu wyjściowego akceleratora. Postęp jaki dokonuje się w zakresie materiałów kompozytowych przeznaczonych na okna wyjściowe może umożliwić w niedalekiej przyszłości wykonanie bardziej zwartych urządzeń o odpowiednio zwiększonej liniowej gęstości prądu wiązki.

Jedną z podstawowych zalet akceleratorów jest możliwość konstruowania urządzeń wyprowadzających wiązkę do atmosfery w oparciu o wymagania danego procesu technologicznego. Stosunkowo łatwo uzyskać zmianę kierunku wyprowadzenia wiązki oraz nietypową konfigurację pola promieniowania jonizującego. Praktyka pokazała, że pole magnetyczne jest znacznie bardziej efektywne od pola elektrycznego w oddziaływaniu na strumień przyspieszonych elektronów. Umożliwia to osiągnięcie zamierzonych rezultatów stosując tańsze i prostsze rozwiązania techniczne. Niekiedy obok elektromagnesów przemiatających wiązkę stosowane są magnetyczne układy korekcji toru przyspieszonych elektronów, umożliwiające wyprowadzenie wiązki prostopadłe do powierzchni folii na całej szerokości przemiatania. Istnieje wiele odmiennych konstrukcji urządzeń wyjściowych w zależności od przyjętego systemu transportu obrabianych materiałów, przy czym najbardziej rozpowszechniony jest układ z liniowym przemiataniem wiązki współpracujący z transporterem.

Oddzielnym zagadnieniem jest praktyczne wykorzystanie konwersji wiązki elektronów na promieniowanie hamowania. W ostatnim okresie zbudowano przemysłowe urządzenia tego typu, pracujące jako źródła dysponujące wyłącznie promieniowaniem hamowania przeznaczonym dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej. Należą do nich akceleratory z konwersją wiązki elektronów o mocy 150 kW i energią 5 MeV (Dynamitron) oraz 560 kW i energią 7 MeV (Rhodotron). Interesującym pomysłem oferowanym przez firmę IBA jest urządzenie

emitujące jednocześnie strumień promieniowania hamowania i wiązkę elektronów, wykorzystywane przy użyciu dwóch niezależnych linii transporterowych.

Cechą charakterystyczną procesu konwersji jest stosunkowo niska sprawność energetyczna procesu konwersji oraz niekorzystny rozkład przestrzenny promieniowania hamowania zdecydowanie obniża wskaźniki ekonomiczne obróbki radiacyjnej w porównaniu do procesu prowadzonego przy wykorzystaniu wiązki elektronów. Duża przenikalność promieniowania hamowania porównywalna z promieniowaniem γ ze źródeł kobaltowych może być wykorzystana w procesie obróbki radiacyjnej materiałów o stosunkowo dużej grubości lub zawierających przedmioty metalowe. Wydajności instalacji wykorzystującej promieniowanie hamowania jest 15-20 razy niższa od wydajności w procesie wykorzystania wiązki elektronów, jednak przy dalszym obniżaniu ceny akceleratorów oraz podwyższaniu ich sprawności rozwiązanie tego typu może stanowić ekonomicznie uzasadnioną alternatywę w stosunku do źródeł izotopowych. W chwili obecnej instalacje akceleratorowe wykorzystujące promieniowanie hamowania są bardziej opłacalne od źródeł kobaltowych przy aktywności powyżej 1,5 MCi. Ograniczenia zastosowań wynikają w pierwszym rzędzie z czynników ekonomicznych.

Poziom możliwości technicznych, przy uwzględnieniu aspektów ekonomicznych uzasadniają stosowanie promieniowania hamowania w obszarze techniki radiacyjnej: w badaniach; jako uzupełnienie obróbki wiązką elektronów w instalacjach akceleratorowych średniej mocy; w instalacjach dużej mocy. Aktualnie są dostępne narzędzia programowe niezbędne do ilościowych obliczeń związanych z emisją i absorpcją promieniowania hamowania.

4. Aspekty ekonomiczne technologii radiacyjnych

Najważniejsze przyczyny uzasadniające zastosowanie technologii radiacyjnych w skali przemysłowej to techniczne i ekonomiczne korzyści jakie można osiągnąć w porównaniu z technologiami klasycznymi przy realizacji określonych procesów. Jak wiadomo technologie radiacyjne mogą być prowadzone zarówno przy wykorzystaniu źródeł izotopowych jak i wiązki elektronów przyspieszonych do energii określonej wymaganiami danego procesu. Zalety stosowania wiązki elektronów w porównaniu do źródeł izotopowych polegają na:

- wysokiej wydajności instalacji wyposażonych w akceleratory elektronów,
- możliwość załączania i wyłączania urządzeń,
- pełna kontrola parametrów procesu,
- wysokie wykorzystanie energii elektrycznej,
- mały obszar napromieniowania,
- możliwość wprowadzenia do napromienianego obiektu znacznych energii,
- prosty układ transportera,
- małe koszty jednostkowe,
- lepsza akceptacja społeczna akceleratorowej instalacji radiacyjnej.

Do wad technologii radiacyjnej z wykorzystaniem wiązki elektronów zaliczyć należy ograniczony zasięg elektronów, wyższy koszt inwestycyjny oraz bardziej złożona eksploatacja (serwis urządzeń).

Na efekty ekonomiczne instalacji radiacyjnej wpływa szereg czynników. Do najistotniejszych zaliczyć należy:

1. Wielkość dawki promieniowania jonizującego charakterystyczna dla danego procesu oraz stopień wykorzystanie promieniowania jonizującego,
2. Koszty inwestycyjne (koszt akceleratora, budynku, osłon biologicznych, wyposażenia oraz koszty montażu i uruchomienia),

3. Koszty eksploatacyjne (osobowe, części zamienne, energia elektryczna, koszty obsługi kapitału).

Czynniki wymienione wyżej mają decydujący wpływ na efekty ekonomiczne instalacji radiacyjnej a w pierwszym rzędzie na zysk płynący z prowadzonej działalności produkcyjnej. Zysk według powszechnie przyjętej definicji oznacza różnicę między całkowitymi wpływami ze sprzedaży usług a poniesionymi w procesie eksploatacji wydatkami.

Do najważniejszych wydatków związanych z eksploatacją instalacji radiacyjnej zaliczyć należy: koszt materiałów, robocizny, podatki oraz spłatę kredytu. Najogólniej wydatki podzielić można na stałe, niezależne od wielkości produkcji oraz zmienne uzależnione od zakresu świadczonych usług. Wydatki stałe są związane ze spłatą kredytu (koszty inwestycyjne), kosztami administracyjnymi, ubezpieczeniem załogi i urządzeń, kosztami ochrony środowiska, podatkami i kosztami nowych opracowań. Koszty zmienne to z reguły wydatki na materiały, części zamienne, robocizna i energia elektryczna. Warto zaznaczyć, że koszty zmienne liczone na jednostkę produkcji zależą w sposób zasadniczy od wielkości produkcji.

Koszty inwestycyjne instalacji radiacyjnej są znaczne. Decydują o tym koszt akceleratora oraz budynku wyposażonego w osłony biologiczne. Odnosząc koszty inwestycji do ceny akceleratora można przyjąć w uproszczeniu, że są stanowią one 15 - 40 % kosztów inwestycyjnych. Dla akceleratorów o dużej mocy obserwuje się znaczny spadek udziału kosztów zakupu akceleratora w sumarycznych kosztach inwestycji.

Koszty eksploatacyjne można podzielić na stałe, niezależne od wielkości produkcji oraz koszty rosnące proporcjonalnie do poziomu usług. Do pierwszych zaliczyć należy amortyzację (obsługa kredytu), koszty administracji i inne opłaty stałe. Kwoty te w sposób drastyczny wpływają na poziom kosztów jednostkowych przy niewielkim wykorzystaniu mocy produkcyjnych. Najczęściej wykorzystanie instalacji radiacyjnej w wymiarze ponad 1500 godzin w skali roku gwarantuje uzyskanie korzystnych wskaźników ekonomicznych. Koszty eksploatacyjne uwzględniające spłatę kredytu, koszty obsługi urządzeń i administracji, koszty bieżące (energia elektryczna, woda) oraz koszt części zamiennych są na poziomie 100-500 \$ za godzinę pracy akceleratora zależnie od wydajności instalacji oraz poziomu kosztów w danym kraju.

5. Podsumowanie

Podstawową cechą współczesnych instalacji radiacyjnych jest dopasowanie konstrukcji akceleratora oraz instalacji pomocniczych do parametrów procesu technologicznego. Oznacza to zastosowanie odpowiedniej energii określającej zasięg elektronów w napromienianym obiekcie oraz moc wiązki zabezpieczającej określoną wydajność instalacji. Istotnym elementem ograniczającym koszty budowlane jest zwarta budowa urządzeń wchodzących w skład akceleratora.

Sprawność akceleratorów przemysłowych to jeden z istotnych elementów wpływających na wydajność i efekty ekonomiczne instalacji radiacyjnej, równie ważny jak wielkość zużycia energii elektrycznej przez urządzenia pomocnicze. Warto jednak zaznaczyć, że konstrukcja dowolnego akceleratora stanowi kompromis między ceną, sprawnością i rozmiarami urządzenia. Koszt akceleratorów przemysłowych w przeliczeniu na 1W mocy wiązki akceleratora z jednym rezonatorem wynosi 20 - 100 \$, zaś dla akceleratorów liniowych 50 - 150 \$.

USA, Rosja, Francja, Kanada to kraje gdzie znajdują się główni producenci akceleratorów dla zastosowań przemysłowych. Chiny posiadają warunki do podjęcia budowy takich urządzeń nie tylko na potrzeby wewnętrzne.

Proces sterylizacji radiacyjnej prowadzony przy wykorzystaniu akceleratorów elektronów wymaga znacznych nakładów inwestycyjnych. Istotną konsekwencją tego faktu są malejące w sposób znaczący koszty jednostkowe w warunkach intensywnej eksploatacji urządzeń. Skutecznym sposobem zmniejszenia kosztów eksploatacyjnych jest stosowanie akceleratorów o dobranej energii elektronów (wysokie wykorzystanie wiązki elektronów) oraz odpowiednio dużej mocy wiązki. Obecnie obserwuje się tendencję do zmniejszenia kosztów eksploatacyjnych do poziomu rzędu 250 \$/h. Uzyskanie odpowiednio niższych kosztów eksploatacyjnych jest łatwiejsze w akceleratorach pracujących na niższych częstotliwościach roboczych i wyższej mocy wiązki.

Istotne ograniczenie kosztów inwestycyjnych można osiągnąć rezygnując z budowy nowego budynku przeznaczonego dla instalacji radiacyjnej. Korzystniejszym rozwiązaniem stosowanym często w instalacjach przemysłowych jest budowa systemu osłon biologicznych dla akceleratora elektronów na istniejącej hali produkcyjnej. Osłony takie budowane są niekiedy z elementów prefabrykowanych.

Istotną cechą nowoczesnych rozwiązań konstrukcyjnych jest budowa akceleratorów wyposażonych w komputerowy system sterowania pracą urządzenia. Z reguły system taki jest w stanie współpracować z urządzeniami pomocniczymi takimi jak transporter czy układ do napromieniania w systemie ciągłym. Daje to możliwość skutecznej kontroli warunków napromieniania oraz eliminuje ewentualne błędy obsługi, zapewnia przy tym archiwizację danych oraz upraszcza pomiary dozymetryczne. Rozwiązanie takie upraszcza znacznie proces walidacji całej instalacji co jest obecnie wymagane w odniesieniu do procesu sterylizacji radiacyjnej.

Uruchomiona w IChTJ w 1993 Stacja Sterylizacji Radiacyjnej jest przykładem instalacji z założenia przystosowanej do masowej obróbki radiacyjnej sprzętu medycznego jednorazowego użytku (Tabela 2). Stacja powstała w oparciu o fundusze rządowe (zamówienie rządowe) a także środki instytutowe przeznaczone na ten cel.

Tabela 2

Stacja Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ

AKCELERATOR	BUDYNEK	PARAMETRY PROCESU
Elektronika 10/10		
energia elektronów 10 MeV	powierzchnia 1814 m ²	szybkość transp. 0,3 - 7 m/min
moc wiązki 15 kW	objętość 9230 m ²	opakowanie jednostkowe
szer. przemiatania 65 cm	powierzchnia magazynowa	56x45x(10-30) cm; 0,05 m ³
Zasilani AC 120 kVA	2 x 288 m ²	wydajność 10 000 kg kGy/h

Rozwój technologii akceleratorów stosowanych w technice radiacyjnej jest widoczny w dłuższej skali czasowej. W stosunkowo krótkim czasie można oczekiwać praktycznych rezultatów transferu technologii z obszaru akceleratorów badawczych stosowanych w fizyce wysokich energii. Należą do nich akceleratory wykorzystujące zjawisko nadprzewodnictwa w budowie struktury przyspieszającej, akcelerator typu e-FFAG charakteryzujące się stałym polem magnetycznym definiującym warunki pracy podobnie jak w cyklotronie oraz dynamiką wiązki analogicznie jak synchrotronie, a także akceleratory liniowe wykorzystujące w procesie przyspieszania falę ciągłą. Akceleratory tego typu powinny charakteryzować się odpowiednio wysoką energią, dużą mocą, zwartą budową i możliwie niską ceną.

Sterylizacja radiacyjna na tle innych metod wyjaławiania

Andrzej Rafalski

*Stacja Sterylizacji Radiacyjnej
Centrum Badań i Techniki Radiacyjnej
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
w Warszawie*

Za początki sterylizacji sprzętu medycznego można uznać wyżarzanie w ogniu narzędzi chirurgicznych przez medyków w średniowieczu. Dopiero odkrycie drobnoustrojów chorobotwórczych w drugiej połowie XIX wieku i udowodnienie, że stanowią one źródło zakażeń szpitalnych oraz rozpowszechnienie się chorób zakaźnych, zwróciło uwagę na konieczność zapobiegania tym zagrożeniom.

Podstawowym zadaniem producentów sprzętu medycznego jest dostarczanie służbie zdrowia narzędzi chirurgicznych, terapeutycznych, farmaceutyków i innego sprzętu pomocniczego całkowicie wolnych od drobnoustrojów chorobotwórczych w asortymencie i ilościach zapewniających pokrywanie wszystkich potrzeb w tym zakresie.

Spośród wielu metod sterylizacji trzy zdobyły największą popularność: metoda termiczna, radiacyjna i gazowa. Dwie pierwsze należą do metod fizycznych, trzecia do metod chemicznych. Metoda termiczna jest najstarszą metodą sterylizacji. Polega na traktowaniu sprzętu medycznego, najczęściej wielokrotnego użytku, gorącym powietrzem o lub mieszaniną pary wodnej i powietrza.

Sterylizacja suchym powietrzem odbywa się w temperaturze 160°-180° i trwa od 30 do 120 min, natomiast sterylizacja parą wodną odbywa się w temperaturze 120°-135° i trwa od 3 do 15 min. Metoda termiczna była stopniowo wypierana z praktyki klinicznej przez pozostałe dwie metody, jednak nadal jest stosowana w pewnych okolicznościach, np. do sterylizacji narzędzi chirurgicznych do natychmiastowego użytku.

Lawinowy wzrost produkcji sprzętu jednorazowego użytku (najczęściej z tworzyw sztucznych) po II wojnie światowej spowodował konieczność wynalezienia innych metod sterylizacji – metoda termiczna nie mogła być tu stosowana. Od lat 40. zaczęto stosować metodę gazową, najczęściej przy pomocy tlenu etylenu. Jest to najbardziej znana i rozpowszechniona metoda sterylizacji chemicznej. Tlenek etylenu – $(CH_2)_2O$ (EtO) jest to gaz, skraplający się w temperaturze 11-12°C. Jest bardzo reaktywny i silnie bakteriobójczy, jednocześnie toksyczny, mutagenny i rakotwórczy. Z powietrzem tworzy mieszaninę wybuchową. Metoda gazowa choć prosta, ma kilka wad:

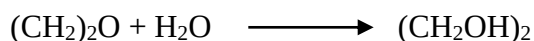
Opakowanie: aby umożliwić dostęp tlenu etylenu do wnętrza opakowania ze sterylizowanym wyrobem, konieczne jest przygotowanie opakowania półprzepuszczalnego – mogącego przepuszczać gaz, a zatrzymywać bakterie.

Czas sterylizacji: dyfuzja tlenu etylenu do opakowania, a następnie jego oddyfundowanie na zewnątrz jest procesem długotrwałym, na którego czas trwania nie mamy wpływu.

Nieskuteczna dla przestrzeni zamkniętych: przestrzenie zamknięte (jak np. strzykawki) lub trudnodostępne (np. cienkie kapilary), do których gaz nie dotrze, nie będą wysterylizowane.

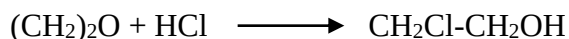
Toksyczne produkty reakcji: tlenek etylenu reaguje z wieloma związkami chemicznymi, z których najważniejsze to:

Reakcja z wodą:



Powstający w niej glikol jest trujący.

W przypadku sterylizowania materiałów zawierających polichlorek winylu (PCW) powstaje niebezpieczna i silnie rakotwórcza etylenochlorohydryna:



Ponieważ są to ciecze o wysokiej temperaturze wrzenia, nie mogą odparować i oddyfundować ze sterylizowanego opakowania pozostając w nim praktycznie na zawsze.

Z tym wiąże się następne ograniczenie:

Metoda gazowa nie jest zalecana dla niektórych materiałów, np. przeszczepów.

Szkodliwość dla środowiska: w przypadku rozszczelnienia się instalacji do środowiska dostaje się bardzo toksyczny gaz.

Metoda gazowa ma natomiast jedną zasadniczą **zaletę**: jest stosunkowo tania.

Sterylizacja radiacyjna polega na dostarczeniu do hermetycznie opakowanego materiału odpowiedniej porcji energii przy pomocy promieniowania jonizującego typu elektromagnetycznego (promieniowanie γ lub X) lub korpuskularnego. Radiacyjną metodę sterylizacji zaczęto stosować w połowie lat 50. Ma ona w porównaniu z gazową następujące **zalety**:

Opakowanie: nie musi być półprzepuszczalne – wystarczy, że będzie nieprzepuszczalne dla drobnoustrojów. Opakowanie nie stanowi przeszkody dla wiązki szybkich elektronów.

Czas sterylizacji: efektywny czas przebywania danego punktu materiału w polu wiązki elektronów wynosi dla dawki 25 kGy ok. 5 sekund, dla dawek mniejszych proporcjonalnie mniej. Całkowity czas przebywania (licząc od wejścia do wyjścia z bunkra) wynosi ok. 30 minut.

Przestrzenie zamknięte: nie stanowią problemu dla wiązki elektronowej – elektrony dotrą do każdej, nawet zamkniętej, przestrzeni. Wiązka elektronowa sterylizuje w takim samym stopniu wyrób w całej jego masie, opakowanie oraz powietrze lub gaz obojętny znajdujący się wewnątrz opakowania. Ta unikalna właściwość promieniowania jonizującego umożliwia sterylizowanie wyrobów medycznych zaspawanych na stałe w szczelnych opakowaniach z tworzyw sztucznych (najczęściej z polietylenu) umieszczonych w dużych kartonach zbiorczych zawierających dziesiątki, a często i setki opakowań jednostkowych. Kartony dostarczone przez zleceniodawcę pozostają nienaruszone przed, w trakcie i po sterylizacji. Jest to bardzo cenna z praktycznego punktu widzenia cecha metody radiacyjnej, wyróżniająca ją spośród innych metod sterylizacji.

Produkty reakcji: wiązka elektronów przechodząc przez materię nie zostawia żadnych produktów reakcji. W tym miejscu należy z naciskiem podkreślić, że wiązka elektronów nie wywołuje w napromieniowywanym materiale żadnej radioaktywności wzbudzonej, czyli materiał nie może stać się promieniotwórczy po sterylizacji radiacyjnej.

Przeszczepy: jest to jedyna możliwa metoda sterylizacji przeszczepów tkankowych, kostnych i innych.

Szkodliwość dla środowiska: żadna – akcelerator jest umieszczony w bunkrze o bardzo grubych, betonowych ścianach, które całkowicie zabezpieczają pracowników stacji, a tym bardziej nie stanowią niebezpieczeństwa dla dalszych obszarów. Po wyłączeniu akcelerator nie wytwarza żadnego promieniowania.

Metoda sterylizacji radiacyjnej ma jedną zasadniczą **wadę** – jest droższa.

Podsumowując należy stwierdzić, że sterylizacja radiacyjna jest metodą szybką, czystą i bezpieczną i dlatego znajduje szerokie zastosowanie w wielu krajach świata do wyjaławiania wyrobów medycznych z tworzyw sztucznych, jak również przeszczepów tkankowych, endoprotez, farmaceutyków i kosmetyków.

Biologiczne działanie promieniowania jonizującego, ze szczególnym uwzględnieniem mikroorganizmów.

Sylwester Sommer

Zakład Naukowy – Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

Co to jest sterylizacja radiacyjna?

Sterylicacja radiacyjna jest jednym z rodzajów sterylizacji – bardzo efektywnym i coraz częściej używanym. Do zabijania mikroorganizmów (bakterii, grzybów, ritaksji, wirusów, prionów) oraz ich form przetrwalnikowych używa się albo promieniowania UV, albo promieniowania gamma najczęściej ze źródła – bomby kobaltowej ^{60}Co , albo wiązki elektronów o energii do 10 MeV. Efektywna dawka promieniowania, którą należy użyć jest różna w zależności od: tego jaki obiekt sterylizujemy, w jakich fizycznych warunkach to robimy (temperatura, uwodnienie, obecność tlenu) i jak bardzo obiekt jest zanieczyszczony mikrobiologicznie. Zazwyczaj wynosi ona kilkaset J/m^2 (dżul/metr kwadratowy) przy promieniowaniu UV oraz kilkadziesiąt kGy (kilogray) jeżeli używamy promieniowania gamma lub wiązki elektronów (Katia Aparecida da Silva Aquino 2012). Należy podkreślić, że chociaż promieniowanie UV jest tańsze w użyciu, to nie jest tak efektywne jak promieniowanie jonizujące. Szczególnie jeżeli napromieniamy obiekty nie przezroczyste, pochłaniają światło UV lub są opakowane. Tego typu bariery nie są żadnym problemem, jeżeli używamy promieniowania jonizującego.

Znaczenie dawek

Ażeby uzmysłowić sobie co to jest za wielkość kilogray popatrzmy do tabeli 1. Przeciętna dawka na jaką Polacy są narażeni w ciągu roku wynosi 3,6 mGy czyli 0,0036 Gy (Roczny raport prezesa Państwowej Agencji Atomistyki za 2018). Dawka śmiertelna dla człowieka, tzw. $\text{LD}_{50/30}$ lethal dose, przy której w ciągu 30 dni umrze 50% populacji wynosi około 4-5 Gy (Hall i Giaccia 2019). Natomiast do efektywnej sterylizacji używamy najczęściej 25 kGy czyli 25 000 Gy – dawki 5000 razy większej od dawki śmiertelnej dla człowieka i aż 7 milionów razy większej od dawki jaką otrzymujemy w ciągu roku.

Biologiczne działanie promieniowania

Oddziaływanie promieniowania na żywą materię jest inne dla promieniowania UV, niż dla promieniowania jonizującego. Generalnie przyjmuje się, że w obu przypadkach celem promieniowania jest kwas nukleinowy: DNA, a w przypadku wirusów również RNA. O ile UV wprowadza szereg zmian bezpośrednio do DNA (fotoprodukty, addukty), to promieniowanie jonizujące tylko w 30% powoduje bezpośrednie uszkodzenie cząsteczki DNA (poprzez jonizację), natomiast w 70% jonizując wodę w cytozolu indukuje powstanie reaktywnych form tlenu czy wolnych rodników (np. rodnik hydroksylowy OH[•]), które dopiero pośrednio uszkadzają DNA. Twierdzenie, że głównym celem promieniowania w komórkach są kwasy nukleinowe nie znaczy, że nie wpływa ono na inne organelle. Inne organelle nie są tak promieniowrażliwe jak jądro, częściowo dlatego, że występują w wielu kopiach, albo mogą być łatwo zastąpione czy zsyntetyzowane *denovo*.

Pierwsza linia obrony komórek przed promieniowaniem, polega na zapobieganiu uszkodzeniom DNA wywołanym przez promieniowanie na drodze bezpośredniej lub pośredniej. Jednym z mechanizmów może być wytworzenie ściany komórkowej hamującej w pewnym stopniu docieranie promieniowania do wnętrza komórki. Przykładem jest bakteria *Deinococcus radiodurans*, która jest w stanie wytrzymać dawkę 5 000 Gy bez widocznego spadku żywotności (Ito 1983). Bakteria ta oprócz błony komórkowej posiada jeszcze pięć warstw ściany komórkowej. Kolejnym przystosowaniem zmniejszającym wrażliwość na promieniowanie może być specjalna budowa genomu polegająca na licznych powtórzeniach najważniejszych regionów DNA. Powstawianiu uszkodzeń DNA mogą również zapobiegać barwniki takie jak melanina syntetyzowana przez grzyby *Cryptococcus neoformans* i *Histoplasma capsulatum* oraz białka i enzymy takie jak glutation, dysmutaza ponadtlenkowa i katalaza obecne w wielu typach komórek prokariotycznych i eukariotycznych. Mechanizm ochronny jest w tym przypadku związany z usuwaniem reaktywnych form tlenu i wolnych rodników powstających na skutek radiolizy wody co hamuje pośrednie uszkadzanie DNA przez promieniowanie.

Gdy pierwsza linia obrony zawiedzie dochodzi do uszkodzenia DNA przez promieniowanie. Znamy wiele typów uszkodzeń DNA: uszkodzenia i modyfikacje zasad, uszkodzenia nukleotydów, pęknięcia pojedynczoniciowe, pęknięcia podwójnoniciowe czy uszkodzenia kompleksowe. Uszkodzenia DNA mogą zostać naprawione, nienaprawione lub naprawione błędnie. Miarą promieniooporności danego organizmu jest sprawność systemów naprawczych. Białka biorące udział w naprawie DNA są dobrze konserwowane, to znaczy że analogiczne białka są podobne u większości organizmów. Świadczy o ich niezbędności. W naprawie bierze udział cały szereg enzymów, które są dobrze poznane u wyższych organizmów, szczególnie u człowieka. Znamy kilka systemów naprawy DNA u bakterii: fotoreaktywacja, naprawa z wycięciem zasad, naprawa z wycięciem nukleotydów, naprawa niesparowanych zasad, rekombinacja homologiczna, rekombinacja niehomologiczna SOS i inne. Znane są również systemy naprawy DNA w komórkach drożdży, natomiast niewiele wiadomo w jaki sposób popromienne uszkodzenia są naprawione w grzybach, czy jeżeli w ogóle, w cząstkach wirusów.

W organizmach wyższych komórki z nienaprawionym DNA są usuwane z organizmu na drodze apoptozy lub śmierci mitotycznej. Przy masowych uszkodzeniach komórki umierają na drodze nekrozy. W trakcie sterylizacji radiacyjnej usiłujemy uszkodzić DNA mikroorganizmów i w konsekwencji spowodować ich śmierć.

Skutki stochastyczne i deterministyczne promieniowania

Uszkodzenia DNA mogą zostać wiernie naprawione co jest najczęstszą sytuacją lub błędnie naprawione. Efektem błędnej naprawy są mutacje oraz aberracje chromosomowe. Tego typu skutki promieniowania nazywamy skutkami stochastycznymi i mogą one być powodowane nawet bardzo niskimi dawkami promieniowania. Wraz ze wzrostem dawki prawdopodobieństwo ich powstania rośnie. Skutki stochastyczne mogą być początkiem procesu nowotworzenia. Tak więc paradoksalnie, dla organizmów wielokomórkowych, w dłuższym dystansie czasu, lepiej jest jak uszkodzona komórka umrze lub zostanie usunięta, niż gdy uszkodzona czy błędnie naprawiona będzie dalej funkcjonowała i dzieliła się.

Jeżeli dawka promieniowania jest na tyle wysoka by wywołać symptomy kliniczne mamy do czynienia ze skutkami deterministycznymi. Są one rezultatem umierania komórek w najbardziej promieniowrażliwych tkankach: limfocytach czy komórkach kosmków jelitowych. Jeżeli wystarczająco dużo komórek w danej tkance umrze, to tkanka przestaje prawidłowo funkcjonować i mamy do czynienia z chorobą popromienną.

Promieniowrażliwość mikroorganizmów

Mikroorganizmy są uznawane za dużo bardziej promieniooporne od organizmów wyższych. Wynika to prawdopodobnie: ze sprawnych mechanizmów naprawy DNA, prostszej niż u wyższych organizmów organizacji genomu, a także obecności wielu kopi materiału genetycznego w jednej komórce. Za miarę promieniooporności mikroorganizmów przyjmujemy współczynnik D_{10} , który pokazuje przy jakiej dawce liczba mikroorganizmów zostanie zredukowana 10-krotnie, czy inaczej 90% mikroorganizmów zginie. Jeżeli uszeregujemy mikroorganizmy od najmniej promieniowrażliwych do najbardziej promieniowrażliwych to na początku mamy grzyby (pleśnie) z D_{10} na poziomie 0,03 – 0,5 kGy, potem bakterie w stanie wegetatywnym (D_{10} na poziomie 1-2 kGy), następnie bakterie w stanie przetrwalnikowym (D_{10} na poziomie 3-7 kGy) i wirusy o D_{10} na poziomie 5-9 kGy, patrz Tabela 1.

Osobną grupą czynników infekcyjnych są priony. Priony są to białkowe cząsteczki zakaźne, które nie zawierają kwasów nukleinowych. Priony nie są organizmami żywymi. Są niepoprawnie sfałdowanymi białkami, które mogą się namnażać poprzez indukowanie zmian struktury innych cząsteczek białka. W ich przypadku promieniowanie może ewentualnie zmieniać konformację cząsteczki białka, czyniąc je nieaktywnymi.

Na zakończenie chciałem napisać parę słów o jednych z najbardziej promienioopornych organizmów jakie znamy – bakteriach *Deinococcus radiodurans*. Potrafią one przeżyć dawki rzędu 1,5 kGy, czyli 500 razy większe niż organizmy wyższe (Ito 1983). Zawdzięczają swoją oporność wielu kopiom materiału genetycznego w jednej komórce i sprawnym mechanizmom naprawy DNA. Naukowcy całkowicie zsekwencjonowali genom tej bakterii i znaleźli gen odpowiadający za promieniooporność. Nazwany został *irrE* i gdy się go usunie to bakteria staje się promieniowrażliwa (Markova 2007).

Dawka jaką otrzymuje rocznie mieszkaniec Polski ze źródeł naturalnych i medycznych (Gy)	0,0036
Dawka jaką zgodnie z prawem może otrzymać rocznie mieszkaniec Polski ze źródeł sztucznych, innych niż medyczne (Gy)	0,0010
Dawka śmiertelna dla człowieka (LD _{50/30} , Gy)	4 - 5
D ₁₀ dla pleśni (Gy)	300 - 500
Dawka śmiertelna dla bakterii <i>Escherichia coli</i> (Gy)	200 - 800
Dawka śmiertelna dla bakterii <i>Deinococcus radiodurans</i> (Gy) [5]	15 000
D ₁₀ dla bakterii w formie wegetatywnej (Gy)	1 000 – 2 000
D ₁₀ dla bakterii w formie przetrwalnikowej (Gy)	3 000 – 7 000
D ₁₀ dla wirusów (Gy)	5 000 – 9 000
Dawka standardowa przy sterylizacji radiacyjnej (Gy)	25 000

Tabela 1. Promieniowrażliwość różnych organizmów oraz wielkości dawek ważnych w ochronie radiologicznej. LD_{50/30} czyli lethal dose, dawka przy której w ciągu 30 dni umrze 50% populacji. D₁₀ współczynnik, który pokazuje przy jakiej dawce liczba mikroorganizmów zostanie zredukowana 10-krotnie.

Bibliografia:

1. Kátia Aparecida da Silva Aquino (2012), Sterilization by Gamma Irradiation, Gamma Radiation, Prof. Feriz Adrovic (Ed.), ISBN: 978-953-51-0316-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/gammaradiation/>;
2. Roczny raport prezesa Państwowej Agencji Atomistyki za 2018, dostępny: http://paa.gov.pl/strona-156-raport_roczny_prezesa.html ;
3. Hall E.J, Giaccia A.J. (2019), Radiobiology for the Radiologist., Wolters Kluwer.
4. Ito H, Watanabe H, Takeshia M, Iizuka H (1983), Isolation and identification of radiation-resistant cocci belonging to the genus *Deinococcus* from sewage sludges and animal feeds. Agric". Biol. Chem. 47 (6): 1239–47;
5. Makarova K.S. et al. (2007), *Deinococcus geothermalis*: The Pool of Extreme Radiation Resistance Genes Shrinks, Plos One. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0000955>;

WYZNACZANIE DAWKI STERYLIZACYJNEJ

mgr inż. Magdalena Rzepna

Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

m.rzepna@ichtj.waw.pl

Sterylizacja to proces stosowany w celu otrzymania produktu wolnego od zdolnych do życia drobnoustrojów. Procedury postępowania podczas wyznaczania dawki sterylizacyjnej opisane są w normie PN-EN ISO 11137-2:2015 [1]. Wybór dawki sterylizacyjnej leży w gestii producenta wyrobu medycznego i on jest za to odpowiedzialny. Dlatego też, aby wykonać badania i mieć dowód zgodności z normami, producent musi mieć dostęp do laboratorium mikrobiologicznego oraz do elektronowego źródła promieniowania.

Dawkę sterylizacyjną można określić:

- Na podstawie znajomości liczby i/lub oporności radiacyjnej zanieczyszczenia mikrobiologicznego obecnego na wyrobie.
- Poprzez zastosowanie dawki 25 kGy lub 15 kGy, poprzedzone udowodnieniem skuteczności tej dawki dla danego wyrobu

Najważniejsze definicje:

Dawka sterylizacyjna - minimalna dawka pochłonięta wymagana do osiągnięcia założonego poziomu zapewnienia sterylności. Jednostką dawki promieniowania jest kGy określający ilość energii promieniowania pochłoniętą przez jednostkę masy

SAL – poziom zapewnienia sterylności – prawdopodobieństwo pojawienia się pojedynczego, zdolnego do życia drobnoustroju na produkcie po sterylizacji, ma wymiar ilościowy np. 10^{-6} .

SIP – część jednostki produktu – określona część produktu stosowanego w ochronie zdrowia, która jest badana.

Dawka weryfikacyjna – dawka promieniowania przewidywana do uzyskania wstępnego oznaczenia $SAL \geq 10^{-2}$ stosowana podczas ustalania dawki sterylizacyjnej.

Jeżeli dawka sterylizacyjna jest ustalana na podstawie liczby i/lub oporności radiacyjnej zanieczyszczenia mikrobiologicznego to powinna być ustalona jedną z następujących metod:

- Metoda 1 dla wielokrotnych i pojedynczych serii
- Metoda 2B
- Metoda 2B
- Metoda dająca pewność osiągnięcia wymaganego poziomu zapewnienia sterylności.

Skuteczność dawki sterylizacyjnej może być udowodniona jedną z następujących metod:

A) dla produktów ze wstępnym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym w zakresie od 0,1 do 1000: Metoda VDmax25, Metoda 1, Metoda 2, Metoda zapewniająca osiągnięcie SAL 10^{-6}

B) dla produktów ze wstępnym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym w zakresie od 0,1 do 1,5: Metoda VDmax15, Metoda 1, Metoda 2, Metoda zapewniająca osiągnięcie SAL 10^{-6}

METODA 1

Polega na oszacowaniu dawki dla $SAL = 10^{-2}$, a następnie ekstrapolacji do wymaganego SAL.

Sposób postępowania:

1. Określić poziom zapewnienia sterylności (SAL). Wybrać, co najmniej 10 produktów jednostkowych z trzech niezależnych serii.

2. Oznaczyć średnie zanieczyszczenie mikrobiologiczne na produkcie dla każdej z trzech serii, obliczyć średnią dla danej serii oraz wyliczyć średnie zanieczyszczenie dla wszystkich wybranych produktów. Wybrać jedną z następujących wartości średniego wstępnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego:

a) największą średnią wartość serii, jeżeli średnia serii jest równa lub większa niż dwukrotność średniej z całości,

b) średnią z całości, jeżeli średnie serii są mniejsze niż dwukrotna średnia z całości.

3. W celu określenia dawki weryfikacyjnej należy odczytać z Tabeli nr 5 (norma PN-EN ISO 11137-2) dawkę dla $SAL=10^{-2}$. Jeżeli w tabeli nie znajdziemy wartości odpowiadającej średniemu zanieczyszczeniu należy przyjąć wartość większą.

4. Przeprowadzenie eksperymentu dawki weryfikacyjnej polega na wybraniu z jednej serii 100 produktów, napromieniowaniu dawką weryfikacyjną a następnie wykonaniu badania sterylności, każdego jednostkowego produktu.

5. Weryfikacja zostaje zaakceptowana, jeżeli nie stwierdzono więcej niż dwa niesterylne produkty na 100.

6. Dawkę sterylizacyjną ustalamy na podstawie Tabeli 5 uwzględniając średnie zanieczyszczenie mikrobiologiczne lub średnie zanieczyszczenie mikrobiologiczne dla całego produktu, jeżeli zastosowano SIP mniejszy niż jeden.

Stosując Metodę 1 dla wielokrotnych lub pojedynczych serii oraz dla produktów ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym w zakresie $0.1 \div 0.9$ cfu/produkt należy uwzględnić że:

-do badań brany jest cały produkt

-należy zastosować współczynnik korekcyjny przy określaniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego

- stosuje się inną tabelę do wyznaczania dawki pozwalającej osiągnąć założony SAL.

METODA 2

Istnieją dwie procedury wyznaczania dawki Metodą 2:

Metoda 2A – przeznaczona dla produktów o wstępnym zanieczyszczeniu mikrobiologicznym, którego można się spodziewać po normalnym procesie produkcyjnym

Metoda 2B – przeznaczona dla produktów o jednolitym i bardzo niskim zanieczyszczeniu mikrobiologicznym

Metoda 2A polega na wyznaczeniu dawki poprzez napromieniowanie produktu wzrastającymi dawkami zaczynając od 2kGy i zwiększając co 2kGy.

Sposób postępowania:

1. Określić poziom zapewnienia sterylności (SAL). Wybrać co najmniej po 280 produktów jednostkowych z trzech niezależnych serii produkcyjnych.

2. Eksperyment dawki wzrastającej polega na napromieniowaniu dla każdej z trzech serii 20 produktów jednostkowych, przynajmniej 9 dawkami, zaczynając od 2kGy i zwiększając kolejne dawki o 2 kGy. Po napromieniowaniu produkty poddaje się badaniu sterylności. Uzyskane dane z eksperymentu:

a) seria ffp jest pierwszą wzrastającą dawką, przy której przynajmniej jeden na 20 wyników badań sterylności jest ujemny

b) określenie liczby dodatnich wyników badań sterylności dla mediany ffp i korzystając z Tabeli nr 7 określenie A

c) $FFP = \text{mediana ffp} - A$

d) d^* - należy wyznaczyć dla każdej serii i jest to:

- mniejsza dawka dwóch z rzędu wzrastających dawek, przy której nie było dodatnich wyników badań sterylności, a po której nie było więcej niż jeden dodatni wynik badania sterylności, lub

- pierwsza wzrastająca dawka, przy której pojawił się jeden dodatni wynik badania sterylności natychmiast poprzedzona jedną, i tylko jedną dawką, przy której nie było dodatnich wyników badań sterylności, i po której wszystkie wyniki badań sterylności były ujemne

e) D^* jest medianą z trzech serii d^*

f) CD^* - seria dla której $d^* = D^*$

3. Przeprowadzenie eksperymentu dawki weryfikacyjnej polega na napromieniowaniu 100 produktów jednostkowych z CD^* serii dawką D^* , wyznaczenie najwyższej dawki jaka została dostarczona do produktu jednostkowego (DD^*). Jeżeli średnia arytmetyczna z najwyższej i najniższej dawki dostarczonej do produktu jednostkowego, stanowi mniej niż 90% D^* a wyniki badań sterylności są akceptowalne, eksperyment nie wymaga powtórzenia.

4. Analiza wyników. Otrzymanie pierwszej niedodatniej dawki (FNP) uwzględniając następujące zależności (gdzie: CD^* to liczba dodatnich wyników badań sterylności, po eksperymentie dawki weryfikacyjnej):

a) $CD^* \leq 2$, to $FNP = DD^*$

b) $2 < CD^* < 10$, to $FNP = DD^* + 2,0 \text{ kGy}$

c) $9 < CD^* < 16$, to $FNP = DD^* + 4,0 \text{ kGy}$

5. Ustalenie dawki sterylizacyjnej

a) wyznaczenie $DS = 2 + 0,2(FNP - FFP)$ gdy $(FNP - FFP) < 10 \text{ kGy}$,

$DS = 0,4(FNP - FFP)$ gdy $(FNP - FFP) \geq 10 \text{ kGy}$

b) wyznaczenie $D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$

c) obliczenie dawki sterylizacyjnej $= D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS)$

Metoda 2B polega na wyznaczeniu dawki poprzez napromieniowanie wzrastającymi dawkami zaczynając od 1kGy i zwiększając co 1kGy. Sposób postępowania jest analogiczny jak w Metodzie 2A oraz wymagane jest spełnienie następujących warunków:

- stosowanie całego produktu ($SIP=1$),
- po napromieniowaniu jakąkolwiek dawką wzrastającą, liczba dodatnich wyników badań sterylności nie może przekroczyć 14,
- FNP nie może przekroczyć 5,5kGy
- należy pobrać co najmniej po 260 produktów z trzech różnych serii

Metoda $VD_{\max}^{25}$

Polega na udowodnieniu, że przy dawce 25 kGy otrzyma się $SAL = 10^{-6}$.

Sposób postępowania:

1. Wybrać co najmniej po 10 produktów jednostkowych z trzech niezależnych serii produkcyjnych.

2. Określić średnie zanieczyszczenia mikrobiologiczne dla każdego produktu jednostkowego i wyznaczyć średnie zanieczyszczenia mikrobiologicznego na przedmiocie dla każdej z trzech serii (średnia serii) oraz wyliczenie średniego zanieczyszczenia dla wszystkich wybranych produktów. Porównać średnie z trzech serii z całkowitym średnim

zanieczyszczeniem i stwierdzić czy któraś średnia serii stanowi dwukrotność lub więcej całkowitego zanieczyszczenia średniego.

3. Określić $VD_{\max}^{25}$ z tabeli 9, na podstawie przyjętego całkowitego średniego zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

4. Przeprowadzenie eksperymentu dawki weryfikacyjnej – wybrać 10 produktów jednostkowych z pojedynczej serii produktu a następnie napromienić dawką $VD_{\max}^{25}$.

5. Interpretacja wyników.

a) skuteczności dawki $VD_{\max}^{25}$, jako dawki sterylizacyjnej jest udowodniona, kiedy stwierdzamy nie więcej niż jedno dodatnie badanie sterylności na 10 przeprowadzonych.

b) musimy dokonać potwierdzenia eksperymentu dawki weryfikacyjnej, jeżeli dostaliśmy dwa dodatnie badania sterylności.

c) nie akceptujemy weryfikacji, jeżeli uzyskaliśmy dwa lub więcej dodatnich badań sterylności.

6. Schemat postępowania przy potwierdzeniu eksperymentu dawki weryfikacyjnej wygląda tak samo jak w p.4 . Istotne różnice występują na etapie interpretacji wyników:

a) skuteczności dawki $VD_{\max}^{25}$, jako dawki sterylizacyjnej jest udowodniona, kiedy nie mamy ani jednego dodatniego badania sterylności na 10 przeprowadzonych

b) weryfikacja nie jest zaakceptowana jeżeli uzyskaliśmy jedną lub więcej dodatnich prób badań sterylności

Metoda $VD_{\max}^{15}$

Polega na udowodnieniu, że przy dawce 15 kGy otrzyma się $SAL = 10^{-6}$. Schemat postępowania analogiczny jak w Metodzie $VD_{\max}^{25}$, jedyny wymóg to taki że produkt musi być badany w całości.

Porównanie metod wyznaczania dawki sterylizacyjnej

	Metoda 1	Metoda 2 A i B	$VD_{\max}^{25}$	$VD_{\max}^{15}$
Wielkość serii produkcyjnej	Każda	Średnia-duża	Każda	Każda
Górny limit zanieczyszczenia mikrobiologicznego	1000000	-	≤ 1000	1,5
Ilość próbek do badań (sztuk)	130	2A – 840 2B - 780	40	40

Na podstawie danych wstępnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego, oporności radiacyjnej drobnoustrojów oraz informacji o wielkości i częstotliwości produkowanych serii można dokonać właściwego wyboru konkretnej metody wyznaczania dawki sterylizacyjnej.

Decydującym czynnikiem jaki jest uwzględniany obecnie przy wyznaczaniu dawki sterylizacyjnej jest aspekt ekonomiczny wykonania oznaczeń zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz badań sterylności.

LITERATURA

1. PN EN ISO 11137-2:2015 Sterylizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia -- Promieniowanie jonizujące -- Część 2: Wyznaczanie dawki sterylizacyjnej

MIKROBIOLOGICZNE ASPEKTY PRODUKTU W PROCESIE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Elżbieta Uler

XV Szkoła Sterylizacji i Dekontaminacji Radiacyjnej

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej Warszawa , ul Dorodna 16

PROGRAM :

1.Oznaczenie zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktów przeznaczonych do sterylizacji (badanie bioburdenu).

2.Badanie sterylności produktów wyjaławianych w procesie sterylizacji radiacyjnej.

3.DOKUMENTY /WYMAGANIA

STOSOWANE TERMINY I DEFINICJE:

•**Zanieczyszczenie mikrobiologiczne** – populacja zdolnych do życia drobnoustrojów na lub w produkcie i/lub systemie bariery sterylnej;

•**Współczynnik korekcji** – wartość liczbową zastosowaną do zrównoważenia niepełnego usunięcia drobnoustrojów z produktu i/lub hodowli;

•**SIP** – określona część produktu, która jest badana;

•**Skuteczność odzysku** – pomiar możliwości usunięcia drobnoustrojów z produktu i/lub ich hodowli za pomocą określonej techniki;

•**Sterylny** – wolny od zdolnych do życia drobnoustrojów;

•**Test sterylności** – procedura postępowania ustalona w European Pharmacopeia wykonywana na produkcie poddanym procesowi sterylizacji (ekspozycji podczas procesu sterylizacji),

•**Bakteriostatyczny test** – sposób postępowania przeprowadzony na wybranych mikroorganizmach testowych , celem wykrycia obecności substancji hamujących wzrost drobnoustrojów podczas badania jałowości.

•**Warunki hodowli**-połączenie podłoża wzrostowego i sposobu inkubacji użyte w celu pobudzenia do życia , wspomagania wzrostu i/lub namnażania się drobnoustroju

•**Mikroorganizm tlenowy** – mikroorganizm wymagający dostępu tlenu w metabolizmie ,

•**Mikroorganizm beztlenowy** - mikroorganizm ,który nie wymaga tlenu do metabolizmu ,

•**Mikroorganizm fakultatywny** : mikroorganizm zdolny do życia w warunkach tlenowych i beztlenowych

•**Mikrostatyczny** – czynnik hamujący wzrost mikroorganizmów, jednak nie zabijający je ,

• **CFU** - jednostka tworząca kolonię (ang. colony forming unit)

•**Sterylizacja** – zwalidowany proces stosowany w celu otrzymania produktu wolnego od zdolnych do życia drobnoustrojów.

UWAGA:1. W procesie sterylizacji inaktywacja drobnoustrojów ma przebieg wykładniczy, dlatego też przeżycie drobnoustrojów na pojedynczym produkcie może być wyrażone w formie prawdopodobieństwa. Prawdopodobieństwo to może być zredukowane do bardzo małej liczby ,ale nigdy nie może być zredukowane do zera (Poziom Zapewnienie Sterylności SAL – skrót od angielskiego terminu: ***Sterility Assurance Level***).

Termin SAL ma wymiar ilościowy, przeważnie 10^{-6} lub np. 10^{-3} . Przy stosowaniu tej ilościowej wartości do określania poziomu zapewnienia sterylności, SAL równy 10^{-6} ma niższą wartość (0,000001), lecz oznacza wyższy poziom zapewnienia sterylności niż SAL = 10^{-3} (0,001).

Poziom zapewnienia sterylności – prawdopodobieństwo pojawienia się pojedynczego, zdolnego do życia drobnoustroju na produkcie po sterylizacji.

1.Oznaczenie zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktów przeznaczonych do sterylizacji według wymagań PN-EN ISO 11737-1:2018

1.1 Wybór produktu

◆ Podstawą wyboru produktu do reprezentowania rodziny produktów stosowanych w procesie sterylizacji radiacyjnej do ustalania dawki i/lub do auditowania dawki sterylizacyjnej jest między innymi: liczba i rodzaje drobnoustrojów wchodzących w skład zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu, środowisko w którym występują drobnoustroje oraz środowisko wytwarzania.

◆ Zaleca się aby:

- tam, gdzie jest to możliwe używać do badania całego produktu lub jeżeli użycie całego produktu nie jest możliwe to należy wziąć do badania wybraną część jednostki produktu (SIP). SIP powinien być wybrany z części produktu, która uważana jest za najtrudniejszą dla procesu sterylizacji., składać się z części , które proporcjonalnie reprezentują każdy materiał z którego jest wykonany produkt . SIP należy przygotowywać w kontrolowanych warunkach (komora LAF, aby zapobiec dodatkowej kontaminacji). Wartość SIP może być obliczona w oparciu o długość, masę, objętość lub pole powierzchni. Należy wykazać, że wybrany SIP jest odpowiedni..

1.2 Wybór metody i charakterystyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego

◆ Metoda powinna zawierać techniki: usuwania drobnoustrojów (jeżeli są stosowane), hodowli drobnoustrojów i określania liczby drobnoustrojów;

◆ Przy wyborze techniki usuwania drobnoustrojów należy ocenić wpływ danego sposobu usuwania drobnoustrojów na żywotność drobnoustrojów (badania przeglądowe pod kątem niepożądanych skutków). *Wytyczne dla metod do oznaczania zanieczyszczenia mikrobiologicznego przedstawione są np: w Załączniku nrB normy EN ISO 11737-1.*

◆ Warunki hodowli drobnoustrojów, stosowane podłoża oraz warunki inkubacji powinny uwzględniać znajomość typu drobnoustrojów, które mogą być obecne (podłoża selektywne) lub też możliwość wystąpienia nieznanego typu drobnoustrojów (stosować należy szerszy zakres podłoży) oraz uwzględniać ewentualną zmianą zanieczyszczenia w zależności od pory roku.

◆ Podczas określania liczby drobnoustrojów należy zwrócić uwagę na zliczanie małych koloni rozproszonych, obliczanie masywnego wzrostu, odnotowanie zliczeń z seryjnych rozcieńczeń, walidację automatycznych systemów liczenia.

◆ Mikrobiologiczną charakterystykę zanieczyszczenia należy przeprowadzić przy użyciu dostępnych metod, np. morfologia komórki, morfologia kolonii, reakcje barwienia Grama i reakcje barwienia spor, proste reakcje biochemiczne (koagulaza, oksydaza), a także metody bardziej zaawansowane, które w oparciu o sekwencje genetyczne pozwolą wskazać rodzinę, rodzaj a może i gatunek.

1.3 Walidacja metody oznaczenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego;

◆ Walidacja metody powinna obejmować: ocenę techniki usuwania drobnoustrojów (jeżeli jest stosowana), określenie skuteczności odzysku w celu otrzymania współczynnika korekcji, ocenę warunków hodowli i techniki zliczania drobnoustrojów, ocenę charakterystyki mikrobiologicznej.

◆ Metody walidacji badania zanieczyszczenia mikrobiologicznego:

- Metoda z zastosowaniem wielokrotnego usuwania drobnoustrojów ('pełny odzysk') wykorzystuje się zanieczyszczenia mikrobiologiczne występujące na produkcie w sposób naturalny, ale zazwyczaj wymaga względnie dużego wstępnego zanieczyszczenia

- Metoda zaszczipionego produktu (produkt zaszczipiamy znaną liczbą wybranego drobnoustroju (-jów) i ustalamy skuteczność odzysku).

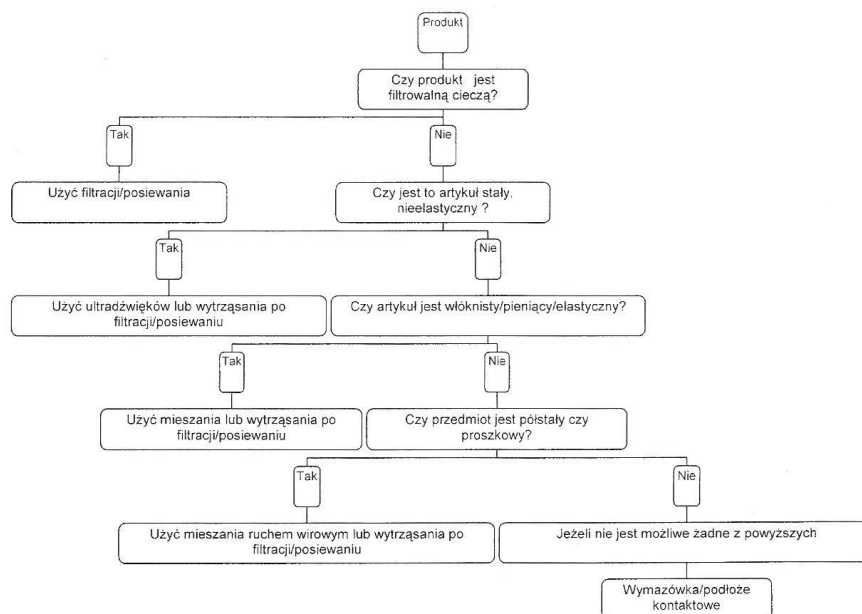
UWAGA: Wyniki otrzymane dla tej metody nie odzwierciedlają dokładnie odzysku rzeczywistego zanieczyszczeń występujących na i/lub w produkcie. Ten sposób może być użyty dla produktów mających niskie poziomy zanieczyszczenia mikrobiologicznego. WYTYCZNE DLA METOD WALIDACJI ZANIECZYSZCZENIA MIKROBIOLOGICZNEGO ZAWIERA ZAŁĄCZNIK C NORMY PN-EN ISO 11737-1.

1.4 Rutynowe badanie zanieczyszczenia mikrobiologicznego

◆ W rutynowym monitoringu zanieczyszczenia mikrobiologicznego należy zwrócić uwagę na plan (-ny) poboru próbek, przedziały czasowe pomiędzy oznaczeniami (w zależności od wielkości średniego zanieczyszczenia mikrobiologicznego, od stosowanej metody ustalania i/lub auditowania dawki sterylizacyjnej) oraz ustalić dla produktu akceptowalne limity zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

◆ Na podstawie uzyskanych wyników dokonuje się identyfikacji tendencji i analizę trendów, a ustalone limity poddawane są przeglądowi a w razie konieczności są weryfikowane.

◆ Rzeczywisty poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego określa się przy użyciu ustalonego dla danego wyrobu współczynnika korekcji usuwania drobnoustrojów.



Rysunek A.1 – Schemat decyzyjny metody określania zanieczyszczenia mikrobiologicznego

1.5 Zmiany i sposób ich nadzorowania

◆ Okresowo, według ustalonej procedury należy poddawać przeglądowi pod kątem wpływu na zanieczyszczenie mikrobiologiczne zmiany w produkcie i/lub zmiany w procesach i warunkach wytwarzania oraz zmiany w rutynowej metodzie oznaczania zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Wyniki przeglądu należy udokumentować.

◆ Jeżeli występuje potencjalna zmiana zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu to powinno zostać przeprowadzone badanie zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu, w celu oszacowania zakresu i rodzaju danej zmiany.

2. Badanie sterylności produktów wyjąławianych w procesie sterylizacji radiacyjnej.

Badanie sterylności produktów wykonywane jest podczas walidacji oraz rutynowej kontroli skuteczności procesu sterylizacji.

2.1 Wybór i przygotowanie produktu

W sterylizacji radiacyjnej badanie sterylności (jałowości) produktów wykonuje się celem sprawdzenia, czy po przeprowadzonym dla nich procesie ekspozycji na zastosowaną dawkę promieniowania uzyskano wymaganą skuteczność inaktywacji populacji drobnoustrojów znajdujących się na tych produktach.

◆ Procedury wyboru jednostek produktu do badania jałowości powinny zapewnić reprezentatywność wybranej (-nych) jednostki produktu.

2.2 Metody badania jałowości

Badanie jałowości wykonuje się w warunkach aseptycznych (boks, LAF z laminarnym przepływem powietrza lub izolator) i w kontrolowanym środowisku (normy z serii: PN- EN ISO 14644). Podczas badania należy zapewnić optymalne warunki rozwoju dla szerokiego spektrum drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych poprzez zastosowanie odpowiednich mikrobiologicznie podłoży wzrostowych i warunków inkubacji.

◆ Metoda bezpośredniego zanurzenia produktu w podłożu wzrostowym lub dodanie podłoża wzrostowego do produktu i następująca po tym inkubacja (bezpośredni posiew) . Jest zalecaną metodą do wykonywania badania sterylności i należy ją stosować wówczas, gdy produkt nie wykazuje działania hamującego wzrost drobnoustrojów (produkt nie zawiera /nie wydziela substancji bakteriostatycznych i fungistatycznych dla drobnoustrojów).

◆ Usunięcie drobnoustrojów z produktu i przeniesienie usuniętych drobnoustrojów do podłoża wzrostowego oraz następująca po tym inkubacja - Metoda sączenia przez filtry membranowe. Tą metodę stosuje się, gdy pozwalają na to właściwości produktu badanego i nie ma przeciwwskazań dla przygotowania eluentu między innymi: dla wodnych preparatów , produktów mieszających się lub rozpuszczalnych w wodzie. Polega ona na sączeniu przygotowanego eluentu przez sterylne filtry membranowe o nominalnej wielkości porów 0,45 µm, za pomocą nadciśnienia lub podciśnienia, a następnie po przemyciu dodatkową porcją sterylnego rozcieńczalnika wprowadzić należy aseptycznie na filtry podłoża wzrostowe lub filtry przenieść aseptycznie do podłoża.

2.3 Warunki inkubacji i walidacja metody

Badania jałowości powinny być przeprowadzane tak szybko jak to możliwe po ekspozycji produktu na działanie czynnika sterylizującego. Stosowane podłoża i elenty powinny być jałowe (test sprawdzenia jałowości wykonać poprzez 14-dniową inkubację przed rozpoczęciem badania lub równoległe z prowadzonym badaniem) oraz zapewnić warunki umożliwiające wzrost drobnoustrojów (badania żywności podłoży z użyciem inokulum określonych w Farmakopei szczepów wzorcowych).

◆ W normie PN-EN ISO 11737-2 zaleca się jako typowe pojedyncze podłoże w badaniu sterylności stosować hydrolizat sojowo-kazeinowy, temp. inkubacji 30 +/- 2 °C i czas 14 dni (stosowanie w badaniu jałowości niższej temperatury inkubacji niż w badaniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego może sprzyjać odzyskaniu uszkodzonych i osłabionych drobnoustrojów).

◆ W European Pharmacopeia 9 za odpowiednie do badania jałowości podłoża i warunki inkubacji uznano podłoże tioglikolanowe płynne dedykowane w pierwszej kolejności dla hodowli bakterii beztlenowych (pozwala też wykryć obecność bakterii tlenowych) w temp. 30-35 ° C i czasie inkubacji 14 dni i bulion kazeinowo-sojowy , jako podłoże odpowiednie zarówno dla grzybów (temp. inkubacji 20-25 ° C) jak i bakterii tlenowych.

◆ Dla zapewnienia uzyskania prawidłowych wyników wybraną do badania metodę należy zwalidować, a dokładnie ujmując ocenić jej przydatność do badania, sprawdzając przy tym czy z badanych produktów podczas testu sterylności żadne substancje wykazujące działanie hamujące wzrost drobnoustrojów (działające biobójczo i / lub biostatycznie) nie są uwalniane oraz czy stosowana metoda badania przy zastosowaniu wzorcowych szczepów bakteryjnych zapewnia optymalne warunki rozwoju szerokiego spektrum drobnoustrojów (obserwujemy nie zahamowany wzrost szczepów wzorcowych).

2.4 Obserwacje i interpretacja wyników badania

Podczas 14-dniowej inkubacji oraz po jej zakończeniu należy kontrolować podłoża pod kątem makroskopowych oznak rozwoju mikroorganizmów (zmętnienie, osad na dnie pojemnika). Jeżeli nie stwierdzi się w żadnym podłożu wzrostu drobnoustrojów - **produkt ocenia się jako jałowy**. W przypadku stwierdzenia wzrostu drobnoustrojów badany produkt nie spełnia wymagań badania jałowości lub też badanie może być niewiarygodne z przyczyn niezależnych od badanego produktu np:

- ▶ wyniki mikrobiologicznej kontroli warunków badania wykazały nieprawidłowość;
- ▶ stwierdzono nieprawidłowość podczas stosowanej procedury wykonania badania;
- ▶ identyfikacja drobnoustrojów, które zostały wyizolowane w badaniu jałowości wykazała, że ich wzrost można jednoznacznie przypisać błędom w odniesieniu do materiału i techniki stosowanej podczas wykonania testu jałowości.

Każdorazowo wyniki rzadko występujące, niespodziewane lub poza zakresem specyfikacji wymagają działań wyjaśniających, prowadzonych zgodnie z Procedurą postępowania w przypadku uzyskania wyników OOS w badaniach mikrobiologicznych.

UWAGA: Jeżeli badany produkt powoduje zmętnienie podłoża uniemożliwiając jednoznaczną interpretację wyników badania, to zasadne jest wykonanie dodatkowego sprawdzenia poprzez przeniesienie porcji podłoża (po 1 ml) do nowych pojemników z takim samym podłożem i kontynuowanie inkubacji jednych i drugich przez okres co najmniej 4-rech dodatkowych dni.

2.5. Utrzymanie skuteczności metody badań sterylności:

- ▶ Zmiany dotyczące produktu i/lub jego wytwarzania powinny być poddane przeglądowi w celu określenia, czy nie wymaga to zmiany w metodzie zastosowanej do badania sterylności

3. DOKUMENTY / WYMAGANIA

- EN ISO 11137-1:2015 - *Sterylizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia. Promieniowanie jonizujące- Część 1: Wymagania dotyczące opracowywania, walidacji i rutynowej kontroli procesu sterylizacji wyrobów medycznych.*
- EN ISO 11137-2:2015 - *Sterylizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia. Promieniowanie jonizujące. Część 2: Wyznaczanie dawki sterylizacyjnej.*
- EN ISO 11137-3:2017- *Sterylizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia. Promieniowanie jonizujące. Część 3: Wytyczne dotyczące aspektów dozymetrycznych opracowywania, walidacji i rutynowej kontroli.*

- EN 556-1:2001/AC:2006 -*Sterylizacja wyrobów medycznych, Wymagania dotyczące wyrobów medycznych określonych jako STERYLNE, Część 1: Wymagania dotyczące finalnie sterylizowanych wyrobów medycznych.*
- EN 11737-1:2018- *Sterylizacja wyrobów medycznych, Metody mikrobiologiczne, Część 1: Oznaczenie populacji drobnoustrojów na produktach*
- EN ISO 14644-1:2015-*Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane, Część 1: Klasyfikacja czystości powietrza na podstawie stężenia cząstek.*
- EN ISO 14644-2:2015- *Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane - - Część 2: Monitorowanie w celu wykazania spełnienia wymagania dla pomieszczenia czystego z uwagi na czystość powietrza w odniesieniu do stężenia cząstek.*
- EN ISO 14644-3:2005-*Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane -- Część 3: Metody badań*
- EN ISO 11737-2:2009 -*Sterylizacja wyrobów medycznych - Metody mikrobiologiczne -- Część 2: Badania sterylności wykonywane podczas określania, walidacji i utrzymywania skuteczności procesu sterylizacji.*
- EN ISO 11138-1 : 2017- *Sterylizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia -- Wskaźniki biologiczne -- Część 1: Wymagania ogólne*
- Europen Pharmacopoeia – edition 9

Walidacja sterylizacji radiacyjnej

Radosław A. Wach

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej

Politechnika Łódzka

wach@mitr.p.lodz.pl

1. Wprowadzenie

„Sterylny wyrób medyczny jest to taki wyrób, który jest wolny od zdolnych do życia drobnoustrojów. Jeśli jest niezbędne dostarczenie sterylnego wyrobu medycznego, to w Normach Międzynarodowych określających wymagania dotyczące walidacji i rutynowej kontroli procesów sterylizacji wymaga się, aby przypadkowe zanieczyszczenie mikrobiologiczne wyrobu medycznego przed sterylizacją zostało zminimalizowane. Pomimo tego wyroby medyczne wytworzone w znormalizowanych warunkach produkcyjnych, zgodnych z wymaganiami dotyczącymi systemów zarządzania jakością mogą przed sterylizacją mieć na sobie drobnoustroje, aczkolwiek w niewielkiej liczbie. Takie wyroby medyczne nie są sterylne. Celem procesu sterylizacji jest inaktywacja zanieczyszczeń mikrobiologicznych i przekształcenie w ten sposób niesterylnych wyrobów medycznych w sterylne.” [EN ISO 11137-1:2015]

Przyjmuje się, że dla pewnych procesów wykorzystywanych podczas wytwarzania, skuteczność procesu nie może być w pełni zweryfikowana przez kolejne sprawdzania i badania produktu, dotyczy to m.in. sterylizacji. Dlatego w celu umożliwienia zastosowania procesów sterylizacji przeprowadza się walidację.

1.1. Sterylizacja, wyrób sterylny, dawka sterylizacyjna (temat innego opracowania)

- Sterylizacja to proces mający na celu całkowite zniszczenie wszystkich żywych mikroorganizmów oraz ich form przetrwalnikowych w/lub na wyrobie medycznym poddanym działaniu tego procesu. Wyrób sterylny, to wyrób w którym obniżono zawartość zdolnych do życia mikroorganizmów do poziomu gwarantującego całkowite zabezpieczenie przed ich dalszym rozwojem (rozwijając definicję z pierwszego zdania: z pewnym prawdopodobieństwem), stąd wyrób sterylny jest wyrobem bezpieczny w sensie medycznym, z punktu widzenia braku zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- SAL (Sterility Assurance Level) – prawdopodobieństwo, pojawienia się pojedynczego, zdolnego do życia drobnoustroju na produkcie po sterylizacji. Akceptowalna minimalna wartość SAL wynosi 10^{-6} co znaczy, że nie więcej niż jeden produkt na milion mógłby pozostać niesterylny po procesie sterylizacji.
- Dawka sterylizacyjna jest to minimalna dawka pochłonięta wymagana by uzyskać pożądany poziom zapewnienia sterylności (SAL 10^{-6}).

1.2. Ustalenie dawki sterylizacyjnej (temat innego opracowania)

Ustalenie dawki sterylizacyjnej wykonuje się wg normy EN ISO 11137-2: 2007 – *Sterylnizacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia – Metoda Radiacyjna – Część 2: Ustalenie dawki sterylizacyjnej*. Dawkę sterylizacyjną ustala się wykorzystując informacje o zanieczyszczeniu mikrobiologicznym EN ISO 11137-1: 2006 – *Sterylnizacja wyrobów medycznych – Metody mikrobiologiczne – Część 1: Oznaczanie populacji drobnoustrojów na produktach*, jest to metoda mikrobiologiczna – oznaczenie CFU (liczba jednostek zdolnych do tworzenia kolonii).

Metody postępowania przy określeniu dawki sterylizacyjnej opierają się na jednym z dwóch poniższych podejść.

- Na podstawie znajomości ilości lub oporności radiacyjnej populacji mikrobiologicznej obecnej w wyrobie medycznym. Wybrana dawka sterylizacyjna jest dawką indywidualną dla danego produktu.
- Dawka sterylizacyjna 25 kGy lub 15 kGy jest wybrana i udowodniona jej skuteczność.

2. Odpowiedzialność wytwórcy wyrobu medycznego i instytucji wykonującej sterylizację radiacyjną

Wytwórca wyrobu medycznego jest odpowiedzialny za jakość i sterylność produktu, łącznie z doбором odpowiedniej dawki sterylizacyjnej. Stacja sterylizacji jest odpowiedzialna za napromieniowanie produktu uzgodnioną z wytwórcą dawką. Szczegółowy rozkład odpowiedzialności wymieniono poniżej (nie jest wyczerpana).

2.1. Odpowiedzialność wytwórcy:

- ustalenie dawki sterylizacyjnej - walidacja;
- utworzenie rodziny produktów;
- ustalenie maksymalnej akceptowalnej dawki;
- kontrola procesów wytwarzania, łącznie z spełnieniem wymagań specyfikacji dla produktów wysyłanych do firmy sterylizującej, tzn. gęstość produktu, orientacja, wymiary;
- przegląd specyfikacji wysyłanych do firmy sterylizującej;
- kontrola zmian dokonywanych w produkcie, łącznie z przeglądem zmiennych związanych z produktem;
- kontrola produktu oznakowanego "sterylny" przed sterylizacją;
- **PQ** – kwalifikacja procesowa (produktu);
- zwolnienie produktu;
- audyty – utrzymanie walidacji.

2.2. Odpowiedzialność stacji sterylizacji:

- **IQ** – kwalifikacja instalacyjna;
- **OQ** – kwalifikacja operacyjna;
- kontrola procesu napromieniowania;
- kontrola zmian w urządzeniu do napromieniowania;
- certyfikacja dawki promieniowania.

3. Walidacja

Walidacja to udokumentowana procedura, której celem jest otrzymanie, zapisanie i interpretacja danych, wymagana do wykazania, że przeprowadzając dany proces, zawsze otrzymamy produkt zgodny z wcześniej określonymi specyfikacjami. Obowiązującą normą jest PN-EN ISO 11137-1: 2006 – *Sterylicacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia – Metoda Radiacyjna – Część 1: Wymagania dotyczące rozwoju, walidacji i rutynowej kontroli procesu sterylizacji wyrobów medycznych*.

Walidacja procesu sterylizacji radiacyjnej zawiera następujące elementy:

- Kwalifikacja instalacyjna (IQ),
- Kwalifikacja operacyjna (OQ),
- Kwalifikacja procesowa (produktu) (PQ).

Najważniejsze wytyczne dotyczące poszczególnych elementów podlegających walidacji przedstawiono poniżej. Należy udokumentować przegląd i zatwierdzenie walidacji, a następnie rutynowo monitorować i kontrolować wszystkie zatwierdzone procedury.

3.1. Kwalifikacja instalacyjna (IQ)

- Powinny być określone procedury działania dla urządzenia do napromieniowania i związanego z nim systemu transportowego.
- Proces i dodatkowe wyposażenie, łącznie z oprogramowaniem komputerowym, powinno być kalibrowane i testowane w celu weryfikacji działania zgodnie z określoną specyfikacją. Metoda(y) testowania powinny być udokumentowane, a wyniki powinny być zapisane.
- Powinny być udokumentowane jakiejkolwiek modyfikacje poczynione w urządzeniu do napromieniowania.
- Dla urządzeń do napromieniowania gamma, powinna być zapisana aktywność źródła oraz opis położenia poszczególnych składowych źródła.
- Dla urządzeń do napromieniowania wiązką elektronów, powinna być określona i zapisana charakterystyka wiązki, tj. energia elektronów, średni prąd wiązki, szerokość przemiatania i równomierność przemiatania.

3.2. Kwalifikacja operacyjna (OQ)

- Przed przystąpieniem do kwalifikacji operacyjnej (OQ), powinna być potwierdzona kalibracja wszystkich przyrządów, łącznie z przyrządami testowymi używanymi do monitorowania, kontrolowania, wskazywania i zapisywania.
- OQ powinna być przeprowadzona poprzez napromieniowanie homogenicznego materiału reprezentacyjnego dla produktu w celu wykazania zdolności urządzenia do dostarczenia dawek potrzebnych w procesie sterylizacji radiacyjnej (wcześniej ustalonych).
- Powinno być przeprowadzone ustalenie rozkładu dawek w celu scharakteryzowania pojemnika do napromieniowania w aspekcie rozłożenia dawki i zmienności dawki.
- Powinien być określony i zapisany wpływ zakłóceń procesu na dawkę.

3.3. Kwalifikacja procesowa (produktu) (PQ)

- Powinno być przeprowadzone ustalenie rozkładu dawki stosując produkt umieszczony w pojemniku do napromieniowania zgodnie z określonym wzorcem upakowania w celu:
 - a) stwierdzenia położenia i wartości dawek minimalnej i maksymalnej,
 - b) określenia zależności pomiędzy dawkami minimalną i maksymalną, a dawkami w położeniach rutynowego monitorowania.
- Powinien być określony sposób przedstawienia produktu do sterylizacji. Powinien on zawierać:
 - a) wymiary i gęstość zapakowanego produktu,
 - b) orientację produktu w opakowaniu,
 - c) opis pojemnika do napromieniowania.
- Należy brać pod uwagę stopień wypełnienia pojemników do napromieniania. Badanie rozkładu dawki należy wykonywać na dostatecznej liczbie reprezentatywnych pojemników. Należy wziąć pod uwagę inne czynniki instalacji sterylizacyjnej, a zapisy z ustalania rozkładu dawek powinny zawierać opis pojemnika do napromieniowania, wzorzec upakowania, ścieżkę transportera, parametry pracy urządzenia do napromieniowania, pomiary dawki i wyciągnięte wnioski.

Praktycznie wykonuje się pomiary rozkładu dawki w opakowaniu finalnym w celu upewnienia się, że produkt został prawidłowo napromieniowany, tzn.:

$$D_{\text{sterylizacyjna}} < D_{\text{dostarczona}} < D_{\text{max akceptowalna}}$$

$D_{\text{dostarczona}}$ powinna być nie większa niż dawka maksymalna, którą dany produkt 'wytrzymuje' i wciąż zachowuje swoje właściwości użytkowe (walidacja aplikacyjna). Należy wziąć pod

uwagę m.in. następujące czynniki związane z wyrobem: własności fizyko-chemiczne wyrobu, biogodność – ISO 10993 (w tym biodegradowalność), opakowanie, shelf-life.

4. Audyt

Audyt jest niezbędny do utrzymania przeprowadzonej walidacji dla wielokrotnego i rozciągniętego w czasie procesu sterylizacji danego wyrobu, jest to przedłużenie walidacji. Ciągła skuteczność ustalonej dawki sterylizacyjnej powinna być wykazana poprzez przeprowadzenie:

- oznaczenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego w celu monitorowania liczby drobnoustrojów obecnych na produkcie w odniesieniu do określonego w specyfikacji zanieczyszczenia mikrobiologicznego, i
- audytów dawki sterylizacyjnej w celu monitorowania oporności radiacyjnej zanieczyszczenia mikrobiologicznego na produkcie.

4.1. Częstotliwość przeprowadzania oznaczeń zanieczyszczenia mikrobiologicznego

- Dla produktu ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym większym niż lub równym 1,5, maksymalny przedział czasowy pomiędzy oznaczeniami powinien wynosić trzy miesiące.
- Dla produktu ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym mniejszym niż 1,5, i dla którego dawka sterylizacyjna była wyznaczona za pomocą Metody 2 lub jako dawka sterylizacyjna przyjęta została wartość 25 kGy, maksymalny przedział czasowy pomiędzy oznaczeniami powinien wynosić trzy miesiące.
- Dla produktu ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym mniejszym niż 1,5, i dla którego dawka sterylizacyjna była wyznaczona za pomocą Metody 1 lub jako dawka sterylizacyjna przyjęta została wartość 15 kGy, maksymalny przedział czasowy pomiędzy oznaczeniami powinien wynosić jeden miesiąc.
- Jeżeli przedział czasowy pomiędzy wytworzonymi seriami produktu jest dłuższy niż jeden miesiąc lub trzy miesiące, odpowiednio, to oznaczenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego powinny być przeprowadzane dla każdej serii.

Dalsze szczegółowe wytyczne dotyczące częstotliwość przeprowadzania oznaczeń zanieczyszczenia mikrobiologicznego można znaleźć w PN-EN ISO: 11137-1: 2007.

Zmienne wpływające na poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego to m.in. surowce, składniki, kształt produktu i jego wielkość, proces produkcyjny, urządzenia produkcyjne, środowisko produkcyjne, lokalizacja produkcji.

4.2. Częstotliwość audytu dawki sterylizacyjnej

Gdy dawka sterylizacyjna została ustalona, powinno się przeprowadzać okresowe audyty dawki w celu potwierdzenia, że dawka sterylizacyjna jest wciąż właściwie dobrana. Częstotliwość, z jaką audyty dawki są przeprowadzane, powinna być zgodna z PN-EN ISO 11137-1:2006 p. 12.1.3 stosując jedno z dwóch możliwych podejść, opisanych w a) i b), które powinny być wykonane w początkowym określaniu przedziałów czasowych przeprowadzania audytów dawki sterylizacyjnej:

- a) jest wybrany trzymiesięczny przedział czasowy pomiędzy audytami dawki, lub
- b) jest przygotowane i udokumentowane uzasadnienie do wybrania innego początkowego przedziału czasowego przeprowadzania audytu dawki sterylizacyjnej

Zwiększenie przedziału czasowego pomiędzy audytami dawki sterylizacyjnej powinno być zezwolone, jeśli:

- a) przynajmniej w czterech kolejnych audytach dawki sterylizacyjnej przeprowadzonych według wcześniej wybranego przedziału czasowego, nie było wniosków wymagających zwiększenia lub ponownego ustalenia dawki sterylizacyjnej;
- b) maksymalny przedział czasowy pomiędzy audytami dawki sterylizacyjnej powinien wynosić dwanaście miesięcy.

Audyty dawki nie są wymagane w okresie, gdy produkt nie jest wytwarzany. Zaleca się przeprowadzać przegląd kontroli środowiskowych i wytwarzania, łącznie z oznaczaniem zanieczyszczenia mikrobiologicznego w połączeniu z audytami dawki sterylizacyjnej.

Procedury audytowania dawki sterylizacyjnej są szczegółowo opisane PN-EN ISO 11137-2:2006.

4.3. Niepomyślny wynik audytu

Jeżeli wynik audytu dawki sterylizacyjnej będzie niepomyślny, powinno być podjęte działanie zgodnie z PN-EN ISO 11137-2:2006, paragraf 10. Częstotliwość przeprowadzania audytu dawki powinna być w przedziale czasowym nie większym niż trzy miesiące dopóki nie:

- a) zostanie ustalona przyczyna niepowodzenia audytu dawki sterylizacyjnej lub wzrostu zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz nie zostanie wdrożona korekcja lub działania korygujące;
- b) zostanie przejrane uzasadnienie dla przedziałów czasowych przeprowadzania audytu dawki sterylizacyjnej i, jeśli to konieczne, nowy przedział czasowy zostanie określony;
- c) zostaną spełnione kryteria zwiększenia przedziałów czasowych przeprowadzania audytu dawki sterylizacyjnej.

Dalsze procedury postępowania w przypadku niepomyślnego wyniku audytu dawki sterylizacyjnej są szczegółowo opisane PN-EN ISO 11137-2:2006.

Uwaga

Obecnie obowiązujące normy PN-EN ISO: 11137-1: 2007, 11137-2: 2007 oraz 11137-3: 2007 zostały uzupełnione rozszerzeniami: PN-EN ISO 11137-1:2015-07 i PN-EN ISO 11137-2:2015-08. Wszystkie trzy części będą wkrótce zastąpione ich nowymi wersjami; Polski Komitet Normalizacyjny jest obecnie w trakcie tłumaczenia i akceptacji norm europejskich EN ISO 11137-1:2015 (ISO 11137-1:2006, including Amd 1:2013), EN ISO 11137-2:2015 (ISO 11137-2:2013) oraz EN ISO 11137-3:2017 (ISO 11137-3:2017).

Podziękowania

Autor dziękuje dr Krzysztofowi Hodyrowi, kierownikowi Pracowni Zamkniętych Źródeł Promieniowania, MITR, w Politechnice Łódzkiej, za cenne wskazówki dotyczące sterylizacji radiacyjnej za pomocą promieniowania gamma. Autor dziękuje dr Iwonie Kałuskiej za cenne wskazówki dotyczące walidacji sterylizacji radiacyjnej. Niniejsza praca była częściowo finansowana przez Unię Europejską w ramach programu „Horizon 2020 research and innovation” nr. 720694 Optogenerapy.

Przykładowa literatura

- R.A. Wach, A.K. Olejnik, Sterilization of medical products Part I, Sterility, Military Pharmacy and Medicine; 2(1-2),185-190 (2009).
- R.A. Wach, A.K. Olejnik, Sterilization of medical products Part II, Methods of sterilization, Military Pharmacy and Medicine, 2(3), 7-12 (2009).
- J. Jozwiakowska, A.K. Olejnik, R.A. Wach, Sterilization of medical products Part III, Validation of radiation sterilization, Military Pharmacy and Medicine, 3(2), 7-12 (2010).

ZASTOSOWANIE TECHNIKI RADIACYJNEJ DO WYTWARZANIA, MODYFIKACJI I STERYLIZACJI BIOMATERIAŁÓW POLIMEROWYCH

Piotr Ulański

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej

Wydział Chemiczny

Politechnika Łódzka

ul. Wróblewskiego 15, 93-590 Łódź

e-mail piotr.ulanski@p.lodz.pl

Do sterylizacji wyrobów medycznych i biomateriałów, w tym materiałów polimerowych, od dawna stosuje się z powodzeniem promieniowanie jonizujące. Należy oczekiwać, że technika ta w najbliższym czasie znajdzie nowe zastosowania, na przykład w związku z planowanym do wprowadzenia w krajach UE systemem wytwarzania implantów na indywidualne zamówienie, sterylizowania i dostarczania ich do odbiorcy (szpitala) w ciągu 48 h od złożenia zamówienia. Warto jednak zauważyć, że technika radiacyjna może być zastosowana nie tylko na etapie sterylizacji, ale również wytwarzania i modyfikacji biomateriałów z polimerów syntetycznych i naturalnych. Wykorzystuje się przy tym fakt, że promieniowanie jonizujące inicjuje w polimerach reakcje chemiczne takie jak sieciowanie, szczepienie lub degradację. Przykładowo, wysokocząsteczkowy polietylen (UHMWPE), z którego wytwarzane są panewki protez stawu biodrowego, sieciuje się radiacyjnie w celu uzyskania znacznej poprawy odporności na ścieranie. Trwają intensywne badania nad kompozycjami polimerów biodegradowalnych, które w procesie sterylizacji radiacyjnej nie tylko nie ulegałyby degradacji, ale na skutek sieciowania zyskiwałyby lepsze właściwości mechaniczne. Również degradacja radiacyjna, prowadzona w sposób kontrolowany, jest cennym narzędziem do modyfikacji polimerów pochodzenia naturalnego w celu nadania im właściwości optymalnych do konkretnych zastosowań biomedycznych.

Istotnym nurtem prac nad radiacyjną syntezą biomateriałów polimerowych są badania i wdrożenia dotyczące otrzymywania hydrożeli. W Polsce i kilku innych krajach wytwarzane są na skalę przemysłową opatrunki hydrożelowe według opracowanej w MITR PŁ technologii radiacyjnej pozwalającej połączyć sieciowanie i sterylizację w jednym etapie produkcji. Podejmowane są próby wykorzystywania radiacyjnie otrzymywanych hydrożeli do innych celów, m.in. jako układów do kontrolowanego uwalniania leków, elementów hybrydowych organów lub trójwymiarowych matryc do inżynierii tkankowej, na przykład do badań nad strukturą przestrzenną i działaniem sieci neuronowych. Pewne nadzieje (m.in. w dziedzinie terapii genowej) wiąże się też z nanożelami polimerowymi, które można otrzymywać między innymi na drodze inicjowanego radiacyjnie sieciowania wewnątrzcząsteczkowego. Nowe możliwości otwiera zastosowanie techniki radiacyjnej do otrzymywania tzw. żeli inteligentnych, czyli zdolnych do reakcji na określone bodźce (temperatura, pH, siła jonowa, stężenie określonej substancji). Przykładem praktycznego zastosowania takich materiałów są obecne od niedawna na rynku termosterowalne powierzchnie polimerowe do inżynierii warstw komórkowych.

Sterylizacja przeszczepów tkankowych i ich zastosowanie

Artur Kamiński, Grzegorz Gut

*Zakład Transplantologii i Centralny Bank Tkanek
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 5
02-004 Warszawa*

Bankowanie tkanek

Bankowanie tkanek i komórek to dziedzina medycyny, której zadaniem jest przygotowanie i przechowanie do czasu zastosowania w szpitalach przeszczepów tkanek pobranych od osób zmarłych lub pozyskanych od żywych dawców oraz przygotowanie i przechowanie lub namnożenie i przechowanie komórek pobranych od żywych dawców. Przygotowane w bankach tkanek i komórek przeszczepy znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny wspomagając metody leczenia chirurgicznego: rekonstrukcje ubytku tkanek powstałego w wyniku urazu, zmian degeneracyjnych, wynikającego z konieczności wykonania rozległego wycięcia tkanek z powodu nowotworu, a także leczenia wad wrodzonych lub nabytych. Komórki macierzyste krwi służą do odtworzenia uszkodzonego na wskutek choroby lub planowego leczenia układu krwiotwórczego.

Zasady dotyczące bankowania tkanek i komórek w Europie regulowane są Dyrektywą 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich wraz z dyrektywami technicznymi obowiązującymi we wszystkich Krajach Członkowskich, ustawą z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów z późniejszymi zmianami oraz aktami wykonawczymi, a także międzynarodowymi standardami.

Procedury przygotowania i przechowania przeszczepów odbywają się w wyspecjalizowanych laboratoriach nazywanych bankami tkanek. Laboratoria te pozwalają na przygotowanie przeszczepów w kontrolowanym, czystym środowisku. W przypadku przeszczepów tkankowych proces przygotowania kończy się sterylizacją bądź inaktywacją. W procesach konserwacji wykorzystuje się metody zamrażania w niskich temperaturach od -70°C do -150°C, liofilizację (odwodnienie w głębokim zamrożeniu) lub przechowywanie w płynach konserwujących w temperaturze 4°C. Banki tkanek i komórek przygotowują przeszczepy różnych rodzajów tkanek: kość, chrząstka, ścięgna, skóra, owodnia, rogówki, zastawki serca, komórki chrząstki, komórki naskórka, komórki macierzyste krwi.

Działalność w zakresie bankowania tkanek i komórek podlega ścisłemu nadzorowi Ministra Zdrowia. Banki tkanek i komórek ubiegają się o pozwolenie ministra właściwego do spraw zdrowia na prowadzenie działalności, które wydawane jest po spełnieniu rygorystycznych wymogów dotyczących stosowanych procedur przygotowywanych przeszczepów, podlegają okresowej, nie rzadziej niż raz na dwa lata kontroli. Personel banków tkanek i komórek zobowiązany jest podnosić swoje kwalifikacje uczestnicząc w szkoleniach wstępnych i doskonalących. Banki tkanek i komórek zobowiązane są do wprowadzenia systemów zarządzania jakością i kontroli jakości, w tym udokumentowanej kwalifikacji dawców, wykonywania określonych testów biologicznych, prowadzenia dokumentacji, dostosowania do określonych wymogów sanitarnych i technicznych, a także zapewnienie zdolności monitorowania losów przeszczepów oraz zgłaszania podejrzenia i wystąpienia istotnych reakcji i zdarzeń niepożądanych związanych z przygotowaniem lub zastosowaniem przeszczepów. Zadania dotyczące nadzoru i koordynowanie działalności związanej z bankowaniem tkanek i komórek realizowane jest przez Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komórek.

Corocznie banki tkanek w Polsce przygotowują około 12-15 tys. przeszczepów tkankowych i komórkowych, które znajdują zastosowanie w ponad 250 różnych klinikach i oddziałach. W naszym kraju działają obecnie 54 banki tkanek i komórek, w tym: 36 banków komórek macierzystych, 4 banki tkanek oka, 1 bank tkanek układu krążenia, 3 banki tkanek narządów ruchu. Pozostałe 10 banków przygotowuje różne rodzaje przeszczepów.

Przygotowanie przeszczepu poprzedzają złożone procedury pobrania lub pozyskania tkanek. W przypadku dawcy zmarłego procedura ta rozpoczyna się od uzyskania informacji czy osoba zmarła za życia nie wyraziła sprzeciwu dotyczącego pobrania tkanek. W przypadku osoby żywej czy wyraziła ona zgodę na ich pobranie lub pozyskanie. Tkanki pobierane lub pozyskiwane od żywego dawcy to przede wszystkim błony płodowe, które uzyskuje się po porodzie lub głowy kości udowych, usuwane przy zabiegach wszczepiania protez stawów biodrowych, komórki naskórka i chrząstki oraz komórki krwiotwórcze.

Kolejnymi etapami kwalifikacji jest zebranie wywiadu medycznego, badanie lekarskie potencjalnego dawcy oraz badania serologiczne krwi mające na celu wykluczenie zakażenia. Często w przypadku pobrań tkanek od dawców zmarłych pomocny jest wynik badania autopsyjnego. Uzyskanie powyższych informacji i porównanie ich z bardzo rygorystycznymi kryteriami kwalifikacji dawców pozwala na pobranie tkanek.

Procesy przygotowania przeszczepów tkankowych mają na celu jak najmniejsze uszkodzenie struktury przeszczepu, czasem umożliwiają zachowanie żywych komórek.

Pozwala to na uzyskanie właściwości biologicznych, chemicznych i fizycznych przeszczepu tkankowego, zbliżonych do spotykanych w tkankach w żywym organizmie. W przypadku konserwacji komórek, stosowane procedury mają na celu zapewnienie jak najlepszej przeżywalności komórek w trakcie ich przygotowywania i przechowywania do czasu zastosowania klinicznego.

W procesie przygotowania przeszczepu obejmującym konserwację i sterylizację, z reguły dochodzi do zabicia komórek lub ich usunięcia z tkanek, dlatego też przeszczepy te zwane są "przeszczepami biostatycznymi". W odróżnieniu, żywe przeszczepy unaczynione narządów lub tkanek oraz żywe przeszczepy nieunaczynione tkanek lub komórek określane są jako przeszczepy biowitalne. Biostatyczne przeszczepy tkankowe pełnią rolę protez biologicznych i obok właściwości podporowych powinny pobudzać procesy odtwórczo-naprawcze w organizmie biorcy.

Ze względu na charakterystyczną budowę przeszczepu, związaną ze znikomą liczbą komórek, cechują się one niską odpowiedzią immunologiczną organizmu biorcy na wszczepioną tkankę, którą dodatkowo można zmniejszyć stosując odpowiednie metody konserwacji i sterylizacji. Sprawia to, iż nie ma potrzeby dokonywania doboru pomiędzy dawcą i biorcą przeszczepu oraz stosowania leczenia immunosupresyjnego po jego przeszczepieniu.

Banki tkanek przygotowują głównie przeszczepy allogeniczne, pobrane i przeszczepione biorcom tego samego gatunku oraz przeszczepy autogeniczne, pobrane i przeszczepione tej samej osobie. W przeszłości stosowano również przeszczepy ksenogeniczne - pobrane od dawców jednego gatunku, a przeszczepiane biorcom innego gatunku.

Sterylizacja przeszczepów

Allogeniczne przeszczepy tkankowe przygotowywane są przede wszystkim z tkanek pobieranych od osób zmarłych, gdzie stopień skażenia wstępnego może być wysoki i trudny do każdorazowego określenia. Tkanki mogą być dodatkowo zakażone w czasie ich pobierania, konserwacji i przechowywania. Lecz nawet jeżeli w/w procedury wykonywane są w warunkach aseptycznych, nie można wykluczyć przeniesienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy prionowych pochodzących od dawców tkanek do potencjalnych biorców przeszczepów. Dlatego też, aby zminimalizować ryzyko przeniesienia zakażeń wraz z przeszczepem konieczna jest między innymi ich sterylizacja.

Istnieje wiele metod sterylizacji, które wykorzystywane są do wyjaławiania przeszczepów tkankowych. W bankach tkanek starano się wykorzystać metody sterylizacji chemicznej, jak sterylizacja tlenkiem etylenu, glutaraldehydem, formaldehydem, glicerolem,

metody sterylizacji fizycznej, jak gotowanie, pasteryzacja, metodę sterylizacji parą, jak autoklawowanie, metodę sterylizacji ultrafioletem i sterylizację radiacyjną.

Sterylizacja wysoką temperaturą oraz autoklawowanie uznawane są za skuteczne metody wyjaławiania, jednakże nie znalazły zastosowania w sterylizacji przeszczepów tkankowych. Stwierdzono, że sterylizacja przeszczepów z użyciem wysokich temperatur powoduje znaczące obniżenie ich parametrów wytrzymałości mechanicznej. Metoda ta powoduje również zmniejszenie potencjału osteoindukcyjnego oraz ogranicza wgajanie się przeszczepów kostnych. Pasteryzacja (podgrzewanie do 56-80°C przez kilka godzin) zmniejsza koncentrację wirusów i bakterii. Stwierdzono również, że nie wpływa ona znacząco na obniżenie wytrzymałości mechanicznej. Ogranicza natomiast przebudowę przeszczepów tkanki kostnej, ponieważ temperatury powyżej 56°C wywołując denaturację białek macierzy zewnątrzkomórkowej kości, mogą zmniejszać potencjał osteoindukcyjny przeszczepu.

Sterylizacja glutaraldehydem i formaldehydem, ze względu na toksyczność dla tkanek biorcy nie znalazła zastosowania w wyjaławianiu przeszczepów tkankowych.

W wielu krajach glicerol stosowany jest jako substancja do wyjaławiania przeszczepów skóry. W procedurze stosuje się wzrastające stężenia glicerolu od 50 do 85%, a następnie przeszczepy przechowywane są w 85% roztworze glicerolu w temperaturze 4°C. Wydaje się jednak, że związek ten może być uznany tylko za środek konserwujący, zapewniający elastyczność mrożonej skóry. W przeszczepach skóry, które poddano metodzie konserwacji z zastosowaniem roztworów glicerolu, zgodnie z opisaną powyżej procedurą, bez następowej sterylizacji, stwierdzono wzrost bakterii.

Tlenek etylenu był szeroko stosowany do sterylizacji produktów, które nie mogły być sterylizowane termicznie, w tym przeszczepów kostnych. Tlenek etylenu inaktywuje wszystkie rodzaje mikroorganizmów: bakterie, ich formy przetrwalnikowe oraz wirusy. Do sterylizacji stosowany jest tlenek etylenu w postaci gazowej (temperatura wrzenia 10,7°C), w mieszance z obojętnymi gazami jak CO₂, aby zapobiec wypadkom w trakcie procedury sterylizacji. Tlenek etylenu jest bowiem substancją wybuchową w obecności wilgotnego tlenu z powietrza. W dalszym etapie tlenek etylenu jest usuwany z produktu poprzez wyparcie go przez wprowadzony dodatkowo CO₂. Istnieje olbrzymia trudność w usunięciu gazu z produktów o dużej porowatości, jak np. z przeszczepów tkanki kostnej. Pozostawiony w przeszczepie tlenek etylenu reaguje z wodą i substancjami organicznymi w organizmie biorcy tworząc toksyczne glikole i wodziany. Zaletą tej metody sterylizacji jest fakt, że nie ma ona wpływu na wytrzymałość mechaniczną przeszczepów kostnych. Opisano jednak szkodliwy wpływ sterylizacji tlenkiem etylenu na właściwości przeszczepów tkanki kostnej. Nieusunięty

w pełni podchlorydyn etylenu, pochodna tlenku etylenu, ma toksyczny wpływ na tkanki biorcy. Może także wpływać na obniżenie właściwości osteoindukcyjnych przeszczepów kostnych. W ciągu ostatniego 15-lecia wyraźnie zmalało zastosowanie tlenku etylenu, a wzrosło zastosowanie sterylizacji radiacyjnej, zarówno do wyjaławiania sprzętu medycznego jak i przeszczepów tkankowych.

Coraz powszechniej do wyjaławiania przeszczepów tkankowych stosowana jest sterylizacja radiacyjna, zarówno przy użyciu wiązki przyspieszonych elektronów, jak i promieniowania gamma. Do najważniejszych zalet sterylizacji radiacyjnej należą: wysoka skuteczność inaktywacji patogenów, dobra penetracja oraz praktycznie równomierna rozłożenie działania promieniowania jonizującego, szczególnie gamma, w wyjaławianych obiektach, nieznaczne podniesienie temperatury, co ma znaczenie w przypadku wyjaławiania termolabilnych materiałów i tkanek, wyjaławianie obiektów w zamkniętych opakowaniach, co eliminuje możliwość wtórnego ich zakażenia, nie wprowadzanie obcych substancji, poza energią, do wyjaławianych obiektów.

Letalne działanie promieniowania na komórki eukariotyczne i drobnoustroje polega przede wszystkim na uszkodzeniu materiału genetycznego (DNA, RNA), białek bądź składników błon komórkowych niezbędnych dla zachowania ich żywotności. Proces ten może przebiegać na skutek bezpośredniego oddziaływania promieniowania na makrocząsteczkę, bądź też może być następstwem pośredniego oddziaływania produktów radiolizy wody takich jak np. bardzo reaktywne rodniki wodorotlenowe (*OH). Obecność tlenu wzmacnia skutek promieniowania. Tlen uczestniczy we wtórnych reakcjach rodnikowych prowadząc do powstania produktów utleniania (H_2O_2) i innych związków tlenu indukujących liczne uszkodzenia DNA. Stwierdzono, że bakterie Gram-dodatnie są bardziej odporne na promieniowanie niż Gram-ujemne, zaś ich formy wegetatywne są bardziej wrażliwe niż przetrwalnikowe. Wirusy i formy przetrwalnikowe bakterii wyróżniają się wysoką opornością na promieniowanie.

Najważniejszą sprawę w przypadku sterylizacji radiacyjnej stanowi ustalenie dawki niezbędnej dla uzyskania wyjałowionego materiału. Z teoretycznego punktu widzenia nie ma dawki absolutnie letalnej dla mikroorganizmów, a liczne przeżywających drobnoustrojów zmniejsza się wykładniczo w stosunku do dawki pochłoniętej promieniowania.

Wielkość dawki sterylizującej zależy od: skażenia wstępnego: rodzaju i liczby drobnoustrojów, oporności mikroorganizmów na promieniowanie, warunków napromieniowania (np. temperatury, obecności wody i tlenu, obecności czynników ochronnych, takich jak np. glicerol, czynniki redukujące, węglowodany, białka, założonego poziomu jałowości (Sterility

Assurance Level - SAL). Dla płynów infuzyjnych oraz dla wyrobów medycznych mających styczność z krwią lub z tkankami, a także dla przeszczepów tkankowych przyjęto SAL 10^{-6} , tzn. że w sterylizowanym obiekcie może przetrwać nie więcej niż jeden drobnoustrój na milion obecnych przed sterylizacją.

Dla wyrobów medycznych, które przygotowywane są w z reguły w zaostrzonych warunkach higieny produkcji, w większości krajów przyjęto dawkę 25 kGy. Sugerując się badaniami materiałów medycznych, wiele banków tkanek przyjęło, że dawka 25 kGy jest dawka wystarczająca dla sterylizacji przeszczepów tkankowych. Dawka ta rekomendowana przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu jest powszechnie stosowana przez większość banków tkanek.

W odróżnieniu od wielu badań nad wrażliwością form wegetatywnych i przetrwalnikowych bakterii na promieniowanie jonizujące, badania dotyczące wrażliwości wirusów są fragmentaryczne i częstokroć kontrowersyjne. Dzieje się tak, między innymi, dlatego, że nie ma modeli zwierzęcych oraz ograniczone są możliwości hodowli *in vitro* komórek docelowych dla wirusów patogennych dla człowieka, takich jak HBV, HCV, czy CMV. Tylko w przypadku wirusów HIV w badaniach *in vitro* stwierdzono, że w celu inaktywacji wirusa o $1\log_{10}$ dawka promieniowania gamma (D_{10}) wynosi 4 kGy lub nawet 5,6 kGy. W przypadku ostrego zakażenia HIV stężenie wirionów w krwi może wynosić $10^3/\text{ml}$. Biorąc pod uwagę wymagany poziom jałowości (SAL 10^{-6}), stopień skażenia wstępnego (10^3) oraz wartość dawki D_{10} 4 kGy, aby otrzymać redukcję o $9(6+3)\log_{10}$ konieczna jest dawka sterylizująca 36 kGy, zaś w przypadku D_{10} wynoszącej 5,6 kGy dawka sterylizująca byłaby wyższa niż 50 kGy (Conway i Tomford 1992). Wyniki tych badań zostały potwierdzone przez Fidelera i wsp.(1994), którzy stwierdzili, że dawki rzędu 30-40 kGy są niezbędne w celu inaktywacji wirusa HIV w mrożonych przeszczepach kostnych.

Z powyższych badań wynika, że dawka 25 kGy rekomendowana przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu i powszechnie stosowana przez większość banków tkanek jest dawką nie wystarczającą, by zapewnić wymagany poziom jałowości (SAL 10^{-6}) przeszczepów przygotowywanych z tkanek pobieranych ze zwłok ludzkich.

W Centralnym Banku Tkanek w Warszawie od momentu jego utworzenia w 1963 r. przeszczepy tkankowe sterylizowane są radiacyjnie, początkowo dawką 33 kGy, którą od r. 1997 zwiększono do 35 kGy. Taką samą dawkę sterylizującą stosują pozostałe banki tkanek w Polsce.

W latach 1963-1966 przeszczepy sterylizowano w Instytucie Badań Jądrowych w Świerku w kanałach wyłączzonego reaktora "Ewa 10" w specjalnych pojemnikach aluminiowych z ekranem kadmowym w celu absorpcji resztkowych neutronów obecnych w paliwie jądrowym.

W pojemnikach tych umieszczano także komory jonizacyjne w celu zmierzenia dawki pochłoniętej promieniowania. Wyjaławianie przeszczepów przeprowadzano również w komorze składowania wypalonych prętów paliwowych (vide infra).

W roku 1967 rozpoczęto sterylizację przeszczepów promieniowaniem gamma w komorze radiacyjnej ^{60}Co o wsadzie 20.000 Ci w Międzyresortowym Instytucie Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej. Ten rodzaj sterylizacji stosowany jest w dalszym ciągu w przypadku wyjawiania przeszczepów konserwowanych przez liofilizację.

Od r. 1973 do chwili obecnej przeszczepy, szczególnie konserwowane przez głębokie mrożenie, wyjaławiane są w liniowym akceleratorze elektronów LAE-13/9 o mocy wiązki 6 kW i energii 10 MeV w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Podjęcie sterylizacji przeszczepów wiązką szybkich elektronów poprzedzone było szeregiem badań dotyczących penetracji tego typu promieniowania w materiale biologicznym, szczególnie w przeszczepach tkanki kostnej zbitej o dużej gęstości.

Wysokie dawki promieniowania jonizującego stosowane w celu wyjaławiania przeszczepów powodują cały szereg zmian fizyko-chemicznych w tkankach i ich składnikach, ponieważ energia kwantów gamma oraz pierwotnych i wtórnych elektronów wielokrotnie przewyższa energię wiązań chemicznych powodując ich zrywanie i powstawanie trwałych i nietrwałych produktów rozpadu. Produktami tymi mogą być nowe, nie występujące przedtem w tkance związki chemiczne, wolne rodniki oraz inne defekty paramagnetyczne. Sterylizacja radiacyjna może wpływać zarówno na wytrzymałość mechaniczną jak i na właściwości biologiczne, np. szybkość resorpcji, czy właściwości osteoindukcyjne przeszczepów kostnych.

Zastosowanie przeszczepów tkankowych

Od wielu lat przeszczepy tkankowe i komórkowe wykorzystywane są w ortopedii i chirurgii urazowej, w neurochirurgii, kardiochirurgii, chirurgii plastycznej, w okulistyce i otolaryngologii, w leczeniu rozległych oparzeń oraz w hematologii i onkologii.

Żywe przeszczepy komórkowe znajdują zastosowanie w leczeniu w układzie autogenicznym (dawca i biorca to ta sama osoba), np. przeszczepy komórek naskórka w leczeniu rozległych oparzeń, komórki chrząstki w leczeniu uszkodzonych powierzchni stawowych. Zastosowanie w układzie allogenicznym, np. komórek macierzystych krwi, wymaga określenia zgodności tkankowej, tzw. doboru dawca – biorca, a czasem stosowania leczenia immunosupresyjnego, podobnie jak w przypadku transplantologii narządowej.

W wielu procedurach chirurgicznych zastosowanie allogenicznych przeszczepów tkankowych (pobranych od innego osobnika) związane jest z ograniczoną dostępnością tkanek

własnych pacjenta, ryzykiem powikłań w miejscu pobrania przeszczepu czy wydłużeniem czasu zabiegu. Skraca ono czas leczenia usuwając lub znacznie zmniejszając stopień kalectwa. Zastosowanie przeszczepu pobranego lub pozyskanego od innej osoby umożliwia przede wszystkim wykonanie zabiegów odtwórczych u dzieci, u których pobranie tkanek własnych jest utrudnione, lub wręcz niemożliwe, ponieważ może spowodować zaburzenia rozwoju i wzrostu.

Allogeniczne przeszczepy tkankowe w zależności od ich rodzaju pobudzają regenerację tkanek w miejscu wszczepienia, spełniają funkcje podporowe do czasu odtworzenia tkanek własnych biorcy (np. przeszczepy tkanki kostnej), zastępują funkcje fizjologiczne uszkodzonych tkanek lub narządów (np. przeszczepy zastawek serca, rogówek, więzadeł czy kostek słuchowych), chronią przed zakażeniem i utratą płynów tkankowych (np. przeszczepy skóry lub owodni stosowane w leczeniu rozległych oparzeń).

Przeszczepy tkanki kostnej, których przygotowywanych jest najwięcej, stosowane są przede wszystkim w operacjach ortopedycznych, głównie do leczenia wad wrodzonych narządu ruchu, rekonstrukcji ubytków powstałych po usunięciu nowotworów, zmian degeneracyjnych, a także pourazowych. Przeszczepy chrząstki żebrowej znajdują zastosowanie w odtwórczych operacjach plastycznych części twarzowej czaszki, zaś przeszczepy skóry i owodni stosowane są jako opatrunki biologiczne w leczeniu rozległych oparzeń. Przeszczepy owodni stosowane są również w okulistyce do leczenia obrażeń rogówki.

Zastosowanie kliniczne przeszczepów tkankowych i komórkowych poprzedzone jest procedurą wydania przeszczepów, w czasie której osoba odpowiedzialna w banku tkanek i komórek sprawdza raz jeszcze dokumentację dotyczącą dawcy, jego kwalifikacji oraz procedury przygotowania i przechowywania przeszczepu. Proces ten wspomagany jest systemem kodowania przeszczepu i prowadzeniem dokumentacji (w wersji elektronicznej lub papierowej). Zastosowanie systemu kodowania wspomaga proces prześledzenia losów przeszczepu na wszystkich etapach, od chwili pobrania tkanek do momentu ich zastosowania klinicznego w szpitalu. W przypadku stwierdzenia u pacjenta, który otrzymał przeszczep reakcji niepożądaney, związanej z jego zastosowaniem lub stwierdzenie zdarzenia niepożądanego na etapie przygotowania przeszczepu, wykorzystanie dokumentacji i kodowania pozwala na sprawdzenie poprawności stosowanych procedur, ewentualne cofnięcie decyzji z dopuszczenia przeszczepów do zastosowania i ich utylizację. W takim przypadku istotne jest przede wszystkim powiadomienie szpitali, do których wysłano przeszczepy pochodzące z tej samej partii o konieczności ich wycofania z użycia. Ma to na celu zapewnienie bezpieczeństwa i jakości stosowania przeszczepów tkankowych i komórkowych.

KONTROLA DOZYMETRYCZNA RADIACYJNEJ STERYLIZACJI WYROBÓW MEDYCZNYCH

Andrzej Rafalski

*Stacja Sterylizacji Radiacyjnej
Centrum Badań i Techniki Radiacyjnej
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
w Warszawie*

Wstęp

Postęp w budowie akceleratorów umożliwił zastosowanie wiązki szybkich elektronów do przemysłowej modyfikacji fizycznych, chemicznych i biologicznych właściwości materiałów. Wykorzystywane to jest w wielu dziedzinach przemysłu, rolnictwa, ochrony środowiska, medycyny i nauki. Szczególnym przypadkiem wykorzystania wiązki szybkich elektronów jest radiacyjna sterylizacja wyrobów medycznych. Powstanie i rozwój tej metody wyniknął w znacznej mierze z zapotrzebowania na duże ilości tanich wyrobów jednorazowego użytku z tworzyw sztucznych.

Zasada sterylizacji radiacyjnej

Sterylizacja radiacyjna polega na dostarczeniu do hermetycznie opakowanego materiału odpowiedniej porcji energii przy pomocy promieniowania jonizującego typu elektromagnetycznego (promieniowanie γ lub X) lub korpuskularnego. W naszym przypadku jest to wiązka szybkich elektronów o energii nie przekraczającej 10 MeV. Odchylana magnetycznie wiązka elektronów przemiata (szybko) materiał przesuwający się (wolno) pod nią na transporterze. Ilość zaabsorbowanej energii w jednostce masy nazywamy dawką pochłoniętą. Jej jednostką jest grej (Gy) równy 1J/kg.

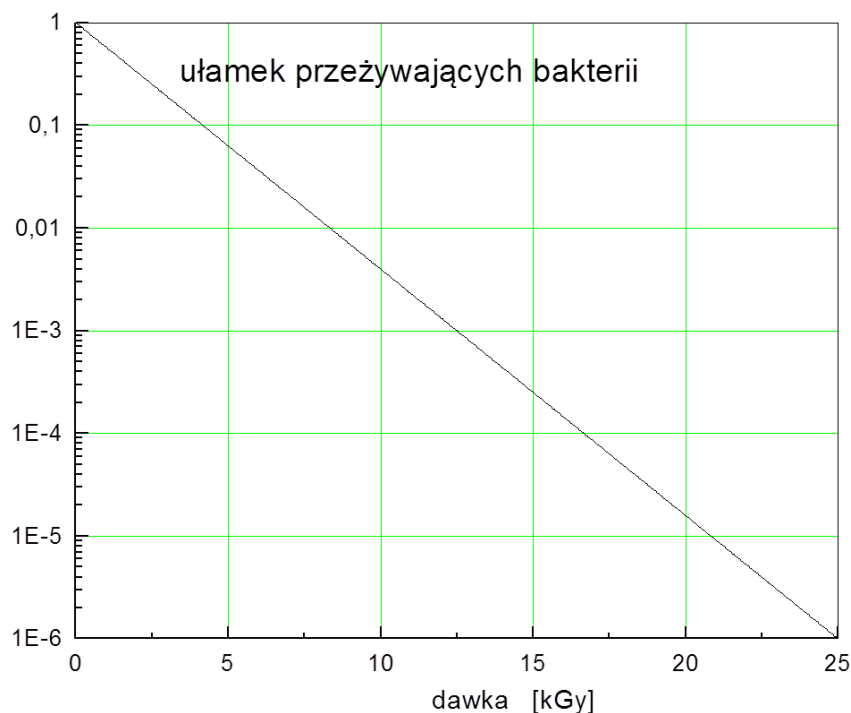
Dawka jest najważniejszym i wystarczającym parametrem kontrolnym w procesie sterylizacji radiacyjnej, analogicznie jak temperatura w procesie tradycyjnej sterylizacji termicznej.

Kontrola dozymetryczna

Kontrola dozymetryczna stosowana w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej obejmuje dwa etapy. Pierwszy etap przeprowadzany w fazie projektowania procesu dotyczy badania rozkładu dawki pochłoniętej w przygotowywanym do sterylizacji materiale o ustalonej i ściśle przestrzeganej ilości tego materiału i jego ułożeniu w pojemniku, drugi etap to rutynowa kontrola dostarczanej dawki w trakcie napromieniowania każdej partii materiału.

W sterylizacji radiacyjnej interesuje nas przede wszystkim praktycznie całkowite unieszkodliwienie drobnoustrojów w określonej, izolowanej od otoczenia przestrzeni, wypełnionej materiałem użytkowym o przeznaczeniu medycznym. Podkreślić trzeba określenie „praktycznie całkowite”, gdyż wyjaławianie czyli niszczenie licznej populacji indywidualnych mikroorganizmów jest procesem losowym i dlatego można mówić tylko o stopniu inaktywacji.

Podstawę oceny efektu napromieniowania stanowi wyznaczanie krzywych przeżywalności drobnoustrojów. Krzywe przeżywalności są to zależności ułamka początkowej ilości bakterii, które przeżyły zastosowaną dawkę promieniowania jonizującego, od tej dawki. Zależności te przedstawia się w układzie: logarytm dziesiętny ułamka bakterii – dawka, gdyż w większości przypadków jest to zależność liniowa (Rys. 1).



Rys. 1. Funkcja przeżywalności bakterii tj. zależność ułamka przeżywających bakterii po zastosowaniu danej dawki promieniowania jonizującego.

Drobnoustrój wybrany na podstawie określonych założeń (np. potencjalnego zagrożenia, częstego występowania w materiale poddawany sterylizacji lub ze względów poznawczych) zostaje namnożony w postaci zawiesiny i naniesiony na podłoże. Dobór podłoża jest równie ważny jak szczepu; ciecze, w których zawieszone są bakterie, też mogą być różne (woda, roztwory soli, pożywki), co może powodować zupełnie różne odpowiedzi drobnoustroju na promieniowanie. Zakażone podłoże zostaje mniej lub bardziej wysuszone i poddane napromienianiu. Napromieniowane próbki po ewentualnym odczekaniu, jeżeli jest ono przewidziane w programie badań, są poddane badaniu, inkubacji a następnie zliczaniu.

Za kryterium inaktywacji pod wpływem promieniowania przyjmuje się utratę przez komórkę zdolności tworzenia kolonii po wytworzeniu korzystnych dla danego szczepu warunków rozwoju. Efekt określa się stosunkiem liczby przeżywających komórek do liczebności populacji początkowej. Jeżeli wyznaczona zależność jest liniowa, oznacza to, że jeśli dana dawka zmniejsza liczbę zdolnych do życia komórek w populacji o 90%, to następna porcja takiej samej dawki zmniejszy ich liczbę znowu o 90%, pozostawiając 1% zdolnych do życia komórek; trzecia ekspozycja na taką samą dawkę pozostawi ich 0.1% itd.

W tym przypadku możemy posłużyć się tzw. wielkością D_{10} , tzn. dawką dziesięciokrotnie zmniejszającą wyjściową populację. Omawianą zależność przeżywalności od dawki możemy przedstawić następująco:

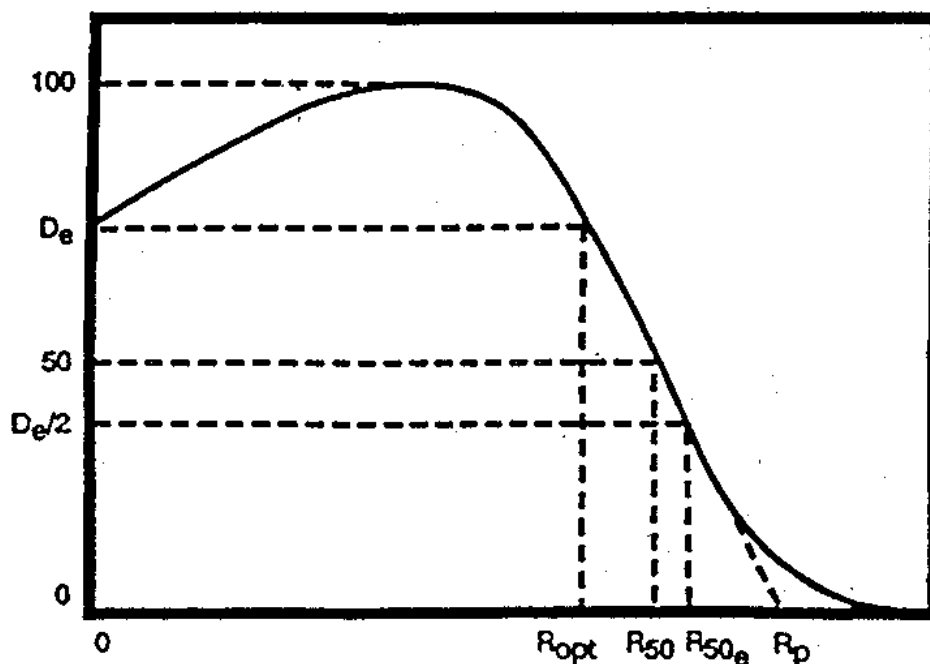
$$\log_{10}N/N_0 = -kD$$

gdzie: N – liczba komórek przeżywających dawkę D ,
 N_0 – początkowa liczba zdolnych do życia komórek,
 k – współczynnik proporcjonalności, równy $1/D_{10}$.

Przedstawiony opis zachowania drobnoustrojów pod wpływem dawki promieniowania jonizującego jest tylko schematyczny i mocno uproszczony, gdyż nie ma i być nie może jednego równania opisującego tak złożone zjawisko, jakim jest inaktywacja wszystkich rodzajów drobnoustrojów.

Badanie rozkładu dawki

Stosując promieniowanie jonizujące, zwłaszcza typu korpuskularnego (elektrony), nie można napromieniować grubych, w porównaniu z zasięgiem tego promieniowania, obiektów w sposób jednorodny. Wynika to z samej natury oddziaływania promieniowania z materią – promieniowanie korpuskularne jest bardzo silnie pochłaniane przez materię, stąd jego niewielki zasięg i szybki zanik w trakcie przechodzenia przez materiał. Stosując wiązkę szeroką (co jest regułą) dawka głębinowa początkowo rośnie (posuwając się w głąb materiału) do ok. 120% wartości dawki na powierzchni, a następnie szybko maleje do zera (Rys.2). Optymalną grubością napromieniowywanego materiału byłaby taka grubość, dla której dawka wejściowa (powierzchniowa – D_e na rysunku) byłaby równa dawce wyjściowej, a więc dawce na powierzchni, przez którą promieniowanie opuszcza materiał – na rysunku oznaczonej R_{opt} . Kształt krzywej rozkładu dawki głębinowej i grubość optymalna R_{opt} bardzo silnie zależą od składu materiału (przede wszystkim od jego gęstości i liczby atomowej



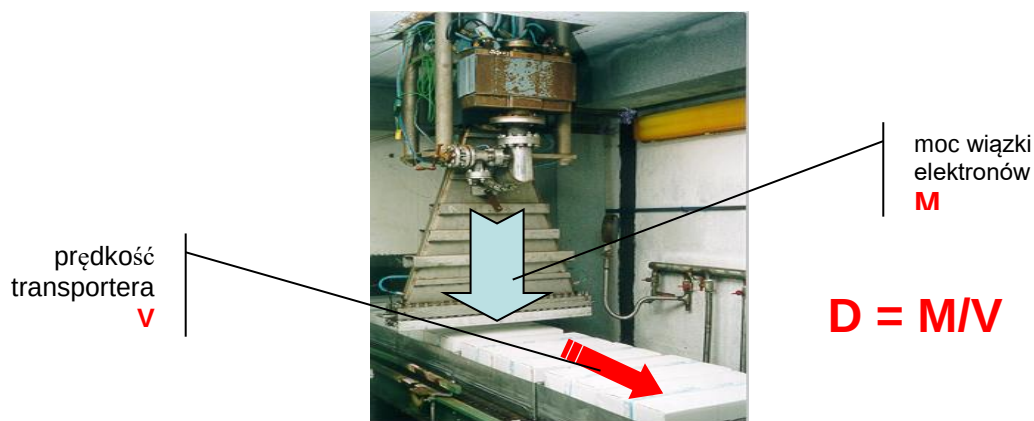
Rys.2. Rozkład dawki głębinowej dla szerokiej wiązki elektronów

składników) oraz energii padających elektronów. W praktyce sterylizowany materiał jest wysoce niejednorodny, o nieznanym najczęściej rozkładzie masy – wszystko to powoduje, że optymalna grubość (lub dla danej grubości dawka wyjściowa) musi być znajdowana doświadczalnie. Wykonuje się to w ten sposób, że nad i pod próbną porcją materiału umieszcza się paski folii dozymetrycznej z PCW; po przepuszczeniu tego materiału pod wiązką elektronową ze zmiany koloru tych pasków odczytuje się interesujące nas dawki. Dawki odczytuje się w czytniku CD-02, urządzeniu specjalnie skonstruowanym w IChTJ. Jest to spektrofotometr z mechanicznym układem przesuwającym folię

dozymetryczną przed okienkiem pomiarowym. Zmierzone osłabienie strumienia światła jest przeliczane przez program na dawkę pochłoniętego promieniowania, która jest następnie wyświetlana w postaci wykresu na ekranie monitora. Daje to podstawę do określenia sposobu przygotowania całej partii materiału do rutynowej sterylizacji. Należy podkreślić, że zarówno ustalona ilość materiału jak i sposób jego ułożenia w pojemnikach lub kartonach zbiorczych muszą być potem ściśle przestrzegane.

Kontrola rutynowa

Instalacja do przemysłowej sterylizacji szybkimi elektronami składa się z akceleratora elektronów i współpracującego z nim przenośnika (transportera), na którym przesuwają się pod wiązką elektronów pojemniki ze sterylizowanymi wyrobami (rys.2).



Rys.3. Widok wylotu z akceleratora (skanera wiązki elektronów) i przenośnika.

Dawka pochłonięta D jest proporcjonalna do mocy wiązki elektronów M i proporcjonalna do czasu przebywania (danego punktu) w obszarze wiązki, której szerokość wynosi ok. 5 cm. Czas ten jest z kolei odwrotnie proporcjonalny do szybkości przesuwania się materiału V . Ostatecznie otrzymujemy zależność:

$$D = k \cdot M \cdot t = k \cdot M / V$$

Ponieważ moc wiązki jest utrzymywana na mniej więcej stałym poziomie (ok. 15 kW), możemy napisać:

$$D = K / V$$

Jeśli dawkę D wyrazimy w kGy, szybkość przesuwu V w cm/min, K będzie wynosiło:

$$K \approx 1400$$

Ze względu na niestabilność pracy akceleratora wartość tego współczynnika waha się i podana zależność nie może służyć do dokładnej kontroli dawki w trakcie sterylizacji, natomiast jest bardzo użyteczna do wstępnego, zgrubnego określenia szybkości przesuwu taśmy przenośnika. Ostateczną i wiążącą kontrolę dawki przeprowadza się przy pomocy kalorymetrów grafitowych.

Kalorymetry są obecnie na świecie podstawowymi dozymetrami używanymi do kontroli pracy urządzeń akceleratorowych. Metody kalorymetryczne okazały się najwygodniejszym sposobem określania dawki promieniowania elektronowego. Wyróżniają się one swoim absolutnym charakterem, opartym na termodynamice przemiany energii pochłoniętego promieniowania jonizującego w ciepło. Jeżeli stosowany w kalorymetrze materiał nie wypromieniowuje wtórnie znaczącej ilości energii pierwotnego promieniowania i nie akumuluje jej w przemianach fizyko-chemicznych (jak np. straty na promieniowanie hamowania, odwrotne rozpraszanie elektronów,

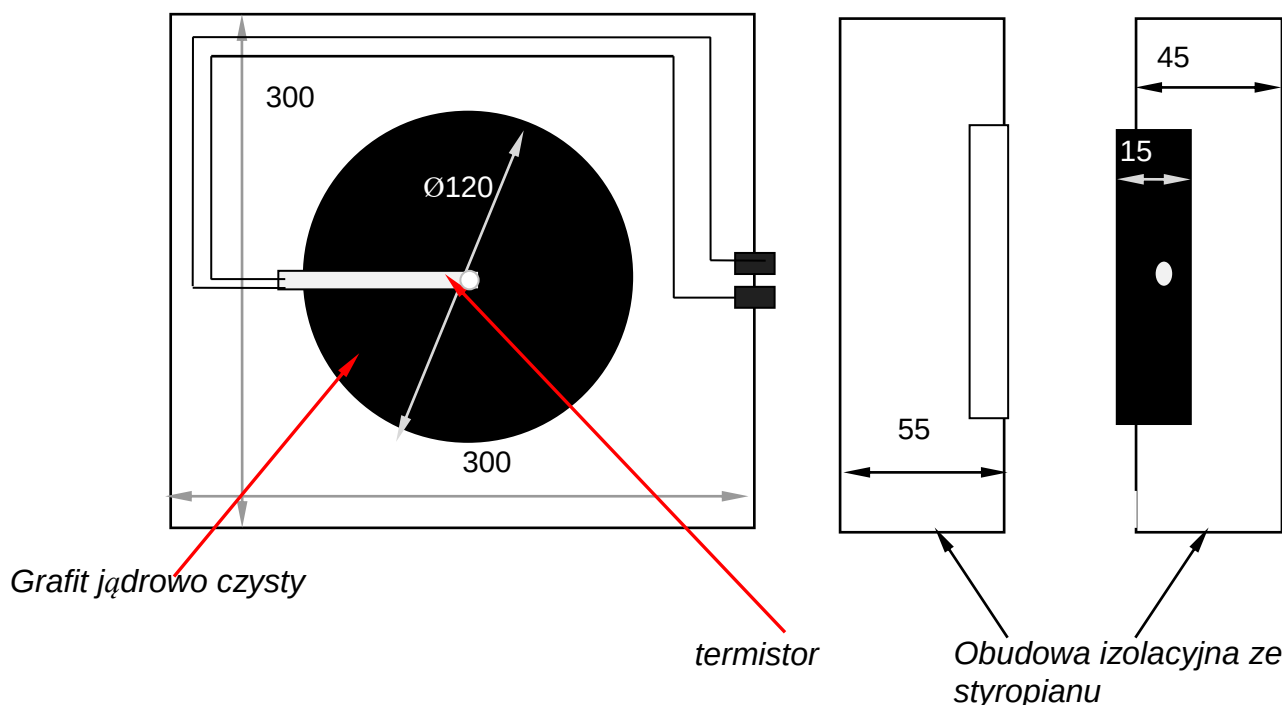
przemiany fazowe, radiofotoluminescencja, przemiany struktury krystalicznej i radioliza) to zgodnie z drugim prawem termodynamiki pochłonięta energia, w naszym przypadku wiązki elektronowej, zamieni się całkowicie w ciepło, wywołując określony wzrost temperatury w kalorymtrze. Dla energii 10 MeV straty radiacyjne i powyższe efekty wtórne są w graficie praktycznie pomijalne. W przypadku, gdy ciepło właściwe stosowanych w kalorymtrze materiałów jest dobrze znane, łącznie z poprawką temperaturową, a parametry wymiany ciepła z otoczeniem są określone wystarczająco dokładnie, układ kalorymetryczny nie wymaga jakiejkolwiek kalibracji. Ponadto wskazania kalorymetru (czyli mierzony wzrost temperatury) nie zależą ani od mocy dawki wiązki, ani od energii elektronów.

Kalorymetry stosowane w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej przeznaczone są do dwóch celów:

- ustalania akceleratorowych parametrów wiązki elektronowej, potrzebnych do uzyskania wymaganej dawki dla danego produktu medycznego
- kalibracji innych dozymetrów przeznaczonych do stałej kontroli procesów napromieniania, w szczególności dozymetrów foliowych.

Stosowane kalorymetry są wykonane w postaci krążka grafitowego o średnicy 120 mm i wysokości 15 mm izolowanego termicznie od otoczenia osłoną ze styropianu o wymiarach zewnętrznych: 300 x 300 x 150 mm (Rys.3).

W krążek wmontowany jest odporny radiacyjnie termistor tak, aby jego perełka znajdowała się dokładnie w jego środku geometrycznym. Każdy termistor przed zamontowaniem jest skalowany w zakresie temperatur od 14 do 70°C z rozdzielczością od 0.05 do 0.10°C, tzn. jest znajdowana doświadczalnie zależność jego oporu od temperatury. Ze zmierzonych oporności termistora przed i po napromieniowaniu oblicza się odpowiednie temperatury grafitu, a stąd przyrost temperatury.



Rys.4. Schemat kalorymetru grafitowego

Do obliczenia dawki pochłoniętej w czasie sterylizacji wykorzystuje się zależność:

$$D = k \cdot \Delta t$$

gdzie: Δt – różnica temperatur przed i po napromieniowaniu w stopniach Celsjusza,

k – suma iloczynów mas i ciepła właściwego poszczególnych elementów kalorymetru; dla stosowanych przez nas kalorymetrów k równa się ok. 0.91, D otrzymujemy w kGy.

Folia aluminiowa

Innym elementem służącym kontroli dozymetrycznej jest cienka folia aluminiowa umieszczona na drodze wiązki elektronów. Prąd płynący z tej folii nie może być, co prawda, bezpośrednio wykorzystany do określenia dawki (choć dla stałej prędkości przenośnika prąd ten jest do niej proporcjonalny), jednak pozwala na wizualną, a przede wszystkim natychmiastową kontrolę natężenia wiązki elektronów. Jakakolwiek zmiana natężenia tego prądu (szczególnie jego zanik) daje operatorom akceleratora sygnał do podjęcia akcji korekcyjnej.

Wskaźniki napromieniowania

Aby zapobiec możliwości pomylenia wyrobów napromienionych z nienapromienionymi, na każde opakowanie sterylizowanego materiału nakleja się wskaźnik, który w wyniku obróbki radiacyjnej zmienia wyraźnie barwę z żółtej na czerwoną. Mechanizm zjawiska opiera się na zmianie koloru indykatora kwasowo-zasadowego pod wpływem radiolitycznie uwolnionego chlorowodoru (podobnie jak papierki lakmusowe reagujące zmianą barwy na zakwaszenie roztworu). Zmiana barwy wskaźnika jest dla odbiorcy wizualnym (i przekonywującym) dowodem, że dane opakowanie przeszło pod wiązką szybkich elektronów.

Pomiar energii elektronów

Choć energia padających elektronów nie wchodzi bezpośrednio do wzoru na średnią dawkę otrzymywaną przez sterylizowany materiał, to jednak odgrywa ona istotną rolę w procesie kontroli dozymetrycznej. Jak już było wspomniane, zasięg elektronów, a więc i grubość optymalna, bardzo silnie zależy od ich energii. Grubość optymalna uzyskana z pomiarów rozkładu dawki głębinowej dotyczy tylko energii zastosowanej w trakcie tych pomiarów. Jeżeli w czasie późniejszego, rutynowego napromieniowania energia elektronów byłaby niższa, niższy byłby również zasięg elektronów, co powodowałoby, że dolne warstwy materiału mogłyby otrzymać dawkę mniejszą od zadanej. Stąd wynika skrupulatne przestrzeganie, aby energia elektronów nie była niższa od ok.

8 MeV. Energia ta nie może również przekraczać 10 MeV ze względu na możliwość powstawania radioaktywności wzbudzonej niektórych pierwiastków (np. miedzi), gdyby znalazły się w napromieniowywanym materiale.

ANALIZA RYZYKA PROCESU STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Sylwester Bulka

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
s.bulka@ichtj.waw.pl*

Ryzyko można zdefiniować jako kombinację prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia oraz jego skutków [1]. Według normy PN-EN ISO 14971:2009 [2], dotyczącej zastosowania zarządzania ryzykiem do wyrobów medycznych przyjęto, że pojęcie ryzyka obejmuje następujące elementy:

- a) prawdopodobieństwo wystąpienia szkody
- b) poziom trudności jej wykrycia
- c) konsekwencje tej szkody, to jest, jak mogłaby być ona dotkliwa.

Zarządzanie ryzykiem powinno stanowić centralny element zarządzania strategicznego każdego przedsiębiorstwa. Jest to proces, w ramach którego przedsiębiorstwo w sposób metodyczny rozwiązuje problemy związane z ryzykiem, które towarzyszy jego działalności. Oznacza to, że przedsiębiorstwo stale i na bieżąco panuje nad zmieniającą się sytuacją i jej wpływem na całą działalność, że monitoruje wprowadzane świadomie zmiany, pozostając w ramach ustalonych kryteriów, nie zapominając o stosowaniu działań prewencyjnych ekonomicznie uzasadnionych, tak aby w miarę możliwości uniknąć zagrożeń i/lub właściwie modyfikować poziom ryzyka.

Przedmiotem prawidłowego zarządzania ryzykiem jest jego identyfikacja oraz właściwe działania względem niego, zaś zarządzanie ryzykiem jest zapewnieniem korzyści we wszystkich dziedzinach działalności przedsiębiorstwa. Obejmuje to zrozumienie potencjalnych pozytywnych i negatywnych skutków oddziaływania czynników, które mogą mieć wpływ na przedsiębiorstwo. Im szybciej podjęte zostaną pewne działania korygujące lub prewencyjne, tym mniejsze koszty zostaną poniesione przez przedsiębiorstwo na usuwanie strat, a możliwe jest to tylko przy wprowadzeniu właściwego procesu zarządzania ryzykiem [3]. Zagrożenia dla przedsiębiorstwa i jego działalności mogą wynikać zarówno z czynników wewnętrznych, jak i zewnętrznych.

W przypadku usługi sterylizacji radiacyjnej bardzo ważnym elementem jest zapewnienie ciągłości tej usługi. Jeżeli ośrodek dysponuje źródłem promieniowania gamma np. Co-60, to istotne jest zabezpieczenie finansowe i logistyczne dotyczące skutecznego uzupełniania tego źródła nowym kobaltem, by aktywność tego źródła nie malała.

W przypadku ośrodka dysponującego akceleratorem elektronów, istotne jest zabezpieczenie finansowe związane z zakupem części zapasowych, które zużywają się w trakcie użytkowania urządzenia.

Proces zarządzania ryzykiem powinien obejmować:

- Analizę ryzyka
- Ocenę dopuszczalności ryzyka
- Sterowanie ryzykiem
- Informacje produkcyjne i poprodukcyjne

Tylko dobrze oszacowanym ryzykiem można właściwie zarządzać [4]. Dlatego też w 2007 roku w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów IChTJ sporządzono plan zarządzania ryzykiem, wykonano analizę ryzyka na podstawie

prześledzenia zapisów z trzyletniego okresu pracy akceleratora Elektronika 10/10 oraz przedstawiono propozycje zmniejszenia poziomu występowania ryzyka.

Plan zarządzania ryzykiem obejmuje wszelkie działania na terenie Stacji związane z napromieniowaniem wyrobów medycznych, produktów leczniczych i kosmetycznych, otrzymanych od różnych wytwórców. Plan ten jest realizowany wspólnie z wytwórcami. W procedurze szacowania ryzyka porównuje się otrzymane wyniki identyfikacji i analizy ryzyka z założonymi kryteriami [5], [6].

Przy szacowaniu ryzyka należy rozpatrzyć:

- Inicjujące zdarzenie lub okoliczności,
- Sekwencję zdarzeń, które mogłyby prowadzić do wystąpienia sytuacji zagrożenia,
- Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej sytuacji,
- Prawdopodobieństwo, że sytuacja zagrożenia prowadzi do szkody,
- Rodzaj i dotkliwość szkody, która mogłaby wyniknąć.

Wytwórca wyrobu medycznego powinien rozpatrzyć, czy wyrób medyczny jest dostarczany w stanie jałowym, czy przeznaczony do sterylizacji przez użytkownika, lub czy mają zastosowanie inne kontrole mikrobiologiczne?

Czynniki, które zaleca się rozważyć obejmują:

- To czy wyrób jest przeznaczony do jednorazowego użytku, czy do ponownego pakowania,
- Kwestie okresu trwałości,
- Ograniczenie liczby cykli ponownego użycia,
- Metodę sterylizacji,
- Wpływy innych metod sterylizacji, nieprzewidziane przez wytwórcę.

Szacowanie ryzyka działalności Stacji Sterylizacji Radiacyjnej i działania wynikające z jego oszacowania objęły następujące zagrożenia:

- Uszkodzenie opakowania sterylizowanego wyrobu
- Błędy pomiarowe podczas wykonywania napromieniowania
- Błędy pomiarowe podczas wykonywania czynności dozymetrycznych
- Zakłócenia ciągłości pracy akceleratora
- Czynności, które mogą błędnie być wykonane podczas procesu napromieniowania.

Z zebranych danych wynika, że najbardziej zagrożonym procesem jest samo napromieniowanie, kiedy to wyrób może otrzymać zbyt małą lub niejednorodną dawkę, co w konsekwencji może spowodować niejałowość wyrobu, lub wyrób może otrzymać zbyt dużą dawkę promieniowania, co w konsekwencji może doprowadzić do zmian jego właściwości użytkowych. Dzięki właściwie wdrożonym działaniom kontrolnym, od czasu rozpoczęcia wykonywania usługi sterylizacji radiacyjnej w IChTJ, tzn. od 45 lat, nie stwierdzono wystąpienia incydentu medycznego spowodowanego przez niewłaściwie przeprowadzony proces sterylizacji radiacyjnej.

Dokumentacja związana z zarządzaniem ryzykiem w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej jest przeglądana raz na dwa lata. Wnioski zebrane z auditów oraz z działań korygujących i naprawczych są analizowane i uwzględniane w kolejnych wydaniach analizy ryzyka.

LITERATURA

[1]. ISO/IEC Guide 73:2002 „Risk management –Vocabulary –Guidelines for use in standards”.

[2]. PN-EN ISO 14971:2009 „Wyroby medyczne. Zastosowanie zarządzania ryzykiem do wyrobów medycznych”.

[3]. Słodczyk A., Mąkosa P. „Zarządzanie ryzykiem w działalności gospodarczej”, część 1, Zabezpieczenia 5/2008 , 37-39.

- [4]. Słodczyk A., Mąkosa P. „Zarządzanie ryzykiem w działalności gospodarczej”, część 2, Zabezpieczenia 6/2008 , 66-67.
- [5]. Słodczyk A., Mąkosa P. „Zarządzanie ryzykiem w działalności gospodarczej”, część 3, Zabezpieczenia 1/2009 , 52-53.
- [6]. Słodczyk A., Mąkosa P. „Zarządzanie ryzykiem w działalności gospodarczej”, część 4, Zabezpieczenia 2/2009 , 78-79.

Modyfikacja materiałów polimerowych pod wpływem promieniowania jonizującego

Grażyna Przybytniak

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
w.przybytniak@ichtj.waw.pl*

Oddziaływanie promieniowania jonizującego na polimery ma istotne znaczenie dla sterylizacji radiacyjnej, gdyż ponad 90% wyrobów medycznych sterylizowanych radiacyjnie wykonanych jest z tworzyw sztucznych. Dodatkową grupę materiałów stanowią opakowania polimerowe, które wraz ze sterylizowanym produktem narażone są na działanie promieniowania.

W procesie sterylizacji zmiana właściwości fizykochemicznych polimerów pod wpływem ekspozycji na wiązkę elektronów powinna być każdorazowo badana nie tylko bezpośrednio po napromieniowaniu, lecz również w trakcie długotrwałego przechowywania i użytkowania wyrobów, gdyż energia radiacyjna deponowana w napromieniowanym obiekcie może inicjować procesy jonizacji i wzbudzenia elektronów, reakcje rodnikowe, a w konsekwencji zmiany właściwości fizykochemicznych.

Należy podkreślić, że chociaż pierwsze etapy oddziaływania promieniowania jonizującego z polimerami mogą zachodzić wg odmiennych mechanizmów, w zależności od charakteru makrocząsteczek, to makroskopowe zmiany ich właściwości są wyłącznie wynikiem różnorodnych procesów rodnikowych. Analizując zmiany chemiczne w polimerach zwykle rozpatruje się dwa etapy. W pierwszej fazie reakcje przebiegają bezpośrednio podczas napromieniowania, w drugiej zaś, po jego ustaniu, w wyniku procesów następczych w tzw. post-efekcie. Dwa najważniejsze skutki działania promieniowania jonizującego to sieciowanie i degradacja.

Sieciowanie radiacyjne

Promieniowanie wpływa na powstawanie wiązań chemicznych między łańcuchami polimerów, a dla dużych dawek pochłoniętych prowadzi do utworzenia trójwymiarowej sieci połączeń. Proces ten zwany jest sieciowaniem i może w znaczący sposób wpływać na różnorodne właściwości materiałów polimerowych, takie jak:

- poprawa właściwości mechanicznych,
- zwiększenie odporności w kontakcie z substancjami żrącymi i agresywnymi, olejami, smarami, wilgocią,
- wzrost odporności cieplnej, redukcja odkształceń pod wpływem czynników termicznych,
- zwiększenie odporności na płomień,
- pod wpływem ciepła usieciowane polimery nie topią się, a więc nie kapią i nie rozprzestrzeniają ognia,

- ogrzane do wysokich temperatur miękną, a następnie ulegają rozkładowi podobnie jak żywice termo- i chemoutwardzalne.

W wyniku sieciowania jakość wyrobów polimerowych ulega poprawie, co zauważono już w latach 50-tych ubiegłego wieku. Wtedy też wdrożono do praktyki przemysłowej pierwsze technologie radiacyjne. Obecnie sieciowanie za pomocą strumienia wysokoenergetycznych elektronów emitowanych przez akceleratory wykorzystuje się na masową skalę w następujących zastosowaniach:

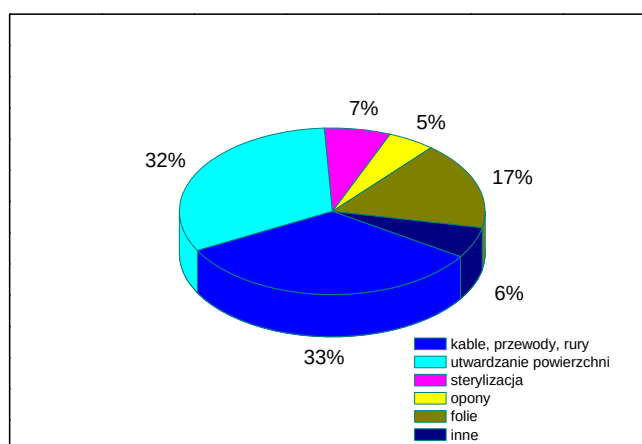
Wyroby termokurczliwe - po usieciowaniu taśmy lub rury ulegają w podwyższonej temperaturze rozciągnięciu, a następnie ochłodzeniu zyskując w ten sposób tzw. pamięć kształtu. Po podgrzaniu produkt powraca samoczynnie do pierwotnego wymiaru. Najczęściej wykorzystuje się tę właściwość do naprawy izolacji, zabezpieczania końców przewodów elektrycznych czy do uszczelniania sieci rur preizolowanych stosowanych w ciepłownictwie.

Przewody i kable elektryczne oraz samoregulujące kable grzewcze – usieciowane radiacyjnie izolacje i osłony wykazują lepsze właściwości, a zatem ich grubość może ulec zmniejszeniu. To sprawia, że maleje objętość i ciężar przewodów, co ma istotne znaczenie w przemyśle lotniczym, motoryzacji czy wyrobach elektronicznych. W samoregulujących kablach grzewczych sieciowanie poprawia sprawność i powtarzalność ich działania.

Pianki otwarte i zamknięte komórkowe – ciśnienie wytwarzane przez środki spieniające powoduje, że ścianki komórek w trakcie rozprężania ulegają rozerwaniu, a struktura pianki - koalescencji. Sieciowanie poprawia wytrzymałość polimeru w stanie stopionym, a otrzymany wyrób charakteryzuje powtarzalna architektura, mała objętość komórek i niewielki rozrzut ich wielkości. Dzięki temu uzyskuje się małej gęstości, wytrzymałe pianki stosowane w medycynie, wyrobach sportowych czy w przemyśle samochodowym.

Sieciowanie wyrobów medycznych – proces służy np. poprawie właściwości trybologicznych implantów kolanowych i biodrowych. Wkładka panewki endoprotezy zwykle wykonana jest z polietylenu o dużych masach cząsteczkowych, którego zużycie i deformacja po usieciowaniu przebiega pod obciążeniem znacznie wolniej.

Opony radialne – warstwa opasania wypełniona włóknami ulega w procesie wulkanizacji deformacji, a rozkład włókien w gumie przestaje być równomierny. Usieciowanie małymi dawkami stabilizuje układ i pozwala zmniejszyć zużycie gumy poprzez zredukowanie jej grubości.

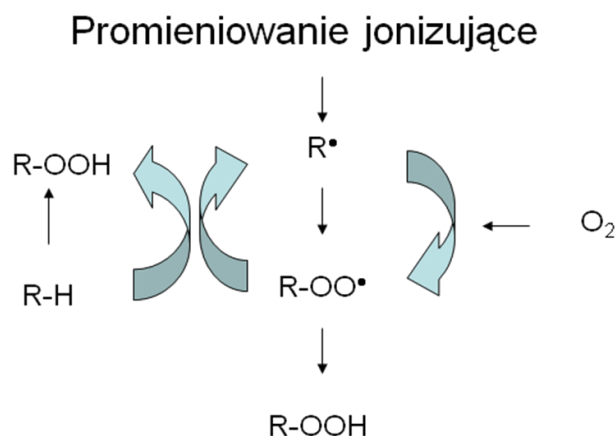


Rys.1 Procentowy udział poszczególnych technologii radiacyjnych stosowanych w świecie.

Degradacja radiacyjna

Proces związany jest z dwoma zjawiskami, które może inicjować promieniowanie jonizujące, a mianowicie z pękaniem łańcuchów głównych makrocząsteczek oraz z utlenianiem, które prowadzi do degradacji oksydacyjnej, Rys. 2. Wśród polimerów wykazujących małą odporność radiacyjną wymienia się: polipropylen, fluoropolimery, celulozę i jej estry, poliacetale, pochodne akrylowe np. metakrylan metylu. Na ogół przyjmuje się, że jeśli w łańcuchu głównym polimeru występują atomy węgla nie związane z żadnym atomem wodoru, to może on ulegać wyłącznie degradacji. Proces jest inicjowany rodnikami generowanymi za pomocą promieniowania jonizującego, a w jego wyniku należy oczekiwać:

- Zmniejszenia masy cząsteczkowej makrocząsteczki. Jest to proces niekorzystny, w wyniku którego właściwości fizykochemiczne i termiczne polimeru ulegają pogorszeniu. Zmniejsza się również jego lepkości w stanie stopionym.
- Emisja produktów gazowych. Z punktu widzenia sterylizacji radiacyjnej proces nie stanowi zagrożenia dla jakości wyrobów medycznych. W większości przypadków największy udział w wydzielanych gazach ma wodór i inne małe cząsteczki oderwane od łańcucha – metan i etan, a wśród produktów zawierających tlen – tlenek i ditlenek węgla. Gazy te opuszczają polimer albo już w trakcie napromieniowania, albo w krótkim czasie zakończenia procesu i nie ograniczają możliwości stosowania sterylizowanego radiacyjnie produktu.
- Pojawienie się polarnych grup funkcyjnych związane z procesem utleniania polimeru zarówno w czasie napromieniowania, jak i po jego ukończeniu.
- Zmętnienie i żółknięcie materiału. Przyczyn tego zjawiska należy upatrywać w pojawianiu się sprzężonych wiązań podwójnych, w powstawaniu tlenowych grup funkcyjnych wskutek utleniania lub w tworzeniu się grup chromoforowych w dodanych do tworzywa antyutleniaczach, stabilizatorach i plastyfikatorach. Zmiana zabarwienia w wyniku ekspozycji na promieniowanie jonizujące została wykorzystana w dozymetrii (np. dozymetry foliowe wykonane z polichlorku winylu).
- Pogorszenia właściwości mechanicznych. Jest to skutek pękania łańcuchów głównych polimeru oraz łańcuchowego procesu degradacji oksydacyjnej, która z różnym natężeniem występuje zarówno w czasie napromieniowania, jak i po ekspozycji na promieniowanie jonizujące, jeśli polimer ma kontakt z powietrzem.



Rys. 2. Degradacja oksydacyjna polimerów

Odporność radiacyjna

Odporność radiacyjna polimerów zależy od wielu czynników, lecz w głównej mierze o ich stabilności decyduje struktura chemiczna. Może ona wynikać z dwóch przesłanek: z podatności materiału na sieciowanie oraz z efektywnej konwersji energii radiacyjnej w energię cieplną. Drugi przypadek dotyczy głównie polimerów, w strukturze których znajdują się pierścienie aromatyczne lub inne układy sprzężonych wiązań podwójnych. Wśród odpornych na promieniowanie jonizujące tworzyw można wymienić: polistyren, polietylen, poliamidy, poliestry, poliuretany, polisulfony, poliimidy, żywice epoksydowe i fenolowe, poliwęglany oraz różnego typu kopolimery tych związków.

Inne czynniki wpływające na modyfikację materiałów polimerowych pod wpływem promieniowania jonizującego:

1. Mała przepuszczalność tlenu sprzyja odporności materiału na promieniowanie. Polimery w postaci folii i włókien, ze względu na znaczny stosunek powierzchni materiału do jego masy, mają zwiększony kontakt z tlenem, a co za tym idzie łatwiej ulegają degradacji oksydacyjnej.
2. Sterylizacja w atmosferze gazu obojętnego zapobiega procesom utlenienia, które może prowadzić do pękania łańcuchów makrocząsteczek i pogorszenia właściwości użytkowych polimeru.
3. Szybkie jednorazowe napromieniowanie dużą dawką daje efekt zbliżony do ekspozycji na promieniowanie jonizujące w atmosferze gazu obojętnego, gdyż w krótkim czasie dyfuzja tlenu do wnętrza wyrobu jest ograniczona. W takim przypadku zewnętrzne warstwy materiału mogą ulec degradacji, podczas gdy jego wnętrze w dużym stopniu zachowuje swoje właściwości, a nawet ulega sieciowaniu. Dlatego sterylizacja z wykorzystaniem akceleratorów jest pod tym względem korzystniejsza niż sterylizacja w źródłach gamma (kobaltowych), w których moc dawki (szybkość z jaką dostarczana jest dana dawka) jest wiele rzędów wielkości mniejsza.
4. W celu ograniczenia ujemnych skutków działania promieniowania jonizującego na polimery, co w wielu przypadkach prowadzi do pogorszenia właściwości użytkowych danego wyrobu, stosuje się niskocząsteczkowe dodatki przeciwdziałające degradacji, utlenianiu, wzrostowi stopnia nienasycenia, itp. Pomimo znacznych różnic w poziomie dostarczanej energii, procesy przebiegające pod wpływem światła UV, ciepła, tarcia i promieniowania jonizującego zachodzą według podobnych mechanizmów i mają charakter rodnikowy. Konsekwencją tych reakcji są zmiany właściwości fizykochemicznych i mechanicznych materiałów. Związki ochronne takie jak antyutleniacze fenolowe, stabilizatory aminowe HALS czy merkaptany zapobiegają destrukcji makrocząsteczek zachodzącej pod wpływem wszystkich wymienionych powyżej czynników. Im większe jest ich stężenie, tym mniejszy jest zakres niepożądanych procesów. Z uwagi na łatwość degradacji, w tym degradacji termicznej i mechanicznej już w trakcie przetwórstwa polimerów, stabilizatory i antyutleniacze muszą być dodawane do prawie wszystkich tworzyw sztucznych.
5. Polimery zawierające pierścienie aromatyczne są w większości przypadków bardziej odporne radiacyjnie niż alifatyczne ze względu na większą możliwość rozpraszania nadmiaru energii w takich układach.
6. Degradacja jest mniejsza w polimerach charakteryzujących się dużymi masami cząsteczkowymi o małej polidispersji.

7. Faza amorficzna wykazuje większą odporność radiacyjną w porównaniu z fazą krystaliczną. W polimerach semikrystalicznych o dużej zawartości fazy amorficznej obserwuje się wzrost stabilności radiacyjnej. Z drugiej strony, regularna sieć krystaliczna o małej ilości defektów zmniejsza promieniowrażliwość.
8. Zwykle obniżenie temperatury produktu poddanego sterylizacji radiacyjnej ogranicza niepożądane procesy wynikające z reakcji rodnikowych. Dlatego w niektórych uzasadnionych przypadkach proces może być prowadzony np. w suchym lodzie.

Skutki działania promieniowania jonizującego zależą od wielkości dawki pochłoniętej. Dla większości polimerów napromieniowanych dawką sterylizacyjną nie przekraczającą 30 kGy efekty są pomijalnie małe, jednak należy ten fakt potwierdzić eksperymentalnie.

Dawki promieniowania jonizującego stosowane w celach medycznych i przemysłowych

Steryлизację radiacyjną można rozpatrywać jako proces, w którym wpływ promieniowania jonizującego na materiały polimerowe ma charakter niezamierzony, a modyfikacja materiału przebiega w kierunku nie zawsze pożądanym. Natomiast obróbka radiacyjna stosowana w procesach technologicznych jest przykładem wykorzystania promieniowania do poprawy właściwości tworzywa pod kątem użytkowym. Przemiany zachodzące w polimerze poddanym obróbce radiacyjnej stanowią podstawę wielu procesów wykorzystywanych w skali przemysłowej. Wartość stosowanych w tym celu dawek jest znacznie większa od dawki sterylizacyjnej. Natomiast do celów medycznych, w tym diagnostyki i terapii przeciwnowotworowej, dawki otrzymywane przez przeciętnego dorosłego pacjenta są wiele rzędów wielkości niższe, Tab. 1.

Tabela 1. Typowe wartości dawek promieniowania jonizującego w różnego typu zastosowaniach (dawka efektywna zawodowa 20mSv, dla ludności 1mSv w ciągu roku).

Zastosowanie	Zakres dawki*
Diagnostyka	0,1-10 mSv
Terapia przeciwnowotworowa	1-10 Sv
Higienizacja żywności	0,1-10 kGy
Sterylizacja radiacyjna	10-30 kGy
Obróbka radiacyjna	do 200 kGy

* W siwertach [Sv] wyrażana jest dawka równoważna uwzględniająca skutki biologiczne promieniowania jonizującego. Dla promieniowania gamma i elektronowego Sv = Gy

SZCZEPIENIE RADIACYJNE POLIMERÓW: NIEOGRANICZONE MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWAŃ W PRZEMYŚLE I MEDYCYNIE

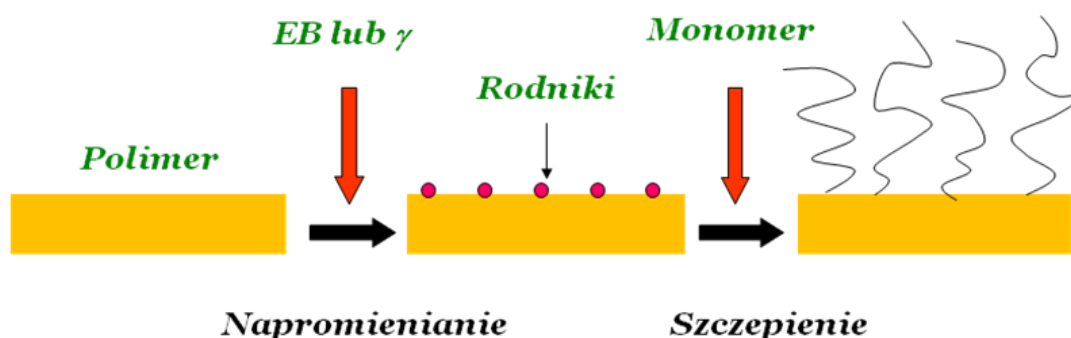
dr inż. Marta Walo

*Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa
e-mail: m.walo@ichtj.waw.pl*

Metoda szczepienia radiacyjnego jest cennym narzędziem wykorzystywanym do modyfikacji powierzchni polimerów ukierunkowanych na specyficzne zastosowania. Dzięki szerokiej gamie dostępnych monomerów, szczepienie radiacyjne daje nieograniczone możliwości zastosowań tej techniki w przemyśle i medycynie. Obecnie prowadzone są intensywne prace w zakresie produkcji membran polimerowych, wytwarzania selektywnych adsorbentów czy projektowania polimerów do zastosowań medycznych i biotechnologicznych [1].

Wiele materiałów wykonanych z tworzyw sztucznych, tj. polietylen (PE), polipropylen (PP), polichlorek winylu (PCW), polistyren (PS), poli(metakrylan metylu) (PMMA), poliwęglany (PC), poliamidy (PA), poliuretany (PUR) wykazuje wysoką biokompatybilność, posiada odpowiednie parametry wytrzymałościowe, a także ulega biodegradacji w organizmie do nieszkodliwych produktów. Jednak pomimo zadowalających parametrów fizykochemicznych, większość tych materiałów charakteryzuje się niewystarczającym poziomem funkcjonalności ze względu na brak albo zbyt mały udział polarnych grup funkcyjnych, takich jak grupy hydroksylowe, karbonylowe czy aminowe, które nadają powierzchni pożądane właściwości hydrofilowe. Konieczne wtedy staje się przeprowadzenie modyfikacji warstwy wierzchniej polimeru, w celu uzyskania optymalnych dla przewidywanego zastosowania własności powierzchniowych.

Poniższy schemat obrazuje proces modyfikacji powierzchni polimerów z wykorzystaniem promieniowania gamma lub wiązki wysokoenergetycznych elektronów jako inicjatorów polimeryzacji. Pod wpływem promieniowania jonizującego w matrycy polimerowej tworzą się centra aktywne. Tak wytworzone rodniki reagują z cząsteczką monomeru, zapoczątkowując reakcję polimeryzacji szczepionej. Po etapie inicjacji następuje tzw. etap propagacji, czyli wzrostu łańcucha na polimerze, po przyłączeniu się do centrów rodnikowych kolejnych cząsteczek monomeru.



Schemat 1. Proces modyfikacji powierzchni polimerów za pomocą szczepienia radiacyjnego.

W przypadku materiałów biomedycznych kontaktujących się z krwią, takich jak elementy sztucznych zastawek serca, protez naczyń krwionośnych czy cewników, wykonanych z poliamidów, polietylenu czy poliuretanów, to hydrofobowy charakter powierzchni i brak właściwości atrombogennych chroniących materiał przed osiadaniem na jego powierzchni komórek i cząstek organicznych, stanowi największe ograniczenie aplikacyjne. Niewłaściwa zwilżalność powierzchni takich materiałów może powodować uszkodzenia błony śluzowej w trakcie penetracji narządów i jam ciała pacjenta. Natomiast tworzenie się skrzepów na powierzchni biomateriału jest zjawiskiem szczególnie niebezpiecznym, ponieważ może być przyczyną wielu poważnych powikłań, takich jak zakrzepica czy udar mózgu [2].

Z racji różnego przeznaczenia klinicznego polimerów biomedycznych ich powierzchnię modyfikuje się między innymi w celu [3]:

- polepszenia biokompatybilności z krwią,
- poprawienia / uniemożliwienia adhezji i wzrostu komórek,
- kontroli adsorpcji białek,
- nadania właściwości antybakteryjnych,
- poprawy odporności na zużycie,
- polepszenia właściwości transportowych.

Dotychczasowe osiągnięcia w zakresie projektowania biomateriałów nie byłyby możliwe bez wykorzystywania i udoskonalania istniejących metod modyfikacji powierzchni. Dobór metody uwarunkowy jest zarówno ich przeznaczeniem, jak i przewidywanym czasem stosowania. Spośród licznych metod modyfikacji powierzchni biomateriałów polimerowych [4] szczególne znaczenie mają :

- metody wykorzystujące reakcje chemiczne,
- plazma niskotemperaturowa,
- immobilizacja biomolekuł,
- fotoszczepienie,
- szczepienie radiacyjne.

Modyfikacja powierzchni stosowana jest często w biomateriałach przewidzianych do kontaktu z krwią, gdyż wykazano, że szczepienie niektórych monomerów, np. kwasu metakrylowego znacznie poprawia atrombogenność polimerów takich jak: silikony [5], poli(chlorek winylu) [6] czy poliolefiny [7]. Na biomateriałach polimerowych zmodyfikowanych radiacyjnie wiąże się również heparynę [8] i antybiotyki [9] w celu przeciwdziałania infekcjom bakteryjnym. A zatem nanoszenie na powierzchnię polimeru kilku warstw, w tym substancji bioaktywnej mającej bezpośredni kontakt z tkanką jest metodą wyjątkowo dogodną, a ostatnio coraz szerzej stosowaną, do uzyskania pożądanych właściwości nośnika, implantu lub w celu kontrolowanego uwalniania leków.

Jednym z wymogów jakie stawia się materiałom dedykowanym zastosowaniom medycznym jest uzyskanie produktu o jak najwyższej czystości. Dlatego niezmiernie istotne jest, aby do modyfikacji powierzchni biomateriałów wybierać takie techniki, które minimalizowałyby ryzyko wprowadzania jakichkolwiek zanieczyszczeń w postaci nawet śladowych ilości inicjatorów (często bardzo toksycznych), rakotwórczych rozpuszczalników czy nieprzereagowanych monomerów. W świetle tych ograniczeń warto podkreślić, że modyfikacja powierzchni za pomocą indukowanego radiacyjnie szczepienia odznacza się kilkoma zasadniczymi zaletami, z których najważniejsze to [10,11]:

- polimer po szczepieniu nie zawiera inicjatorów chemicznych, które mogłyby dyskwalifikować go jako biomateriał,
- w przeciwieństwie do metod chemicznych obróbka radiacyjna nie wymaga ogrzewania materiału w celu zainicjowania procesu, dlatego struktura polimeru nie ulega pogorszeniu,
- szczepienie radiacyjne polegające na tworzeniu bezpośrednich wiązań kowalencyjnych między warstwą zewnętrzną szczepionego polimeru, a użytymi monomerami przebiega szybko; procesem można łatwo sterować i może być stosowany dla szerokiej gamy tworzyw sztucznych,

- możliwość kontroli wydajności procesu szczepienia poprzez dobór odpowiedniego źródła promieniowania: gamma lub strumienia wysokoenergetycznych elektronów, a także warunków reakcji, tj. temperatury, czasu czy metody szczepienia,
- szczepiona warstwa może zawierać czynniki atrombogenne, leki czy środki zabezpieczające biomateriał przed niepożądaną adhezją biocząsteczek.

Znane są dwie główne metody polimeryzacji szczepionej [11]:

- bezpośrednie szczepienie monomerów winylowych na polimerze,
- szczepienie metodą efektu następczego na polimerze poddanym uprzednio napromienianiu.

Na przebieg procesu szczepienia radiacyjnego ma wpływ co najmniej kilka czynników, z których najistotniejsze to:

- rodzaj użytej matrycy polimerowej,
- wybór monomeru,
- źródło promieniowania jonizującego,
- warunki procesu napromieniania (temperatura, atmosfera reakcji, czas),
- dodatki zapobiegające homopolimeryzacji.

W ostatnim czasie ogromnym zainteresowaniem cieszy się kontrolowana polimeryzacja rodnikowa, do której zaliczana jest między innymi metoda wykorzystująca polimeryzację rodnikową z udziałem odwracalnego przeniesienia addycyjno-fragmentacyjnego łańcucha RAFT (ang. reversible addition - fragmentation chain transfer polymerization). Szczepienie metodą RAFT w odróżnieniu od stosowanej aktualnie metody tradycyjnej, umożliwia kontrolę długości zaszczepionych łańcuchów, prowadząc do uzyskania nowych materiałów o różnej topologii i określonych właściwościach powierzchniowych [12].

Oprócz zastosowań biomedycznych, szczepienie radiacyjne jest wykorzystywane do modyfikacji membran w ogniwach paliwowych stanowiących zamienniki Nafionu, Aciplexu, Permionu, do udoskonalania selektywnych adsorbentów, a także do modyfikowania wypełnień kolumn chromatograficznych [1].

Literatura

- [1] Nasef M.M., Guven O. (2012). Radiation-grafted copolymers for separation and purification purposes: Status, challenges and future directions. *Prog Polym Sci.* 37:1597-656.
- [2] Trzaskowski M, Butruk B, Ciach T. Challenges of Modern Technology. 2011;2(4):7-10.
- [3] Ratner BD, Hoffman, A.S., Schoen, F.J., and Lemons, J.E. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. New York: Academic Press; 1996.

- [4] Gupta B, Anjum N. Adv Polym Sci. 2003;162:35-61.
- [5] Chapiro A, Foexmillequant M, Jendrychowska bonamour AM, Lerke Y, Sadurni P, Domurado D. Radiat Phys Chem. 1980;15(2-3):423-427.
- [6] Singh J, Ray AR, Singhal JP, Singh H. Biomaterials. 1990;11(7):473-476.
- [7] Kwon OH, Nho YC, Chen J. J Appl Polym Sci. 2003;88(7):1726-1736.
- [8] Abdolahifard M, Bahrami SH, Malek RMA. ISRN Organic Chemistry. 2011
- [9] Choi JH, Jung CH, Kim DK, Ganesan R. Nucl Instrum Meth B. 2008;266(1):203-206.
- [10] Guven O, Sen M. Polymer. 1991;32(13):2491-2495.
- [11] Nasef MM, Guven O. Prog Polym Sci. 2012;37(12):1597-1656.
- [12] Moad G, Rizzardo E, Thang SH. Aust J Chem. 2006;59(10):669-692.

ROLA OPAKOWAŃ W STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Ewa Maria Kornacka

*Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa,
e-mail: e.kornacka@ichtj.waw.pl*

1. Wprowadzenie

Opakowania wyrobów przeznaczonych do sterylizacji pełnią bardzo ważną rolę w tym procesie. Materiał z jakiego są wykonane, ich formy i kształty uzależnione są ściśle od jednostkowych potrzeb obiektu poddawanego procesowi sterylizacji.

Sterylizacja, inaczej wyjaławianie, to proces prowadzący do usunięcia wszelkich drobnoustrojów, zarówno wegetatywnych jak i ich form przetrwalnikowych metodami fizycznymi. Od wieków stosowano metodę termiczną polegającą na kąpieli wodnej o wysokiej temperaturze, by później zastąpić ją parą wodą pod ciśnieniem w autoklawach. Po odkryciu biobójczych właściwości tlenku etylenu opracowano nową metodę sterylizacji, a z kolei wraz z rozwojem chemii radiacyjnej zaczęto wykorzystywać promieniowanie jonizujące.

Obiekt uważa się za sterylny, jeśli teoretyczne prawdopodobieństwo występowania żywych organizmów jest mniejsze lub równe 10^{-6} [EN 556 1:2001]. Zatem, sterylność produktu jest właściwością samą w sobie niezależnie od metody jej osiągnięcia. Wyrób jest sterylny lub nie, niezależnie od tego jakiego czynnika użyjemy, aby tę sterylność osiągnąć.

Sterylizacji radiacyjnej, w celu usunięcia zanieczyszczeń, poddaje się różne materiały począwszy od medycznych różnego zastosowania, poprzez farmaceutyki, kosmetyki, żywność, aż po wyrób nowych materiałów (hydrożele), kiedy to proces jonizacji wodnych roztworów odpowiednich polimerów zapoczątkowuje proces sieciowania i otrzymania gotowego finalnego produktu.

Promieniowanie jonizujące może przedłużyć okres trwałości, podnieść jakość i bezpieczeństwo towarów poddawanych sterylizacji radiacyjnej.

2. Opakowania do wyrobów sterylizowanych radiacyjnie

Opracowanie systemu opakowaniowego dla finalnie sterylizowanych wyrobów medycznych oraz sterylizowaniu opakowań służących później do przechowywania substancji np. farmaceutycznych jest ważne, gdyż zależy od tego jakość sterylizowanego gotowego produktu.

Wymagania poprawności i jakości opakowań są regulowane międzynarodową normą PN-ISO 11607-1:2017-12 z roku 2017 mającą status Polskiej Normy, która zastępuje poprzednie normy: PN-EN ISO 11607 z roku 2006, oraz PN-EU 868 z roku 1999. Nie obejmuje ona jednak wszystkich aspektów systemu np. opakowań leków, gdzie mogą być konieczne dodatkowe ustalenia.

Według obowiązującej normy: „Celem systemu opakowaniowego dotyczącego finalnie sterylizowanego wyrobu medycznego jest umożliwienie sterylizacji, dostarczenie ochrony fizycznej, utrzymanie sterylności do chwili użycia i umożliwienie aseptycznego podania.” Projektowanie opakowań i dobór materiałów do ich wykonania zależy od specyfiki wyrobu

poddanego sterylizacji radiacyjnej, jego przeznaczenia, daty ważności, transportu i sposobu przechowywania.

Materiał opakowaniowy, wg normy, to każdy materiał użyty podczas wytwarzania lub uszczelniania systemu opakowaniowego o właściwościach sterylnej bariery zapobiegającej wejściu drobnoustrojów w określonych warunkach.

Opakowanie sterylizacyjne powinno spełniać różne kryteria:

- a) umożliwiać odpowiednie ułożenie sprzętu,
- b) umożliwiać pewne zamknięcie zawartości,
- c) umożliwiać przeniknięcie czynnika sterylizującego do jego wnętrza i wysterylizowanie zawartości,
- d) nie ulegać zniszczeniu w procesie sterylizacji,
- e) eliminować przeniknięcie niepotrzebnych substancji (np. z nadruku, kleju, testu, chemicznego) do strefy sterylnej opakowania,
- f) umożliwiać bezpieczne manipulowanie po sterylizacji i wyjęcie zawartości bez zakażenia sprzętu,
- g) opakowanie musi pozostawać szczelne – nieprzenikalne dla drobnoustrojów,
- h) wskaźnik chemiczny powinien być tak umieszczony, aby podlegał takim samym warunkom w procesie sterylizacji jak przedmiot sterylizowany.

Zgodnie z normami europejskimi odpowiedzialność za sterylność zawartości opakowania ponosi producent zarówno opakowania odpowiadający za jakość materiału jak i produktu końcowego. W związku z tym należy wdrożyć odpowiedni, dokładny system dokumentacji wszystkich etapów postępowania z opakowaniem (zamykania, sterylizacji, przenoszenia, przechowywania).

3. Wymagania

Materiały użyte w systemie sterylnej bariery podlegają ściśle wymaganiom kontroli i rejestracji stosowanych warunków sterylizacji. Należy rozważyć podstawowe parametry procesu:

- a) zakres temperatury,
- b) zakres ciśnienia,
- c) zakres wilgotności,
- d) maksymalna szybkość zmian powyższych, gdzie jest to konieczne,
- e) ekspozycja na światło słoneczne lub promieniowanie UV,
- f) czystość,
- g) zanieczyszczenia mikrobiologiczne,
- h) przewodnictwo elektrostatyczne.

Z uwagi na źródło, historię i identyfikowalność wszystkich materiałów powinny podlegać ocenie ich właściwości:

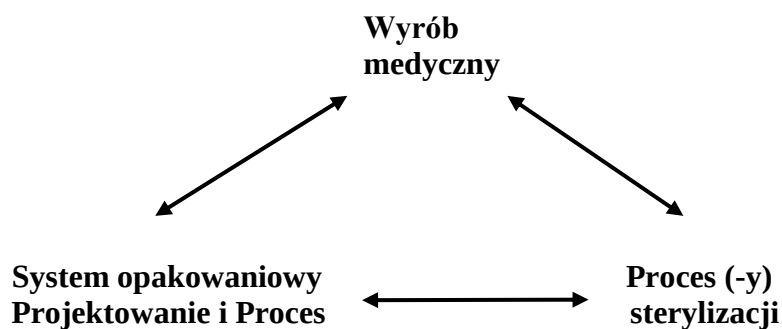
- a) bariera mikrobiologiczna,
- b) biokompatybilność i cechy toksykologiczne,
- c) właściwości fizyczne i chemiczne,
- d) zgodność w odniesieniu do procesów tworzenia i uszczelniania,
- e) zgodność w odniesieniu do przeznaczonego procesu sterylizacji,
- f) każde ograniczenie dopuszczalnego czasu przechowywania przed sterylizacją i po sterylizacji.

Materiały do pakowania takie jak: papier, folia z tworzywa sztucznego, włókniny lub tkaniny wielokrotnego użytku powinny spełniać następujące wymagania:

- a) nie poddające się wypłukiwaniu, bezwonne,
- b) wolne od dziur, pęknięć, rozdarć, zagięć lub miejscowych zmian grubości,
- c) mieć określoną, podstawową, stałą gramaturę,
- d) wykazywać akceptowalne poziomy czystości, cząstek stałych i kłaczek,
- e) zgodne z ustalonymi właściwościami fizycznymi takimi jak: siła rozciągania, różnice w grubości, odporność na rozdzielanie, przepuszczalność powietrza i wytrzymałość na przepuklenie,
- f) zgodne z ustalonymi właściwościami chemicznymi takimi jak: wartość pH, zawartość chlorków i siarczanów,
- g) nie powinny zawierać lub uwalniać toksyn wywołujących niebezpieczeństwo dla zdrowia przed, podczas lub po sterylizacji w warunkach użycia,
- h) materiały pokryte warstwą adhezyjną powinny wykazywać określoną wytrzymałość uszczelnienia z innymi rodzajami materiałów.

4. Opakowania sterylizowane radiacyjnie do przechowywania produktów żywnościowych i farmaceutycznych

Projektowanie systemu opakowaniowego do sterylizacji opiera się na uwzględnieniu wielu czynników i specyficznych właściwości wyrobu przeznaczonego do tego procesu. Ważne jest zachowanie wzajemnych relacji przedstawionych na schemacie poniżej:



System sterylnej bariery dla wyrobów medycznych dotyczy również materiałów wielowarstwowych. Tradycyjnie stosuje się warstwę uszczelniającą - powłokę obejmującą warstwy przepuszczalne.

4a. Rodzaje opakowań

Wśród wielu typów i wariantów systemów sterylnej bariery używanych do opakowań sterylnych wyrobów medycznych rozróżnia się następujące rodzaje opakowań:

- I. Sztywna taca z wykrawaną pokrywą.
Taca jest wstępnie formowana w procesie cieplnym lub ciśnieniowym, wykrawana pokrywa (przepuszczalna lub nieprzepuszczalna) jest zgrzewana i uszczelniana z tacą. Służy do sterylizacji dużych kształtów i ciężkich wyrobów takich jak implanty ortopedyczne, rozruszniki czy zestawy chirurgiczne.
- II. Rozrywalna torebka elastyczna.
Zbudowana jest z folii z jednej strony, drugą zaś mogą stanowić folia, papier lub włóknina. Po umieszczeniu produktu wewnątrz wykonuje się ostateczne uszczelnienie przed sterylizacją. Służy do sterylizacji wielu różnorodnych drobnych produktów.
- III. Torba sterylizacyjna.
Skonstruowana jest z pojedynczej warstwy porowatego papieru medycznego uformowanego w długą rurę uszczelnioną wzdłuż jej długości podwójną linią adhezyjną.
- IV. Torba z częścią zrywalną.
Wytworzona jest z dwóch nieprzepuszczalnych, kompatybilnych warstw folii ze wstępnie zgrzanym uszczelnieniem. Stosowana dla dużych objętościowo przedmiotów.
- V. System zintegrowany FFS – formuj/napełnij/uszczelnij
Opakowania o różnorodnych formach od torebek poprzez sztywne tace z pokrywami, po tace z elastyczną dolną warstwą folii specjalnie ukształtowaną. Urządzenie do FFS zaopatrzone w dolną i górną warstwę materiału umieszcza wyrób w przestrzeni między warstwami jednocześnie uszczelniając krawędzie opakowania.
- VI. Proces uszczelnienia czterech stron – 4SS.
Stosuje się urządzenie obrotowe, które w sposób ciągły jednocześnie uszczelnia produkt z czterech stron. Najczęściej używane do pakowania rękawiczek i materiałów opatrunkowych.

Opakowania sterylizacyjne można podzielić na:

- opakowania jednorazowego użytku,
- papier sterylizacyjny – włóknina,
- torebki papierowe,
- torebki lub rękawy papierowo-foliowe,
- opakowania Tyvek-folia,
- opakowania foliowe,
- opakowania wielorazowego użytku,
- prostokątne pojemniki sterylizacyjne z filtrami lub zaworami.

Należy przestrzegać zaleceń producenta dotyczących przeznaczenia danego opakowania do odpowiednich metod sterylizacji.

4b. Sposób pakowania

Opakowania jednorazowego użytku można sterylizować tylko raz.

Torebki należy napełniać do $\frac{3}{4}$ objętości, aby umożliwić prawidłowe wykonanie zgrzewu i uniknąć niebezpieczeństwa pęknięcia opakowania

4c. Testy

Do badań jakości opakowań używanych do sterylizacji radiacyjnej opracowano testy materiałów w zależności od zastosowanego tworzywa oraz jego formy.

- a) Test zanurzeniowy – zanurzenie opakowania pod wodę z jednoczesnym uciskaniem nie powinno powodować wydzielania się pęcherzyków powietrza.
- b) Test suchy – umieszczone opakowanie w próżni w czasie 1 minuty powinno rozdymać się i pozostać w niezmienionym stanie podczas utrzymywania próżni, następnie po łagodnym wyłączeniu próżni opakowanie winno wrócić do stanu wyjściowego.
- c) Testy z użyciem materiałów fluoryzujących.
- d) Testy mikrobiologiczne z próbami zakażenia przedmiotu, np. szczepem *Serratia marcescens*, od zewnętrznej strony opakowania.

5. Materiały stosowane do produkcji opakowań przeznaczonych do sterylizacji

Należy podkreślić, że problem opakowania, czyli wybór materiału z jakiego opakowanie zostało wykonane zależy od rodzaju i jakości ochraniającego z zewnątrz obiektu, towarzyszy człowiekowi od zawsze. W przeszłości używano, na ogół, naturalnych, prostych materiałów takich jak papier, naturalne tkaniny czy szkło. Obecne czasy charakteryzują się obecnością różnorodnych materiałów, a dynamiczny rozwój technologii chemicznej w tym zakresie daje nadzieję na wytworzenie dowolnego materiału o z góry zaplanowanych właściwościach dla konkretnych potrzeb. Poszukiwania odpornych radiacyjnie opakowań skierowały badania w stronę syntezy polimerów wzbogaconych o specjalne dodatki stabilizujące i antyutleniające.

5a. Polimery naturalne

Najbardziej rozpowszechnionym materiałem opakowaniowym jest papier, którego głównym składnikiem jest celuloza czyli polisacharyd – cukier zbudowany z wielu (powyżej 1000) pierścieni glukozy. Ten naturalnie występujący budulec w tkankach włókien drewna, bawełny, lnu i in. jest odporny na działanie większości czynników chemicznych. Częściowo zmodyfikowana celuloza jest wytwarzana również jako pergamin, fibra, zaś całkowita modyfikacja prowadzi do uzyskania dobrego materiału opakowaniowego jakim jest celofan oraz włókno wiskozowe (sztuczny jedwab) wykorzystywane przez przemysł włókienniczy. Badania biochemiczne wykazały redukcję zanieczyszczeń materiału napromieniowanego, zaś opakowanie papierowe nie uległo żadnym zmianom.

Innym naturalnym polimerem jest skrobia, również polisacharyd (powyżej 300 pierścieni glukozy) występujący w ziarnach zbóż, bulwach, owocach i od niedawna stosowany surowiec do produkcji opakowań jadalnych, które poddane sterylizacji nie ulegają zmianom.

5b. Polimery syntetyczne

Jest to najliczniejsza grupa materiałów opakowaniowych, gdyż modyfikacje polimerów, a także poszukiwania nowych, o ukierunkowanych właściwościach, wciąż są w fazie postępującego rozwoju od przeszło 60 lat. Sterylizacja radiacyjna powoduje makroskopowe zmiany właściwości polimerów, a są one wynikiem różnorodnych procesów rodnikowych. Analizując zmiany chemiczne w polimerach zwykle rozpatruje się dwa etapy. W pierwszej fazie reakcje przebiegają bezpośrednio podczas napromieniowania, w drugiej po jego ustaniu, w wyniku procesów następczych (tzw. post-efektu). Odporność radiacyjna polimerów zależy

od wielu czynników, lecz w głównej mierze o ich stabilności decyduje struktura chemiczna. Do najbardziej odpornych należą: polistyren, polietylen, poliamidy (nylon) i in., trochę mniej odporne to: polichlorek winylu, poliwęglany, silikon i in., zaś najmniej to: polipropylen, celuloza i jej estry, pochodne akrylowe i in. W celu polepszenia właściwości dodaje się niekiedy różne związki-stabilizatory, by polimer o przydatnych właściwościach mechanicznych miał zwiększoną odporność na promieniowanie jonizujące.

5c. Metal

Do pakowania żywności stosuje się również puszki z cienkiej blachy. Badania Killorana [3] wykazały przydatność tego rodzaju opakowania do sterylizacji radiacyjnej w szerokim zakresie temperatur (5, 30 i 90°C) przy dawce sterylizacyjnej (25 kGy), nawet powyżej 75 kGy.

5d. Szkło

Szkło jest bardzo dobrym materiałem na opakowania różnych wyrobów, jednak należy pamiętać, że działanie promieniowania jonizującego powoduje ciemnienie szkła. W związku z tym nie nadaje się do wyrobów medycznych, gdyż np. w ampułkach ważna jest transparentność opakowania. Kolor staje się ciemniejszy im większą dawką będzie szkło napromieniowane.

6. Literatura

1. Polska Norma PN-EN ISO 11607-1:2017-12, Opakowania dla finalnie sterylizowanych wyrobów medycznych. Część 1: Wymagania dla materiałów, systemów sterylnej bariery i systemów opakowaniowych.
2. Zbigniew Paweł Zagórski, „Sterylizacja radiacyjna” Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Warszawa 2007.
3. Andrzej G. Chmielewski, „Packaging for food irradiation”, Raporty IChTJ, seria B nr 1/2006.
4. Mohammad Haji-Saeid, Maria Helena O. Sampa, Andrzej G. Chmielewski, “Radiation treatment for sterilization of packaging materials” Radiation Physics and Chemistry, **76**, (2007), 1535-1541.

Zmiany wymagań prawnych w odniesieniu do wytwórców produktów leczniczych w latach 2017 - 2019

Dorota Prokopczyk

Management Grzegorz Kurzeja

Ostatnie lata przyniosły wiele nowych lub zmienionych uregulowań prawnych. Są one wynikiem wdrażania wytycznych lub Dyrektyw europejskich.

Chciałabym przypomnieć najważniejsze z nich oraz omówić nowości z ostatnich 2 lat.

Możemy je podzielić na kilka grup, ale z punktu widzenia wytwórców i importerów produktów leczniczych za najważniejsze należy uznać zmiany w wymaganiach Dobrej Praktyki Wytwarzania (aneksy 15 i 16), określenie wymagań oceny wytwórców i dostawców substancji pomocniczych oraz Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla dostawców substancji czynnych.

Natomiast tak dla wytwórców produktów leczniczych jak i dla ich dystrybutorów zasadniczym elementem w tym okresie okazały się zmiany w wymaganiach Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej.

NADZÓR NAD JAKOŚCIĄ

Z wielu zadań Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej określonych w *ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne* (Dz.U.2008.45.271 j.t) najważniejszy dla ochrony zdrowia i życia ludzi jest nadzór nad jakością produktów leczniczych. Zadanie to realizowane jest zarówno na szczeblu wojewódzkim przez inspektorów farmaceutycznych z 16 Wojewódzkich Inspektorów Farmaceutycznych, jak też na szczeblu krajowym przez służby Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

Realizowanie tego nadzoru obejmuje działania prewencyjne w obszarze jakości produktów leczniczych takie jak :

- kontrolowanie warunków transportu, przeładunku i przechowywania produktów leczniczych,
- kontrolowanie aptek i innych jednostek prowadzących obrót detaliczny i hurtowy produktami leczniczymi,
- kontrolowanie właściwego oznakowania i reklamy produktów leczniczych

Bezpośrednia kontrola jakości leków odbywa się poprzez:

- kontrolowanie jakości leków recepturowych i aptecznych sporządzonych w aptekach,
- skierowania przez Inspekcję Farmaceutyczną, produktów leczniczych dopuszczonych po raz pierwszy na podstawie ustawy do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, do badań jakościowych w wyspecjalizowanych instytutach i laboratoriach badawczych,
- skierowania produktów leczniczych do badań w ramach Państwowej Kontroli Planowej, wg. zatwierdzonego harmonogramu oraz zakresu kontroli – pobór leków do badań następuje z różnych jednostek na terenie wszystkich województw.

Jeżeli w czasie przeprowadzanych kontroli i badań zaistnieją uzasadnione podejrzenia, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom, organy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej wydają odpowiednie decyzje:

- wojewódzki inspektor farmaceutyczny - decyzję o wstrzymaniu na terenie swojego działania obrotu określonych serii produktu leczniczego;

- Główny Inspektor Farmaceutyczny - decyzję o wstrzymaniu na terenie całego kraju obrotu określonych serii produktu leczniczego.

W przypadku gdy wyniki przeprowadzonych badań potwierdzą, że produkt leczniczy nie spełnia określonych dla niego wymagań jakościowych **Główny Inspektor Farmaceutyczny podejmuje decyzje o wycofaniu z obrotu** produktu leczniczego (lub o zakazie jego wprowadzenia do obrotu, jeżeli dany lek nie został jeszcze wprowadzony na rynek).

Przepisy prawa umożliwiają Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu wydanie stosownej decyzji. Mogą to być decyzje:

- czasowym zakazie wprowadzania tego produktu do obrotu,
- o wstrzymaniu obrotu tym produktem,
- o wycofaniu tego produktu z obrotu.

Decyzje takie wydawana są na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W przypadku możliwości wystąpienia zagrożenia dla zdrowia publicznego, związanego z produktami leczniczymi, Główny Inspektor Farmaceutyczny, na wniosek Ministra Zdrowia lub Prezesa Urzędu, wydaje decyzję o czasowym zakazie wprowadzania tego produktu do obrotu, o wstrzymaniu obrotu tym produktem lub o wycofaniu tego produktu z obrotu.

WADY JAKOŚCIOWE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Dane kontaktowe do zgłaszania wad jakościowych produktów leczniczych:

1. w godzinach 8:15-16:15, od poniedziałku do piątku

numery telefonów: 22 44 10 710; 22 44 10 715

faks: 22 831 02 44

e-mail: jakosc@gif.gov.pl

2. poza godzinami pracy urzędu

e-mail: jakosc@gif.gov.pl

Zmiany w aktach prawnych:

1. USTAWA PRAWO FARMACEUTYCZNE - jednolity tekst ustawy.

15 marca 2019 r. zostało opublikowane obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy – Prawo farmaceutyczne Dz.U.2019.499 <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190000499>

1. Ustawa określa:

1) zasady i tryb dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, z uwzględnieniem w szczególności wymagań dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania;

1a) warunki prowadzenia badań klinicznych produktów leczniczych;

2) warunki wytwarzania produktów leczniczych;

3) wymagania dotyczące reklamy produktów leczniczych;

4) warunki obrotu produktami leczniczymi;

5) wymagania dotyczące aptek, hurtowni farmaceutycznych i placówek obrotu poza aptecznego;

5a) organizację i zasady funkcjonowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa ich stosowania;

6) zadania Inspekcji Farmaceutycznej i uprawnienia jej organów.

2. Przepisy ustawy stosuje się również do produktów leczniczych będących środkami odurzającymi, substancjami psychotropowymi i prekursorami w rozumieniu przepisów o przeciwdziałaniu narkomanii, w zakresie nieuregulowanym tymi przepisami.

Zmiany w Prawie farmaceutycznym 2018 i 2019 r.

Prezydent podpisał ustawę z dnia 7 czerwca 2018 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw. Rozszerzony został zakaz prowadzenia przez jednego przedsiębiorcę kilku rodzajów działalności gospodarczej, w zakresie której może on nabywać produkty lecznicze.

Celem ustawy jest częściowa implementacja przepisów dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) w zakresie obejmującym przepisy dotyczące wytwarzania i obrotu produktami leczniczymi oraz nadzoru nad tymi procesami, a także uregulowań związanych z przeciwdziałaniem konfliktowi interesów.

Ponadto, ustawa rozszerza zakaz prowadzenia przez jednego przedsiębiorcę kilku rodzajów działalności gospodarczej, w zakresie której może on nabywać produkty lecznicze. Ustawa rozszerza katalog działalności, której nie można łączyć z prowadzeniem hurtowni farmaceutycznej oraz katalog działalności, których prowadzenie uniemożliwia jednocześnie prowadzenie apteki ogólnodostępnej. Zmiany te zmierzają do wzmocnienia systemu nadzoru nad wytwarzaniem produktów leczniczych i obrotem nimi. Mają ograniczyć wywóz leków za granicę.

2. WYTWARZANIE I IMPORT PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 grudnia 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych

<http://dziennikustaw.gov.pl/du/2015/2101/D2015000210101.pdf>

Niniejsze rozporządzenie skierowane jest do importerów i dystrybutorów substancji czynnych oraz wytwórców substancji czynnych w zakresie dystrybucji własnych substancji czynnych wchodzących w skład produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Wymagania te uzupełniają przepisy dotyczące dystrybucji określone w wymaganiach Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2015/1979/D2015000197901.pdf>

Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych;
- 3) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych;
- 4) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem;
- 5) dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 lipca 2017 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

<http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1349/D20170001349.pdf>

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1979) w załączniku nr 5 do rozporządzenia aneks 15 i aneks 16 otrzymują brzmienie określone w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

USTAWA O PRZECIWDZIAŁANIU NARKOMANII I AKTY WYKONAWCZE

Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii

<http://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/2016/224>

OBWIESZCZENIE MARSZAŁKA SEJMU RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ z dnia 26 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ZMIAN DOTYCZĄCYCH OSÓB WYKWALIFIKOWANYCH

Osoba Wykwalifikowana, zatrudniona przez wytwórcę lub importera powinna spełniać wymagania określone w art. 48 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – *Prawo farmaceutyczne* (Dz. U. z 2019 r. poz. 499), zwanej dalej: „ustawą – Prawo farmaceutyczne”, od dnia 1 sierpnia 2024 r. Regulacje zmieniające przepisy odnoszące się do Osób Wykwalifikowanych zostały wprowadzone do ustawy – *Prawo farmaceutyczne* ustawą z dnia 7 czerwca 2018 r. o zmianie ustawy – *Prawo farmaceutyczne* oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1375), zwanej dalej: „ustawą nowelizującą”, która weszła w życie w dniu 1 sierpnia 2018 r. Zgodnie z art. 8 ust. 2 ustawy nowelizującej do dnia 1 sierpnia 2020 r. wytwórca lub importer może zatrudnić na tym stanowisku osobę, która spełnia łącznie następujące wymagania:

- 1) posiada udowodnioną znajomość języka polskiego;
- 2) w wyniku ukończenia studiów związanych z kształceniem w zakresie: analityki medycznej, biologii, biotechnologii, chemii, farmacji, medycyny lub weterynarii uzyskała tytuł magistra, magistra inżyniera, lekarza lub równorzędny;
- 3) posiada co najmniej dwuletni staż pracy u posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych, obejmujący analizę jakościową i ilościową produktów leczniczych i substancji czynnych oraz badania i czynności kontrolne niezbędne do oceny jakości produktów leczniczych i warunków wytwarzania.

W przypadku, gdy Osoby Wykwalifikowane nie dostosują się do dnia 1 sierpnia 2024 r. do wymagań określonych w art. 48 ust. 1 i 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne, serie produktu leczniczego zwolnione do obrotu przez te osoby po tym terminie, podlegają wycofaniu z obrotu na podstawie art. 8 ust. 3 ustawy nowelizującej.

Zgodnie z przepisami art. 42 ust. 1 pkt 3 ustawy – *Prawo farmaceutyczne*, wytwórca lub importer ma obowiązek zawiadomić na piśmie Głównego Inspektora Farmaceutycznego, co najmniej 30 dni wcześniej, o zamierzonej zmianie dotyczącej warunków wytwarzania lub importu produktu leczniczego, a zwłaszcza niezwłocznego zawiadamiania o konieczności zmiany Osoby Wykwalifikowanej.

Zawiadomienie to powinno zawierać:

- 1) w przypadku zatrudnienia nowej Osoby Wykwalifikowanej:
 - imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej,
 - służbowy telefon kontaktowy do Osoby Wykwalifikowanej,
 - datę rozpoczęcia pełnienia obowiązków przez Osobę Wykwalifikowaną,
- 2) w przypadku zaprzestania pełnienia obowiązków przez Osobę Wykwalifikowaną:
 - imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej,
 - datę zaprzestania pełnienia obowiązków przez Osobę Wykwalifikowaną.

Ponadto, wytwórca lub importer ma obowiązek dokonywania na bieżąco aktualizacji Dokumentacji Głównej Miejsca Prowadzenia Działalności (DGMPD), w tym także aktualizacji danych dotyczących Osób Wykwalifikowanych. Zakres danych zawartych w DGMPD, dotyczących Osób wykwalifikowanych powinien obejmować: informacje o wykształceniu i doświadczeniu zawodowym oraz dane kontaktowe (numer telefonu, e-mail).

Przekazane przez wytwórcę lub importera informacje o Osobie Wykwalifikowanej, a w szczególności wypełnianie ustawowych wymagań i uprawnień są weryfikowane przez Inspektorów ds. Wytwarzania w czasie inspekcji.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie oceny producenta substancji pomocniczych oraz substancji pomocniczych

<http://dziennikustaw.gov.pl/du/2015/1975/D2015000197501.pdf>

Rozporządzenie określa wymagania dotyczące przeprowadzanej przez wytwórcę produktów leczniczych oceny producenta substancji pomocniczych oraz substancji pomocniczych wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi w celu ustalenia ich ryzyka i zastosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania odpowiednich do stwierdzonego ryzyka.

WYTWARZANIE I IMPORT PRODUKTÓW LECZNICZYCH

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2019/830/D2019000083001.pdf>
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2019/829/D2019000082901.pdf>
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 lutego 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego oraz wniosku o zmianę tej zgody <http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2019/313/1>
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2018 r. w sprawie wysokości opłaty za złożenie wniosku o wydanie lub zmianę zgody na wytwarzanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej - wyjątku szpitalnego <http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2018/2291/D2018000229101.pdf>

[Rozporządzenie delegowane Komisji \(UE\) 2018/729 z dnia 26 lutego 2018 r. zmieniające rozporządzenie \(WE\) nr 273/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady oraz rozporządzenie Rady \(WE\) nr 111/2005 w odniesieniu do włączenia niektórych prekursorów narkotyków do wykazu substancji sklasyfikowanych](#)

KOMUNIKATY GIF

KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO z dnia 09.10.2017 r.

w sprawie informacji przedstawianych w zgłoszeniu wady jakościowej produktu leczniczego lub podejrzenia wady jakościowej produktu leczniczego stosowanego u ludzi przez podmioty odpowiedzialne, importerów równoległych, wytwórców lub importerów produktów leczniczych. Owadzie jakościowej lub podejrzeniu wady jakościowej należy powiadomić Głównego Inspektora Farmaceutycznego, kiedy dostępne informacje potwierdzą wykrycie problemu i kiedy wstępna

ocena potencjalnego ryzyka dla ludzi wykaże, że może to skutkować, koniecznością podjęcia działań w odniesieniu do serii produktów leczniczych znajdujących się na rynku. Takie powiadomienie powinno mieć miejsce niezwłocznie (w ciągu jednego dnia roboczego).

KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO z dnia 04.10.2017 r.
w sprawie postępowania z atypowymi substancjami czynnymi

Atypowe substancje czynne – są to substancje wykorzystywane jako substancje czynne do wytworzenia produktu leczniczego, jednak ich głównym/pierwszym zastosowaniem nie jest przemysł farmaceutyczny a spożywczy, kosmetyczny, chemiczny. Są to np. dodatki do żywności czy substancje pomocnicze. Dostawca takiej substancji nie jest zarejestrowany w Krajowym Rejestrze Wytwórców, Importerów oraz Dystrybutorów Substancji Czynnych ponieważ przemysł farmaceutyczny stanowi niewielki udział w sprzedaży tej substancji.

Jeżeli nie jest możliwe znalezienie alternatywnego dostawcy, a obecny wytwórca/dystrybutor substancji czynnej nie wdrożył zasad GMP z uwagi na to, że substancja jest głównie używana poza przemysłem farmaceutycznym wówczas można uznać daną substancję za **atypową** i postępować zgodnie z wytycznymi zawartymi w Komunikacie.

01.03.2019 KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO
w sprawie zmiany sposobu zgłaszania pełnych, aktualnych list środków transportu wraz z numerami rejestracyjnymi wykorzystywanych w zakresie działalności objętej zezwoleniem

27.06.2018 KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO
w sprawie nowelizacji rozporządzeń dotyczących prekursorów narkotykowych

14.06.2018 KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO
w sprawie zmian w obowiązku zgłaszania zamiaru wywozu lub zbycia produktów leczniczych poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

14.06.2018 KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO
w sprawie obowiązku zgłaszania pełnych, aktualnych list środków transportu wraz z numerami rejestracyjnymi wykorzystywanych w zakresie działalności objętej zezwoleniem

OBOWIAZEK SERIALIZACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

9 lutego 2019 r. – od tego dnia przedsiębiorcy mają obowiązek umieszczania na opakowaniach produktów leczniczych niepowtarzalnego identyfikatora oraz zabezpieczenia opakowania przed otwarciem.

Wprowadzone nowości, w połączeniu z systemem baz gromadzącym informacje o produktach leczniczych z terenu Unii Europejskiej, mają za zadanie przeciwdziałać obecności sfałszowanych produktów leczniczych w legalnym łańcuchu dystrybucji.

„Safety features”, bo tak przyjęło się mówić o nowych zabezpieczeniach produktów leczniczych, wprowadzane są na podstawie [Rozporządzenia Delegowanego Komisji \(UE\) 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniającego dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi.](#)

W art. 54 lit o [Dyrektywy 83/2001/WE](#) określono, iż na opakowaniach produktów leczniczych mają być umieszczone zabezpieczenia, które umożliwią hurtownikom oraz osobom uprawnionym lub upoważnionym do dostarczania produktów leczniczych pacjentom, weryfikację autentyczności produktów oraz identyfikację opakowań jednostkowych. Ponadto Dyrektywa określiła, iż na opakowaniu produktu ma być umieszczany element (Anti Tempering Device - ATD), który umożliwi sprawdzenie czy opakowanie było uprzednio otwierane.

W rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniającym dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi, doprecyzowano zasady dotyczące zabezpieczeń produktów leczniczych przed sfałszowaniem.

Rozporządzenie wprowadziło dwa rodzaje zabezpieczeń – unikalny identyfikator (unique identifier, UI) oraz element uniemożliwiający naruszenie opakowania (anti-tampering device, ATD).

Identyfikator w postaci kodu 2D i towarzyszących informacji zawiera podstawowe dane o danym opakowaniu produktu leczniczego, takie jak numer serii produktu leczniczego, numer seryjny konkretnego opakowania, data ważności, kod produktu. ATD z kolei ma umożliwić weryfikację czy opakowanie jednostkowe produktu na kolejnych etapach dystrybucji nie zostało naruszone.

Obowiązek posiadania zabezpieczeń dotyczy produktów leczniczych wydawanych na receptę (Rx) z wyjątkiem produktów znajdujących się w wykazie stanowiącym załącznik nr 1 do

Rozporządzenia Delegowanego Komisji, oraz produkty wydawane bez przepisu lekarza (OTC), które znalazły się w wykazie będącym załącznikiem nr 2.

ZINTEGROWANY SYSTEM MONITOROWANIA OBROTU PRODUKTAMI LECZNICZYMI

Obowiązek przekazywania danych do ZSMOPL, zgodnie z obecnymi regulacjami, wszedł w życie 1 kwietnia 2019 roku. Do tego czasu podmioty objęte obowiązkiem raportowania musiały zarejestrować się w systemie.

WRITTEN CONFIRMATION

Lista państw trzecich w stosunku do których nie stosuje się wymogu wystawiania pisemnego potwierdzenia (written confirmation)

Status of current and past applications

Country	Date of request	Equivalence assessment ongoing
Canada	1 October 2018	Equivalence assessment ongoing
South Korea	22 January 2015	Adopted, Commission Implementing Decision (OJ L 126/70, 15.05.2019)
New Zealand	26 June 2013	Assessment on hold pending clarification of the scope of the existing MRA.
United States	17 January 2013	Adopted, Commission Implementing Decision (OJ L 169/71, 21.06.2013)
Japan	6 December 2012	Adopted, Commission implementing Decision (OJ L

		152/52, 5.6.2013)
Brazil	4 October 2012	Adopted, Commission implementing Decision (OJ L 171/23, 2.7.2015)
Singapore	17 September 2012	No listing for the moment (the relevant Singapore legislation provides for a non-mandatory GMP certification scheme). Contacts ongoing. In the meantime, Singapore issues written confirmation.
Australia	18 September 2012	Adopted, Commission implementing Decision (OJ L 113, 25.4.2013)
Israel	9 May 2012 3 september 2014	Adopted, Commission implementing Decision (OJ L 171/23, 2.7.2015)
Switzerland	4 April 2012	Adopted, Commission implementing Decision (OJ L 325, 23.11.2012)

POROZUMIENIA

- [Porozumienie z dnia 20 grudnia 2013 roku pomiędzy Głównym Inspektorem Farmaceutycznym a Generalnym Inspektorem Kontroli Skarbowej w sprawie zasad współpracy organów Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej z organami kontroli skarbowej.](#)
 1. Współpraca organów Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej z organami kontroli skarbowej obejmować będzie w szczególności:
 - przekazywanie zbiorczych danych dotyczących obrotu produktami leczniczymi oraz wyrobami medycznymi;
 2. W przypadku dostrzeżenia nieprawidłowości w toku postępowania kontrolnego, w zakresie obrotu produktami leczniczymi lub wyrobami medycznymi organ kontroli skarbowej wystąpi do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z notą sygnalizacyjną informującą o nieprawidłowościach...
- [Porozumienie z dnia 26 października 2011 roku pomiędzy Głównym Inspektorem Farmaceutycznym a Głównym Inspektorem Sanitarnym, Szefem Służby celnej, Komendantem Głównym Policji o współpracy w zakresie przeciwdziałania wprowadzania do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej środków zastępczych.](#)

Główny Inspektor Sanitarny, Szef Służby Celnej, Komendant Główny Policji i Główny Inspektor Farmaceutyczny zawierają niniejsze porozumienie, mając na względzie, że:

1. Ustawa z dnia 8 października 2010 r. O zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o państwowej inspekcji sanitarnej (dz. U. Nr 213, poz. 1396) wprowadziła zakaz wytwarzania i wprowadzania do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej środków zastępczych, zdefiniowanych jako „substancje pochodzenia naturalnego lub syntetycznego w każdym stanie fizycznym lub produkty, rośliny, grzyby lub ich części, zawierające takie substancje, używane zamiast środka odurzającego lub substancji psychotropowej lub w takich samych celach jak środek odurzający lub substancja psychotropowa, których wytwarzanie i wprowadzanie do obrotu nie jest regulowane na podstawie przepisów odrębnych”;

2. Środki zastępcze, używane zamiast środków odurzających lub substancji psychotropowych lub w takim samym celu jak środki odurzające lub substancje psychotropowe, stanowią nowe, istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego oraz dla zdrowia i życia konsumentów;
 3. Środki zastępcze mogą przybierać zróżnicowaną postać oraz skład chemiczny, dlatego ich skuteczne zwalczanie wymaga ścisłej współpracy wszystkich służb będących stronami niniejszego porozumienia;
 4. Współpraca jest niezbędna w szczególności w odniesieniu do przypadków przywożenia środków zastępczych z innych państw, w tym również z państw członkowskich unii europejskiej, tak aby skutecznie zapobiegać wprowadzaniu do obrotu w Polsce środków zastępczych wytwarzanych za granicą, równocześnie respektując w pełni zasady wynikające z członkostwa w Unii Europejskiej.
- [Porozumienie z dnia 22 lipca 2009 roku pomiędzy Głównym Inspektorem Farmaceutycznym a Prezesem Głównego Urzędu Miar w sprawie towarów paczkowanych.](#)

W celu prawidłowego wykonywania obowiązków wynikających z ustawy o towarach paczkowanych oraz uniknięcia dublowania się kontroli przeprowadzanych przez inspektorów ds. wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego i organy administracji miar, kontrole podmiotów posiadających na podstawie ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) zezwolenie na wytwarzanie lub import produktów leczniczych, będą dokonywane przez inspektorów ds. wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. Dotyczy to produktów umieszczonych na liście wytwarzanych bądź importowanych produktów leczniczych, będącej załącznikiem do zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych.

Wytwórcy i importerzy produktów leczniczych, którzy dobrowolnie oznaczają towary paczkowane znakiem „e”, a tym samym zobowiązują się do bezwzględnego przestrzegania wymagań określonych w ustawie o towarach paczkowanych, będą kontrolowani w tym zakresie przez organy administracji miar.

- [Porozumienie z dnia 27 maja 2009 roku pomiędzy Głównym Inspektorem Farmaceutycznym i Głównym Lekarzem Weterynarii o współpracy w ramach sprawowania nadzoru nad produktami leczniczymi weterynaryjnymi pozostającymi w obrocie oraz Aneks nr 1 z dnia 2 listopada 2011r.](#)
 - Główny Inspektor Farmaceutyczny i Główny Lekarz Weterynarii informują się wzajemnie o przypadkach wstrzymania w obrocie lub wycofania z obrotu produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych zagrażających życiu i zdrowiu ludzi i zwierząt.
 - Główny Lekarz Weterynarii przesyła Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu każdą decyzję zezwalającą na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej produktów leczniczych weterynaryjnych.
 - Główny Lekarz Weterynarii przesyła Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu decyzję zmieniającą, stwierdzającą wygaśnięcie lub cofającą zezwolenie na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej produktów leczniczych weterynaryjnych.
 - Główny Inspektor Farmaceutyczny przesyła Głównemu Lekarzowi Weterynarii kopię decyzji wydanej hurtowni farmaceutycznej produktów leczniczych weterynaryjnych zezwalającej na obrót hurtowy produktami leczniczymi psychotropowymi przeznaczonymi dla zwierząt.

- Główny Inspektor Farmaceutyczny informuje Głównego Lekarza Weterynarii o uchybieniach dotyczących obrotu produktami leczniczymi weterynaryjnymi psychotropowymi w hurtowniach farmaceutycznych produktów leczniczych weterynaryjnych.
 - Główny Inspektor Farmaceutyczny informuje Głównego Lekarza Weterynarii o uchybieniach w zakresie stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych psychotropowych w zakładach leczniczych dla zwierząt.
 - Główny Inspektor Farmaceutyczny przekazuje Głównemu Lekarzowi Weterynarii informacje o nieprawidłowej jakości produktów leczniczych weterynaryjnych powziętych w systemie szybkiego powiadamiania o nieprawidłowościach obejmujących jakość leków zagrażających życiu i zdrowiu ludzi i zwierząt - Rapid Alert.
 - Główny Lekarz Weterynarii przekazuje Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu decyzje o wycofaniu z obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, którego jakość stanowi zagrożenie dla życia i zdrowia ludzi i zwierząt.
 - Główny Inspektor Farmaceutyczny powiadamia Głównego Lekarza Weterynarii o wydaniu decyzji unieruchamiającej wytwórnę/importera produktów leczniczych weterynaryjnych w całości bądź jej części.
- [Porozumienie ramowe z dnia 14.07.2008 r. o współpracy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i Państwowej Inspekcji Sanitarnej.](#)
 - Organy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i Państwowej Inspekcji Sanitarnej nawiążą współpracę w celu zapewnienia sprawnego nadzoru nad obrotem suplementami diety lub środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego w placówkach objętych jednocześnie nadzorem Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie i na zasadach określonych w niniejszym porozumieniu.
 - W ramach współpracy pomiędzy organami Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i Państwowej Inspekcji Sanitarnej:
 - 1) Główny Inspektor Farmaceutyczny, przekazuje Głównemu Inspektorowi Sanitarnemu, listę hurtowni prowadzących obrót hurtowy produktami leczniczymi oraz suplementami diety lub środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego,- nadzorowanych przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną;
 - 2) Wojewódzki Inspektor Farmaceutyczny, właściwy ze względu na miejsce wykonywania działalności gospodarczej podmiotów, przekazuje właściwemu miejscowo Państwowemu Wojewódzkiemu Inspektorowi Sanitarnemu, listę aptek ogólnodostępnych i punktów aptecznych oraz posiadane wykazy sklepów zielarsko - medycznych.

Wykrywanie żywności napromieniowanej

Grzegorz Piotr Guzik

Samodzielne Laboratorium Identyfikacji Napromieniowania Żywności:

- Akredytacja PCA
- Laboratorium Referencyjne przy Ministrze Zdrowia

CO WIEMY O NAPROMIENIOWANEJ ŻYWNOSCI ?

- Napromieniowana żywność jest bezpieczna dla zdrowia i nie promieniuje.
- Napromieniowana żywność nie różni się smakiem, zapachem i wyglądem od żywności nie napromieniowanej wysokiej jakości.
- Napromieniowana żywność musi być oznakowana odpowiednią etykietą lub nadrukiem.
- W poszczególnych krajach istnieją ograniczenia odnośnie dystrybucji napromieniowanej żywności.

METODY WYKRYWANIA ŻYWNOSCI NAPROMIENIOWANEJ:

1. Metody Fizyczne
2. Metody Chemiczne
3. Metody Biologiczne

FIZYCZNE METODY WYKRYWANIA ŻYWNOSCI NAPROMIENIOWANEJ

Wśród metod wykrywania największy udział stanowią metody oparte na rejestracji niewielkich zmian cech fizycznych i są to:

- pomiar przewodnictwa elektrycznego
- wiskozymetria (pomiar zmian lepkości)
- analiza termiczna
- spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIR)
- magnetyczny rezonans jądrowy

oraz metody oparte na identyfikacji trwałych rodników i spułapkowanych nośników ładunku na przykład:

- spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR)
- chemoluminescencja
- termoluminescencja (TL)
- luminescencja stymulowana światłem (PSL)

SPIS NORM EUROPEJSKICH (CEN European Standards) Z ZAKRESU IDENTYFIKACJI NAPROMIENIOWANIA ŻYWNOŚCI

PN-EN 1784 : Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej tłuszcze.

Analiza metodą chromatografii gazowej węglowodorów

PN-EN 1786 : Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej kości

Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR)

PN-EN 1787 : Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej celulozę

Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR)

PN-EN 1788 : Wykrywanie napromieniowania żywności, z której mogą być izolowane minerały krzemianowe. Metoda termoluminescencji (TL)

PN-EN 13784: Wykrywanie napromieniowania żywności metodą kometową DNA. Obserwacja mikroskopowa uszkodzeń komórkowych

PN-EN 13708: Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej krystaliczne cukry.

Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR)

PN-EN 13751: Wykrywanie napromieniowania żywności metodą pomiaru luminescencji stymulowanej światłem (PPSL).

Certyfikat Akredytacji Laboratorium SLINŻ jest ważny do roku 2018.

Upoważnia do wykonywania na zlecenia klientów krajowych i zagranicznych badań identyfikacji napromieniowania i wydawania sprawozdań z badań opatrzonych pieczęciami i podpisami osób wykonującej i zatwierdzającej wynik badania.

Procedury badawcze stosowane w Laboratorium są zgodne z normami:

PN-EN 1786 ; 1787 ; 1788 ; 13708 ; 13751

Szczegółowe omówienie badania według normy PN-EN 1786

Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej kości.

Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR).

Zastosowanie→badanie napromieniowania:

- drobiu (kości);
- mięsa zwierząt rzeźnych (kości);
- mięsa przetworzonego (hamburgery itp.);
- ryb (ości);
- mięczaków (muszle);
- skorupiaków (pancerze).

Szczegółowe omówienie badania według normy PN-EN 1787

Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej celulozę. Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR). Zastosowanie: badanie napromieniowania:

- orzechów (łupiny)
- owoców i nasion (łupiny)
- truskawek
- niektórych przypraw (np. papryka)

Szczegółowe omówienie badania według normy PN-EN 13708

Wykrywanie napromieniowania żywności zawierającej krystaliczne cukry.

Metoda spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR/ESR).

Zastosowanie → badanie napromieniowania suszonych owoców.

Szczegółowe omówienie badania według normy PN-EN 1788

Wykrywanie napromieniowania żywności, z której mogą być izolowane minerały krzemianowe. Metoda termoluminescencji (TL).

Zastosowanie → badanie napromieniowania:

- przypraw i ziół oraz ich mieszanek;
- ekstraktów wodnych, etanolowych i eterowych;
- skorupiaków (krewetek);
- owoców w całości (np. jabłek);
- warzyw w całości (np. ziemniaków);
- suszonych warzyw;
- grzybów.

Analiza TL minerałów wydzielonych z przypraw 3 miesiące po napromieniowaniu

Dawka 5 kGy promieniowania gamma ^{60}Co wykazała możliwość skutecznej identyfikacji 7 przebadanych przypraw i ziół jako nienapromieniowanych i napromieniowanych.

Kryteria oceny wyniku analizy TL:

$K_{TL} > 0,1$ - próbka napromieniowania- maksimum świecenia w przedziale temperatur 150°C-250°C

$K_{TL} < 0,1$ - próbka nie napromieniowana- maksimum świecenia powyżej 300°C.

Szczegółowe omówienie badania według normy PN-EN 13751

Wykrywanie napromieniowania żywności metodą pomiaru luminescencji stymulowanej światłem (PPSL). Jest metoda zależnie od zastosowanej procedury pomiarowej: screeningowa lub kalibrowana.

Zastosowanie → badanie napromieniowania:

- przypraw;
- ziół;
- skorupiaków;
- niektórych warzyw;
- niektórych ekstraktów roślinnych.

Metodologia pomiaru PPSL:

1. Stosujemy proste urządzenie produkcji angielskiej Sandersona wyposażone w impulsowe źródło światła podczerwonego i fotopowielacz.
2. Rozdrobnione próbki umieszczane na poliwęglanowych szalkach Petri'ego wprowadzanych szufladą do urządzenia.
3. Po uruchomieniu błysku świetlnego zliczanie impulsów (fotonów) zmagazynowanych w pułapkach sieci krystalicznej badanego produktu.
4. Czas pomiaru 60 sekund.

Kryteria identyfikacji napromieniowanej żywności metodą PPSL:

1. Nie napromieniowane próbki przypraw emitują 700 lub mniej impulsów, zaś napromieniowane - 5000 lub więcej impulsów. Natomiast nie napromieniowane próbki skorupiaków emitują 1000 lub mniej impulsów, zaś napromieniowane - 4000 lub więcej impulsów.
2. Jeżeli w przypadku przypraw liczba impulsów jest większa od 700, a mniejsza niż 5000, należy zastosować inną metodę badania (np. TL). Analogicznie, jeżeli w przypadku skorupiaków liczba impulsów jest większa od 1000, a mniejsza niż 4000, należy również zastosować inną metodę (TL).
3. Czas zliczania - 60 sekund.

Limit detekcji (użyteczny przy analizie jakościowej) dla najczęściej stosowanych metod wykrywania napromieniowania żywności jest zaprezentowany w poniższej tabeli:

Metoda wykrywania	Norma badawcza	Limit detekcji
Termoluminescencja	PN-EN 1788:2002	0,1 kGy
Fotoluminescencja	PN-EN 13751:2009	0,3 kGy
Elektronowy Rezonans Paramagnetyczny	PN-EN 1786:2000 (kości) PN-EN 1787:2001 (celuloza) PN-EN 13708:2003 (cukry)	0,5 kGy

AKREDYTOWANE LABORATORIUM POMIARÓW DAWEK TECHNOLOGICZNYCH

Anna Korzeniowska – Sobczuk

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej

a.sobczuk@ichtj.waw.pl

Laboratorium Pomiarów Dawek Technologicznych (LPDT) jest częścią Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej. LPDT zostało powołane w styczniu 1998 w celu „przygotowywania i doskonalenia metod dozymetrii technologicznej”. Laboratorium jest niezależne od działających w Instytucie jednostek usługowo-produkcyjnych. Unikatowe w skali kraju laboratorium dozymetryczne posiada akredytację Polskiego Centrum Akredytacji (spełnienie wymagań normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005) w zakresie pomiarów dużych (technologicznych) dawek promieniowania jonizującego, napromieniania małogabarytowych próbek ściśle określonymi dawkami promieniowania oraz w zakresie badania czułości dozymetrów na promieniowanie gamma i wiązki wysokoenergetycznych elektronów.

Certyfikat Akredytacji LPDT- numer AB 461, data ważności - 26.02.2016 roku.

POLSKIE CENTRUM AKREDYTACJI
POLISH CENTRE FOR ACCREDITATION

 Sygnatariusz EA MLA
EA MLA Signatory

CERTYFIKAT AKREDYTACJI
LABORATORIUM BADAWCZEGO
ACCREDITATION CERTIFICATE OF TESTING LABORATORY
Nr AB 461

Potwierdza się, że: / This is to confirm that:

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ
LABORATORIUM POMIARÓW DAWEK TECHNOLOGICZNYCH
ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa

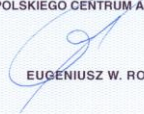
spełnia wymagania normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005
meets requirements of the PN-EN ISO/IEC 17025:2005 standard

Akredytowana działalność jest określona w Zakresie Akredytacji Nr AB 461
Accredited activity is defined in the Scope of Accreditation No AB 461

Akredytacja pozostaje w mocy pod warunkiem przestrzegania
wymagań jednostki akredytującej określonych w kontrakcie Nr AB 461
This accreditation remains in force provided the Laboratory observes
the requirements of Accreditation Body defined in the Contract No AB 461

Certyfikat akredytacji ważny do dnia 26.02.2016 r.
The certificate of accreditation is valid until 26.02.2016

Akredytacji udzielono dnia 27.02.2004 r.
Accreditation was granted on 27.02.2004

 **DYREKTOR**
POLSKIEGO CENTRUM AKREDYTACJI

EUGENIUSZ W. ROGUSKI

Warszawa, dnia 15 lutego 2012 roku

Pomiary dawek promieniowania, napromienianie próbek oraz badania czułości dozymetrów wykonywane są metodami opartymi na międzynarodowych normach ISO/ASTM i ASTM-International. Wszystkie wyniki pomiarów są spójne pomiarowo z wzorcem pierwotnym National Physical Laboratory (NPL) i przedstawiane wraz z niepewnością rozszerzoną.

Przeniesienie wzorca do laboratorium referencyjnego niższego rzędu (jest nim zwykle laboratorium akredytowane zgodnie z normą ISO/IEC 17025) odbywa się z wykorzystaniem tzw. dozymetrów transferowych, tj. dozymetrów o bardzo dobrej charakterystyce metrologicznej, które można bez straty sygnału przesyłać na duże odległości. Najczęściej wykorzystywanym obecnie dozymetrem transferowym jest dozymetr EPR alaninowy.

Korzystnym rozwiązaniem jest posiadanie przez referencyjne laboratorium dozymetryczne skalibrowanego, zamkniętego źródła promieniowania gamma o odpowiedniej aktywności, dobrej symetrii pola i sprawnym mechanizmie wprowadzania i wyprowadzania próbek z pola promieniowania. Źródło tego typu pozwala na odtwarzanie wzorca roboczego i wykorzystywanie go do samodzielnej kalibracji dozymetrów.

LPDT współpracuje ze stacjami obróbki radiacyjnej Zakładu Naukowego – Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych w zakresie zapewnienia spójności pomiarowej niezbędnej przy wprowadzaniu i utrzymywaniu systemu jakości zgodnego z normami EN ISO 11137 i PN-EN ISO 13485. Dozymetria jest niezbędna do sterowania jakością procesu sterylizacji na kilku jego poziomach, poczynając od kwalifikacji instalacji poprzez kwalifikację procesu aż do rutynowej dozymetrii wykonywanej dla upewnienia się, że dawka pochłonięta jest zgodna z deklarowaną.

Laboratorium opracowuje i rozwija nowe metody pomiaru dużych dawek promieniowania jonizującego, prowadzi badania porównawcze oraz wykonuje usługi w zakresie:

- pomiaru dawek pochłoniętych promieniowania elektronowego i fotonowego,
- pomiaru energii średniej i zasięgu wiązek wysokoenergetycznych elektronów,
- napromieniania dozymetrów i małogabarytowych próbek ściśle określonymi dawkami promieniowania gamma ^{60}Co i/lub wysokoenergetycznych elektronów,
- badania głębinowego rozkładu dawki,
- badania czułości dozymetrów na promieniowanie jonizujące,
- produkcji i sprzedaży dozymetrów: alaninowo-polimerowych (ALANPOL) oraz ciekłych dozymetrów Frickiego.

Zlecane LPDT pomiary dozymetryczne mogą być wykonywane zdalnie (za pomocą dozymetrów transferowych) oraz bezpośrednio przez pracownika LPDT u klienta lub na rzecz klienta. Ta ostatnia sytuacja może mieć miejsce, gdy zleceniodawcą LPDT jest klient stacji napromieniania, który ze względu na wymogi własnego systemu jakości zleca pomiar dawki laboratorium akredytowanemu.

W trakcie wystąpienia będzie zaprezentowane akredytowane Laboratorium Pomiarów Dawek Technologicznych oraz współpraca ze Stacją Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ w celu zapewnienia spójności pomiarowej rutynowych pomiarów dozymetrycznych.

Gamma irradiators for sterilization

Andrzej G. Chmielewski

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Warszawa

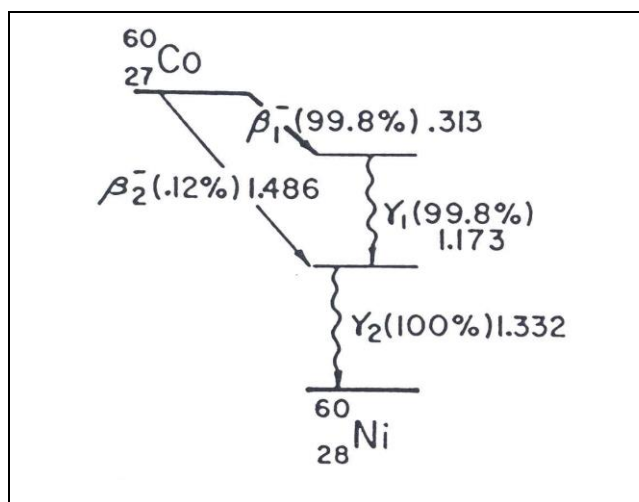
1. Wstęp

Szczególny rozwój technik radiacyjnych wykorzystujących źródła izotopowe nastąpił w okresie, kiedy rozpoczęto eksploatację wielu reaktorów jądrowych, w których można produkować izotopy promieniotwórcze takie jak kobalt-60. W tej chwili w świecie pracuje ponad 200 dużych stacji radiacyjnych wyposażonych w źródła gamma.

2. Źródła promieniowania gamma

Izotopy kobalt-60 i cez-137 są najbardziej użyteczne do zastosowań w obróbce radiacyjnej, ponieważ posiadają dość długi okres półrozpadu (30,1 lat dla cezu-137 oraz 5,27 lat dla kobaltu-60). i odpowiednio wysoką energię emitowanych kwantów gamma. Jednakże stosowanie cezu jest w praktyce ograniczone do wykorzystania w małych, posiadających własną osłonę, suchych napromienników, do napromieniowania krwi i sterylizacji insektów (SIT). Obecnie wszystkie duże stacje sterylizacji radiacyjnej stosują kobalt do napromieniowania materiałów.

Kobalt-60 ($^{60}\text{Co}_{27}$) w akcie rozpadu promieniotwórczego przechodzi w trwały izotop niklu ($^{60}\text{Ni}_{28}$) emitując cząsteczkę beta (Rys.1).



RYS. 1. Schemat rozpadu izotopu kobalt 60.

W ten sposób wytworzony nikiel 60 znajduje się w stanie wzbudzonym i emituje dwa fotony o energiach 1,17 i 1,33 MeV przechodząc w ten sposób do stanu energetycznie stabilnego. Emitowane kwanty silnie przenikliwego promieniowania jonizującego są wykorzystywane w obróbce radiacyjnej materiału. Aktywność stosowanego źródła w wyniku przebiegu powyżej opisanego procesu rozpadu maleje o 50% w okresie 5,27 lat, lub o 12% rocznie. Dlatego też

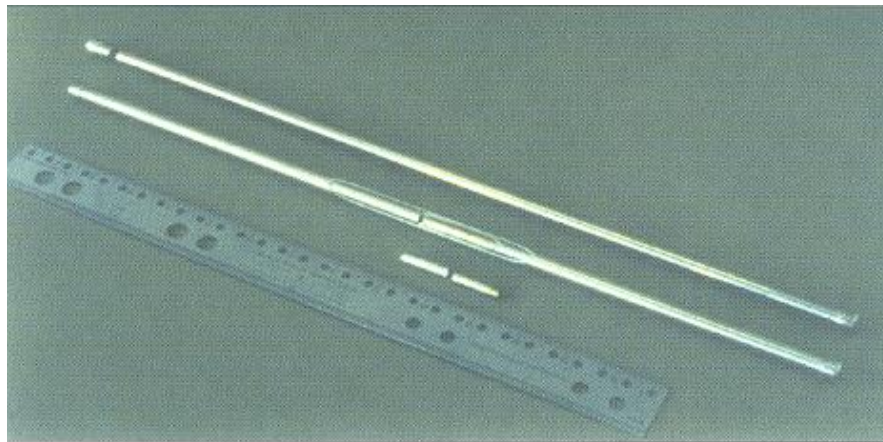
periodycznie źródło jest doładowywane poprzez zamontowanie nowych małych cylinderków z kobaltem 60, tak, aby utrzymać nominalną jego aktywność. Te małe elementy źródła są usuwane ze stelaża zbiorczego po około 20 latach i kierowane do recyklingu lub składowania. Po 50 latach ich aktywność maleje, o 99,9%, czyli stają się praktycznie nieradioaktywnym niklem.

Aktywność źródła jest definiowana liczbą rozpadów jąder izotopu w czasie jednej sekundy. Jednostką aktywności źródła wg SI jest becquerel (Bq). Jednakże jest to tak mała jednostka, że tradycyjnie używana jest stara jednostka kiur (ang.curie) (Ci). Gdzie,

1 bekerel (becquerel (Bq)) = $1 \text{ r/s} = 1 \text{ s}^{-1}$, 1 kiur (curie (Ci)) = $3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$.

Dla przykładu $100 \text{ kCi} = 100\,000 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{15} \text{ Bq} = 3,7 \text{ PBq}$. Źródło o aktywności 1 MCi posiada moc odpowiadająca ok. 15 kW.

Izotop kobaltu jest wytwarzany w oparciu o kobalt naturalny, który stanowi kobalt-59. Małe cylinderki lub pastylki wykonane w 99,9% ze spieku otrzymanego z pylistego czystego kobaltu są zaspawywane w kapsułki wykonane ze stopu cyrkonu i umieszczane w kanałach reaktora jądrowego gdzie pozostają przez określony czas (od 18 do 24 miesięcy).. Znajdujący się w strumieniu neutronów izotop kobaltu-59 pochłaniając neutrony staje się promieniotwórczym kobaltem-60. Aktywność właściwa kobaltu uzyskiwana w procesie może osiągnąć wartość ok. 120 Ci/g (około $4 \times 10^{12} \text{ Bq/g}$). Po wyjęciu z reaktora kapsułki są zaspawywane w odporną na korozję osłonkę wykonaną ze stali kwasoodpornej. W formie końcowej pojedyncze rurki, w których zamknięte są pastylki, przypominają kształtem wydłużony ołówek (ich szczelność jest sprawdzana metodami pęcherzykowymi, helowymi, poborem wymazów) (Rys.2).



Rys. 2. Małe cylinderki zawierające kobalt i rurki w których są one zaspawane. (zdjęcie uzyskane od MDS Nordion, Kanada)

Wymagana geometria źródła jest uzyskiwana poprzez ładowanie rurek do modułów, połączonych w prostokątną lub cylindryczną strukturę szkieletową. (Rys. 3).



RYS. 3. Schemat przedstawiający prostokątną szkieletową ramę zbiorczą, w której mocowane są pojedyncze rurki zawierające pastylki wykonane z kobaltu (zdjęcie otrzymano z MDS Nordion, Kanada)

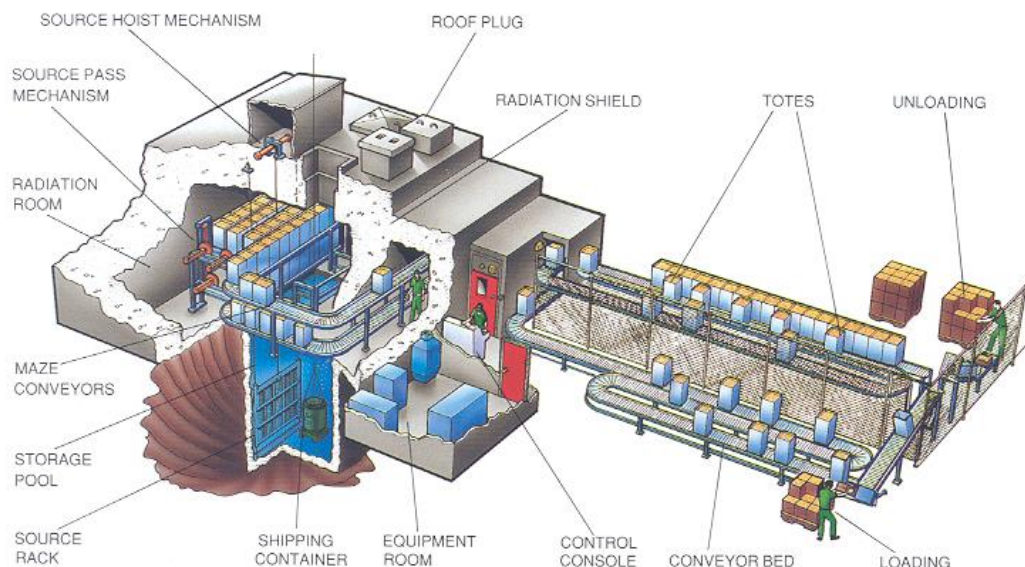
Tak jak wcześniej wspomniano kobalt-60 jest najbardziej popularnym z izotopów stosowanych w obróbce radiacyjnej. Chlorek cezu (o zawartości Cs-134 między 1 a 3 %, stanowiącym zanieczyszczenie) o aktywności właściwej 22 Ci/g jest stosowany do otrzymywania źródeł do specjalnych zastosowań.

System Zarządzania Jakością wymaga od producenta zastosowania oceny opartej o przewidywany czas życia źródła. Obejmuje ona zatem etap projektowania, wykonania, instalacji, inspekcji in situ, nadzoru nad źródłem od momentu jego wytworzenia do momentu zwrotu po użytecznym czasie życia, zgodnie z wymogami ISO 9000, a więc obecnie obowiązującego międzynarodowego systemu zarządzania jakością.

3. Stacja obróbki radiacyjnej wyposażona w źródło gamma

W dużej stacji obróbki radiacyjnej jej centralnym obiektem jest komora, w której produkt jest napromieniowywany. Inne główne elementy takiej stacji to:

- komora osłonna (sucha lub napełniona wodą), do której opuszczane jest źródło,
- mechanizm podnoszenia źródła,
- osłona biologiczna otaczająca komorę napromieniowania,
- konsola kontrolna (pokój operatora),
- pojemniki na produkt,
- transporter produktu prowadzony przez labirynt z osłonami przed promieniowaniem,
- system wyłączników bezpieczeństwa,
- powierzchnie dla załadunku i rozładunku produktu,
- urządzenia pomocnicze.



RYS. 4. Schemat typowej tzw. panoramicznej instalacji wyposażonej w źródło gamma (uzyskany od MDS Nordion, Kanada)

Źródło promieniowania znajduje się albo w komorze napromieniowań albo opuszczone jest do komory magazynowej, wypełnionej powietrzem (suchej) lub wodą (mokrej). W pierwszym przypadku osłonę zapewniają ściany betonowe, w drugim 4-5 metrowa warstwa wody. W czasie, kiedy źródło znajduje się w komorze magazynowej, personel może wchodzić do komory roboczej i prowadzić np. prace remontowe.

Komora napromieniowań otoczona jest betonową osłoną o grubości przekraczającej 2 metry. Osłona jest skonstruowana w ten sposób, że w jednej z jej części znajduje się labirynt, przez który produkt transportowany jest za pomocą transportera do komory roboczej. Proces kontrolowany jest przez operatora znajdującego się w sterowni, wyposażonej w komputerowy system sterowania i monitory telewizyj przemysłowej. Do transportu materiału poddawanego obróbce używane są transportery rolkowe lub łańcuchowe z podwieszonymi pojemnikami. W przypadku prostych instalacji, wyposażonych w źródła o małej aktywności, towar może być transportowany ręcznie lub z zastosowaniem wózków widłowych (oczywiście w tym przypadku, załadunek następuje przy opuszczonym źródle).

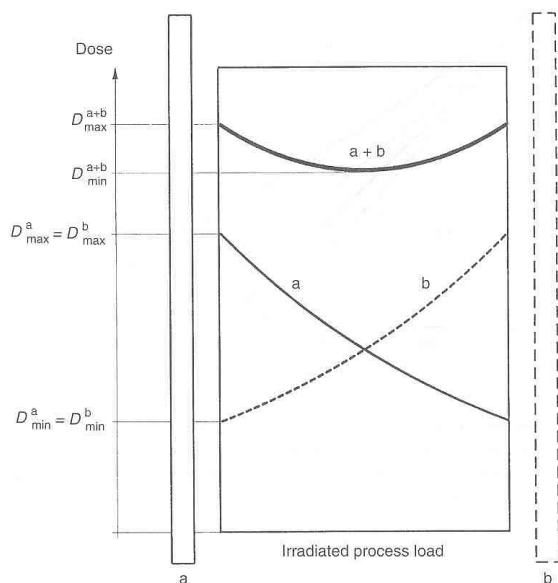
Przepustowość źródła (masa lub objętość towaru napromieniowana w jednostce czasu) zależy głównie od aktywności źródła i wymaganej dawki technologicznej promieniowania, którą należy dostarczyć do produktu. W obecnie konstruowanych instalacjach ok. 30% energii promieniowania emitowanego przez źródło jest pochłaniane przez produkt poddawany obróbce. Tak więc, w instalacji wyposażonej w źródło kobaltowe o aktywności 1 MCi (1 milion kiurów (curie)) można napromieniować w ciągu godziny, z minimalną dawką 25 kGy (sterylizacja) ok. 0,65 tony produktów medycznych.

4. Dawka technologiczna i dawka pochłonięta

Dawka technologiczna jest dawką wymaganą dla osiągnięcia wymaganego efektu np. sterylności produktu. Zazwyczaj określany jest przedział dawki; minimalna i maksymalna jej wartość. Dopuszczalna dawka maksymalna nie powinna powodować pogorszenia własności funkcjonalnych obrabianego materiału.

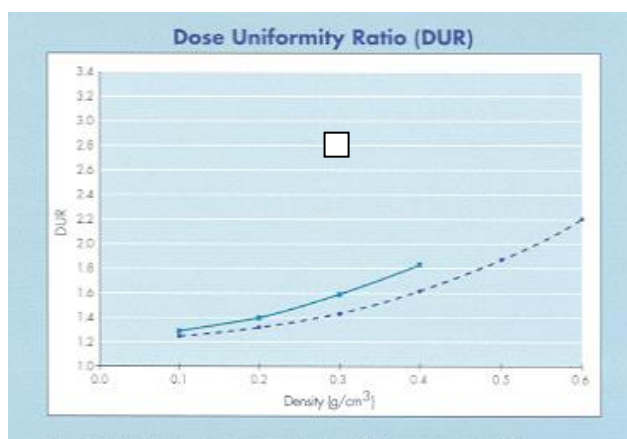
W trakcie penetracji promieniowania przez produkt jego intensywność, w wyniku oddziaływań z materiałem, maleje. Dlatego też dawka pochłonięta w materiale maleje wzdłuż wymiaru określającego jego grubość. Obserwujemy rozkład dawki w funkcji grubości materiału, który ilustrują krzywe 'a' i 'b' przedstawione na Rys. 5. Stopień zmian

intensywności dostarczania energii do materiału zależy od gęstości materiału i energii kwantów promieniowania gamma. Powyższe zjawisko prowadzi do nierównomierności rozkładu dawki pochłoniętej w materiale określonej stosunkiem dawki maksymalnej do minimalnej pochłoniętych w różnych elementach produktu (*Dose uniformity ratio (DUR)*). Wartość liczbową stosunku obu tych wartości rośnie ze wzrostem gęstości materiału i wymiarów pojemnika, w który materiał ten jest zapakowany (Rys.6).



RYS. 5. Rozkład dawki w materiale napromieniowanym z obu stron. Krzywa 'a' przedstawia rozkład dawki przy napromieniowaniu materiału z jednej strony, krzywa 'b' dotyczy podobnego przypadku, przy czym źródło znajduje się ze strony przeciwnej. Krzywa 'a+b' przedstawia rozkład dawki w przypadku zastosowania naświetlenia z obu stron. W ostatnim przypadku rozkład dawki jest bardziej równomierny od

Stosunek dawki maksymalnej do minimalnej powinien być bliski 1. Jest to trudne do osiągnięcia w przypadku instalacji przemysłowych, w których ze względów ekonomicznych pojemniki zbiorcze nie mogą być zbyt małe i typowo wynoszą 60cm x 50cm x 150cm. W dużych stacjach naświetla się całe palety transportowe o wymiarach 120cm x 100cm x 150cm. W tych przypadkach wspomniany stosunek dawek może sięgać wartości zawartych w przedziale 1,5 – 3, a nawet większych. Jednakże zazwyczaj jest to dopuszczalne z punktu widzenia technologicznego i nie wpływa na jakość obrabianego materiału.

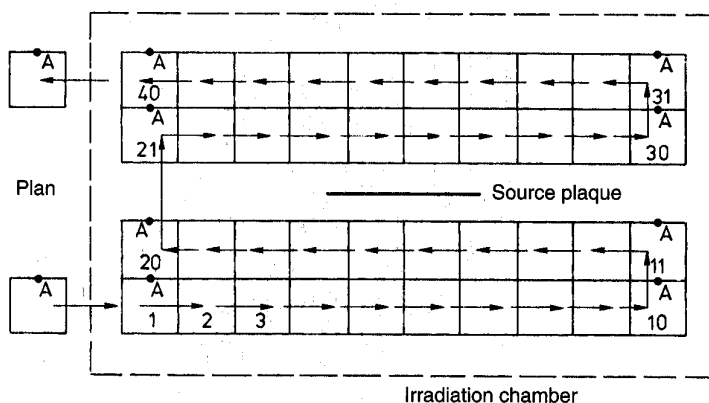


Rys. 6. Zależność współczynnika jednorodności dawki (DUR) w funkcji gęstości materiału, dla dwu różnych konstrukcji źródła (f MDS Nordion, Kanada)

5. Stosowane systemy technologiczne

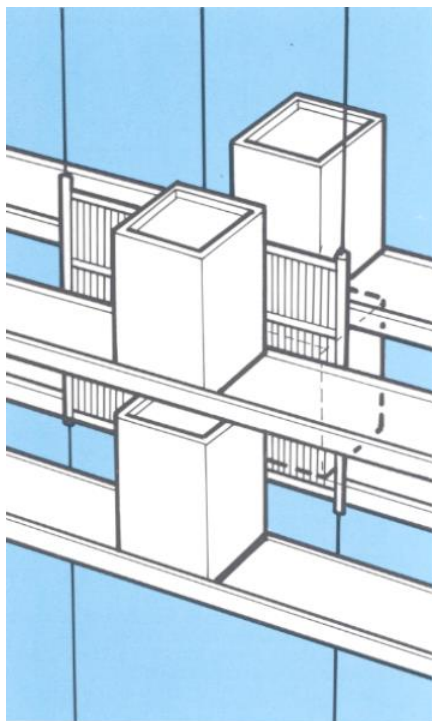
Dla lepszego wykorzystania energii promieniowania pojemniki zazwyczaj przesuwają się względem źródła w dwu szeregach, są obracane względem kierunku oddziaływania

promieniowania i automatyczny system przesuwu umieszcza je kolejno na różnych poziomach

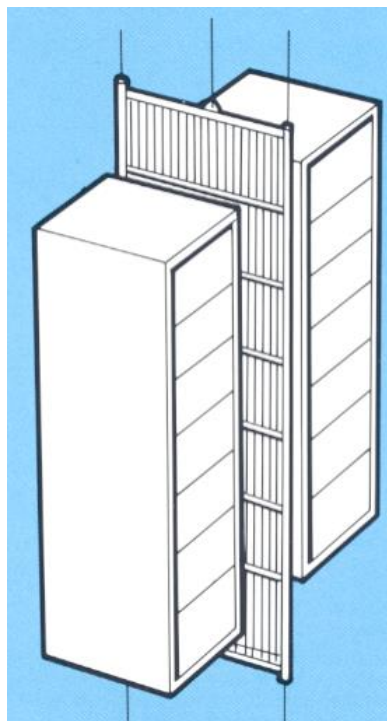


Rys.7. Ilustracja sekwencji ruchu pojemnika (jeden poziom), który zajmuje kolejno 40 pozycji zanim opuści komorę roboczą. W trakcie tego ruchu każdy z pojemników jest napromieniowany dwukrotnie z każdego boku.

Bardzo często stosowane są systemy, w których pudła z produktem umieszczane są w pojemnikach wykonanych z blachy aluminiowej (tote boxes), przesuwanych na transporterze rolkowym w dwu rzędach z każdej strony źródła i na dwu poziomach. Wysokość tych dwu pudeł może być wyższa (produkt overlap) od wysokości źródła (Rys.8). W przypadku transportera łańcuchowego z podwieszonymi pojemnikami, pojemnik zbiorczy jest zazwyczaj niższy od wysokości źródła (source overlap) (Rys.8). Jak wcześniej wspomniano w dużych instalacjach napromieniowywane są całe palety transportowe załadowane obrabianym produktem.



Product overlap

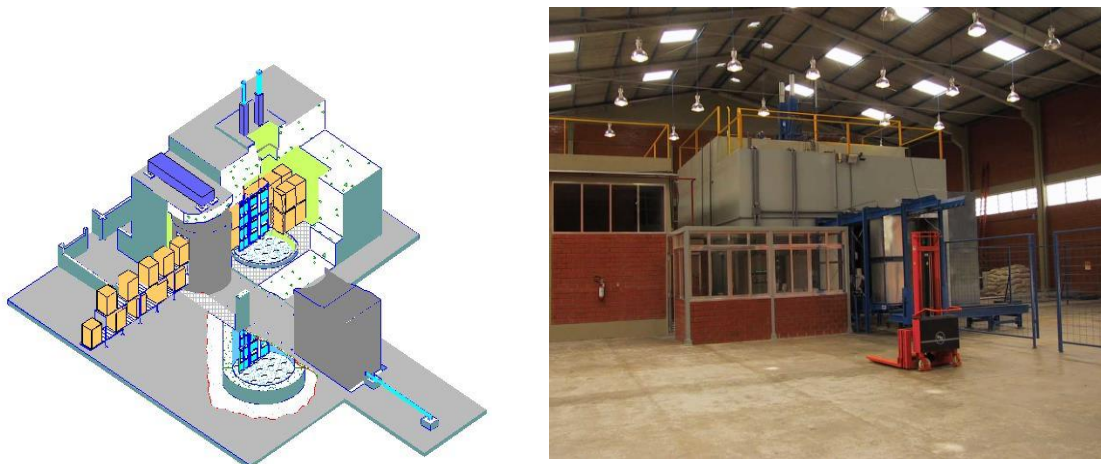


Source overlap

RYS.8. Dwa typy geometrii naświetlania produktu (MDS Nordion, Canada).

6. Nowe rozwiązania w dziedzinie konstrukcji stacji wyposażonych w źródła gamma

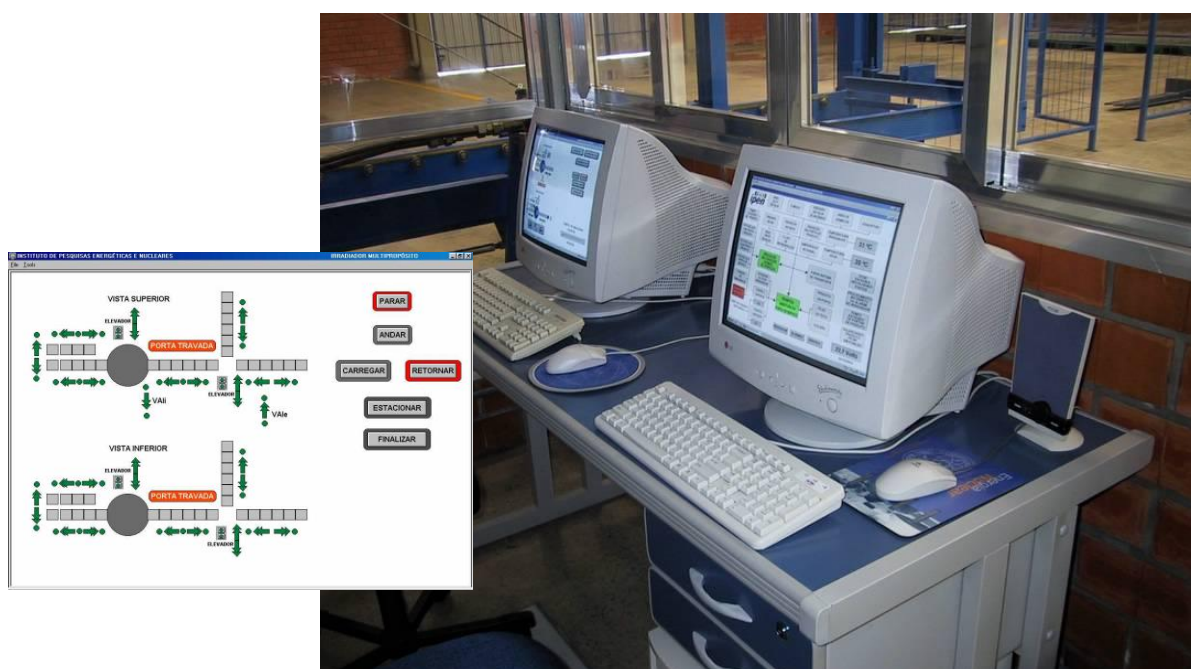
Ostatnio opracowano nowe rozwiązania dotyczące kompaktowe instalacji dla naświetlania niedużych objętości towaru. Zasada ich działania opiera się o stosowanie obrotowych drzwi w miejsce labiryntu. Przykład instalacji stosującej takie rozwiązanie przedstawia Rys. 9.



Rys.9. Instalacja wyposażona w obrotowe drzwi (IPEN, Sao Paulo, Brazylia).

7. Systemy sterowania i kontroli procesu

Wszystkie obecnie budowane instalacje są wyposażane w komputerowe systemy sterowania (Rys. 10) często połączone z serwerem biura dostawcy źródła oraz kreskowe systemy identyfikacji opakowań zbiorczych.



RYS.10.. Komputerowy system kontroli i sterowania pracą źródła do napromieniowań technologicznych. (IPEN, Sao Paulo, Brazylia)

7. *Bezpieczeństwo radiacyjne*

Obróbka radiacyjna w skali przemysłowej jest stosowana od ponad 40 lat. Pracownicy instalacji używają standardowej odzieży ochronnej i stosują się do nich normalne zasady ochrony zdrowia i bezpieczeństwa. Jednakże z uwagi na zgromadzenie w jednym miejscu materiałów promieniotwórczych o dużej aktywności muszą być zastosowane, specjalne wymogi bezpieczeństwa.

Określa je Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej (IAEA) we współpracy z FAO, ILO, NEA-OECD, WHO i PAHO w podstawowych standardach bezpieczeństwa (BASIC safety standards – BSS) określających zasady bezpieczeństwa radiologicznego. Na ich podstawie wprowadzany są przepisy krajowe, określane w Polsce przez Ministerstwo Zdrowia, Ministerstwo Środowiska, Państwową Agencję Atomistyki i podlegający jej Dozór Jądrowy.

8. Wnioski

Instalacje obróbki radiacyjnej wyposażone w źródła promieniowania gamma są nowoczesnymi, bezpiecznymi i automatycznie sterowanymi urządzeniami do prowadzenia sterylizacji radiacyjnej.

Jakość tych urządzeń, ich użytkowanie, transport źródeł, ich ochrona i bezpieczeństwo personelu są zgodne z międzynarodowymi i krajowymi standardami jakości.

LITERATURA

- [1] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Fundamental quantities and units for ionizing radiation, ICRU Report 60, ICRU, USA (1998).
- [2] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Radiation protection - Sealed radioactive sources – General requirements and classification, ISO 2919, ISO, Geneva (1998).
- [3] COPPELL D., LATHAM I., NAZAROV M., REVISS cobalt-60 production in Russia and beyond, Rad. Phys. Chem. 7 1-2 (2004) 573–576.
- [4] MALKOSKE G. R., Total quality management of cobalt-60 sources, Rad. Phys. Chem. 54 6 (1999) 601–608.
- [5] AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE, Safe design and use of panoramic, wet source storage irradiators (Category IV), ANSI-N43.10-1984, ANSI, New York (2001).
- [6] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Manual on self-contained gamma irradiators (Categories I and III), IAEA-PRSM-7, IAEA, Vienna. (1996).
- [7] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Manual on panoramic gamma irradiators (Categories II and IV), IAEA-PRSM-8, IAEA, Vienna. (1996)
- [8] BRINSTON R.M., LEVESQUE D.G., Irradiation on a new scale: Introducing Brevion, In: Emerging Applications of Radiation Processing, IAEA-TECDOC-1386, IAEA, Vienna (2004) 162 –165
- [9] CLOUSER J.F., BEERS E.W., The MinicellTM irradiator: A new system for a new market, Rad. Phys. Chem. 52 1-6 (1998) 409–412.
- [10] CALVO W.A.P, RELA P.R. ET AL, A small size continuous run industrial gamma irradiator, Rad.Phys.Chem. 71 (2004) 561–563.

- [11] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources, Safety Series No. 115, IAEA, Vienna (1996).
- [12] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Practice specific model regulations: Radiation safety of non-medical irradiation facilities, IAEA-TECDOC-1367, IAEA Vienna (2003).
- [13] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Radiation safety of gamma and electron irradiation facilities, Safety Series No. 107, IAEA, Vienna (1992).
- [14] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Regulations for the safe transport of radioactive material, Safety Requirements No. TS-R-1, IAEA, Vienna (2005).
- [15] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Publication No. 60, ICRP, Pergamon Press, Oxford and New York (1991).
- [16] YOUNG J., SMITH M., Strengthening the security of gamma irradiators, Rad.Phys.Chem. **71** 1-2 (2004) 571–572.

Wiadomości niezbędne dla klientów Stacji Sterylizacji Radiacyjnej

Andrzej Rafalski

*Stacja Sterylizacji Radiacyjnej
Centrum Badań i Techniki Radiacyjnej
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
W Warszawie*

Wstęp

Wiadomości i zalecenia podane w tym rozdziale będą Państwu przydatne i potrzebne w trakcie naszej współpracy. Jeśli okażą się niewystarczające, zawsze mogą Państwo uzyskać od nas wszelkie dodatkowe informacje drogą telefoniczną lub e-mailową.

1. Rozpoczęcie współpracy

Zachęcamy naszych klientów do podpisania z IChTJ umowy o stałej współpracy. Nie jest to warunek konieczny, ale mający dla Państwa pewną zaletę: opłacają Państwo wtedy usługę sterylizacji przy pomocy faktury, na opłacenie której jest termin 2 tygodni. Wykonujemy również sterylizację dla klientów bez umowy, lecz wtedy płacą Państwo za usługę gotówką w kasie Instytutu przy odbiorze towaru.

Procedura podpisania umowy rozpoczyna się od przysłania przez Państwo pisma z prośbą o sporządzenie umowy, w którym musi być zawarta nazwa firmy, adres, NIP, w miarę szczegółowy opis towaru do sterylizacji, ilość (w kg, kartonach lub tp.), którą przewidują Państwo przysyłać rocznie, pieczęć i podpis. Przewidywana roczna ilość towaru do niczego Państwa nie zobowiązuje, a służy nam wyłącznie do lepszego planowania rytmicznej pracy. Na podstawie tego pisma sporządzamy umowę w 4 egzemplarzach, nasza dyrekcja je podpisuje i odsyłamy je do Państwa. Państwo je również podpisują i 2 egzemplarze odsyłają do nas.

2. Czynności wstępne

2.1. W przypadku sterylizacji – ustalenie dawki sterylizacyjnej, w przypadku innych napromieniowań – dawki rutynowej.

2.2. Omówienie i ustalenie sposobu pakowania towaru.

Najlepiej, gdy towar jest pakowany w kartony dostosowane wymiarami do naszych pojemników: 46x58x20 (cm), mogą być mniejsze. Jeśli towar zajmuje całą powierzchnię dna pojemnika – 46x58 (cm), jego masa nie może przekraczać 6 kg, jeżeli mniejszą, to proporcjonalnie mniej. Po ustaleniu sposobu zapakowania, przysyłają Państwo jeden (może być więcej) zapakowany tak karton, na którym doświadczalnie, przy pomocy dozymetrów paskowych, sprawdzamy, czy zaproponowany sposób zapewnia dostarczenie założonej dawki do całej masy materiału. Na podstawie wykonanych pomiarów sporządzamy następnie Instrukcję Technologiczną, która będzie załącznikiem do umowy. Jeżeli zaproponowany sposób okazał się dobry, muszą go Państwo następnie stosować w przy pakowaniu materiału do rutynowej sterylizacji lub modyfikacji materiału.

2.3. Określenie maksymalnej akceptowalnej dawki.

W przypadku napromieniowywania materiałów z tworzyw sztucznych (a taka jest większość) zalecamy napromieniowanie próbki materiału potrójną dawką rutynową, a następnie sprawdzenie, czy własności, przede wszystkim mechaniczne, materiału zmieniły się, a jeżeli tak, to czy wyrób może być stosowany zgodnie z przeznaczeniem. Określenie maksymalnej akceptowalnej dawki jest potrzebne w sytuacjach (rzadkich, ale zdarzających się), gdy wiązka elektronów zaniknie będąc na środku sterylizowanego kartonu. Jeżeli udaje się przywrócić wiązkę w ciągu godziny, pozostałą część kartonu napromieniowuje się od miejsca, gdzie zanikła wiązka. Jeżeli uda to się dopiero po dłuższym czasie, sterylizujemy cały karton, gdyż w czasie postoju drobnoustroje z części nienapromieniowanej mogą zakazić część uprzednio wysterylizowaną. W tym wypadku część kartonu zostanie napromieniowana podwójnie, a wskutek efektu „podbiccia” otrzymana dawka może przekroczyć więcej niż dwukrotnie dawkę rutynową.

3. Ustalenie terminu sterylizacji

Istnieją tutaj dwie możliwości:

- albo telefonicznie rezerwują Państwo dzień i godzinę sterylizacji, wtedy my czekamy na Państwa towar, napromieniowujemy go i mogą go Państwo natychmiast odebrać,
- albo przywożą Państwo towar bez rezerwowania terminu – wtedy napromieniowujemy go w najbliższym dogodnym czasie i zawiadamiamy Państwa, że towar jest gotowy i można go odebrać, a Państwo odbierają w dogodnym dla Państwa czasie.

4. Wysyłanie towaru

4.1. Towar przysyłany do nas, oprócz wymagań wielkościowych i wagowych, musi być jeszcze identyfikowalny tzn. każdy karton (opakowanie lub inny pojemnik) musi posiadać napis (naklejkę, stempel) z informacją:

- kto jest producentem ew. właścicielem kartonu i
- opis zawartości

4.2. Towar jest dostarczany i odbierany z naszej hali, znaczy to, że kierowca (bądź kurier) musi towar przewieźć (np. wózkiem widłowym) z samochodu na halę lub z hali na samochód.

4.3. Do każdego transportu musi być dołączone zamówienie zawierające:

- nazwę firmy zlecającej sterylizację (napromieniowanie),
- ilość przysłanego towaru (w danym transporcie),
- opis sterylizowanego materiału (ale bez zbędnych szczegółów),
- dawkę, którą mamy dostarczyć,
- podpis i stempel firmy.

Zamówienie to jest niezbędne niezależnie od tego, czy mają Państwo podpisaną z nami umowę, czy nie.

5. Odbiór towaru po napromieniowaniu

Towar powinien być odebrany, według sporządzanej z Państwem umowy, w ciągu tygodnia od chwili zawiadomienia Państwa, ale nie podchodzimy do tego zbyt rygorystycznie.