

# XIV SZKOŁA STERYLIZACJI I MIKROBIOLOGICZNEJ DEKONTAMINACJI RADIACYJNEJ

19-20 października 2017



*IAEA Collaborating Center  
for Radiation Processing and Industrial Dosimetry*

**Organizator**  
XIV 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 Głuszewski*

*mgr inż. Magdalena Rzepna*

**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: [m.rzepna@ichtj.waw.pl](mailto:m.rzepna@ichtj.waw.pl)

[www.ichtj.waw.pl](http://www.ichtj.waw.pl)

## **Wstęp**

Metoda radiacyjna jest w naszym kraju coraz lepiej znana. Wytwórcy wyrobów medycznych, produktów leczniczych i kosmetyków nie zawsze jednak, zdają sobie sprawę, że wszystkich możliwości technik opartych na wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Niedostatecznie promuje się również unikalne zalety tej metody tj.: dużą wydajność, niezawodność, praktycznie pokojową temperaturę wyjaławiania, brak szkodliwych pozostałości po obróbce radiacyjnej oraz możliwość korzystnej modyfikacji własności materiałów.

Dlatego Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie już po raz czternasty organizuje Szkołę Sterylizacji i Mikrobiologicznej Dekontaminacji Radiacyjnej. Będąca okazją do podsumowania dorobku krajowych instytucji naukowo-badawczych i produkcyjnych w dziedzinie obróbki radiacyjnej wyrobów, a w szczególności sterylizacji i dekontaminacji. Szkoły stały się forum wymiany doświadczeń w środowisku krajowych specjalistów zajmujących się zagadnieniami wykorzystania promieniowania jonizującego w przemyśle, medycynie, ochronie środowiska i nauce.

Stacja Sterylizacji w IChTJ świadczy usługi dla ponad 50 wytwórców pracujących dla potrzeb Służby Zdrowia oraz producentów produktów medycznych, kosmetyków, produktów leczniczych, ziół i przypraw ziołowych. Polska ma również długie tradycje w wykorzystaniu technik radiacyjnych do wyjaławiania przeszczepów tkankowych. Centralny Bank Tkanek Akademii Medycznej w Warszawie jest uznawany za przodującą w tej dziedzinie jednostkę na świecie. Z myślą o tych użytkownikach, jak również o przedsiębiorcach, którzy potencjalnie mogą stosować metody sterylizacji radiacyjnej, organizowane są szkolenia. Pierwszoplanowym zadaniem tych spotkań jest przedstawienie obiektywnych informacji na temat różnych metod wyjaławiania w taki sposób, aby wytwórcy wyrobów medycznych mogli wybrać najlepsze, z punktu widzenia ich wyrobów rozwiązania.

Organizatorzy korzystając z wieloletnich doświadczeń starali się przygotować program szkoły w sposób interdyscyplinarny tzn., aby mogli z niej skorzystać wszyscy, którzy planują wykorzystanie na skalę przemysłową źródeł promieniowania elektronowego i promieniowania gamma.

***Prof. dr hab. inż. Andrzej G. Chmielewski***



***Dyrektor Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie***

## MARIA SKŁODOWSKA-CURIE PREKURSORKĄ METODY RADIACYJNEJ STERYLIZACJI

Dr inż. Wojciech Gluszewski

Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych

[w.gluszewski@ichtj.waw.pl](mailto:w.gluszewski@ichtj.waw.pl)



W tym roku obchodzimy kilka jubileuszy związanych z osobą Marii Skłodowskiej Curie. Najważniejszą jest oczywiście 150. rocznica urodzin uczzonej, która przysłała na świat 7 listopada 1867 roku w Warszawie. W jej rodzinnym domu przy ulicy Freta 16 mieści się powstałe 50 lat temu Muzeum. Z innych wydarzeń warto odnotować 85 rocznicę otwarcia Instytutu Radowego w Warszawie, 120 rocznicę urodzin Ireny Joliot – Curie oraz 10 rocznicę śmierci Ève Curie Labouisse. W kontekście szkoły sterylizacji warto przypomnieć, że pionierskie badania Marii Skłodowskiej – Curie dały początek nowym dziedzinom nauki: radiochemii i chemii radiacyjnej, które wykorzystano w różnych dziedzinach gospodarki, ochrony zdrowia i środowiska, rolnictwa, obronności i nauki. Szczególnym przypadkiem są przemysłowe technologie radiacyjne w tym radiacyjna sterylizacja.

### Radioliza

Stwierdzenie przez uczoną, że promieniowanie *alfa* ( $\alpha$ ) powoduje wydzielanie z wody wodoru i tlenu, które to zjawisko przez analogię do elektrolizy nazwała *radiolizą*, dało początek chemii radiacyjnej. Trudno oczywiście znaleźć prosty związek prac Marii z licznymi obecnie zastosowaniami technik radiacyjnych. Autentyczny rozwój wielu z tych dziedzin, np. elektroniki i przetwórstwa polimerów, miał miejsce wiele lat po śmierci genialnej uczzonej. Nikt nie przewidywała w latach 30. ubiegłego wieku, że promieniowanie jonizujące zostanie wykorzystane do radiacyjnej modyfikacji np. elastomerów w produkcji opon samochodowych, kabli elektrycznych czy elektronicznych układów krzemowych.

### Sterylizacja radiacyjna

Warto przypomnieć pracę zatytułowaną *Sur l'étude des courbes de probabilité relatives a l'action des rayons X sur les bacilles*, którą Skłodowska - Curie opublikowała w roku 1929 w biuletynie Francuskiej Akademii Nauk. Autorka przedstawiła wówczas po raz pierwszy krzywe tzw. radiacyjnej inaktywacji, czyli zależności między przeżywalnością bakterii a wielkością pochłoniętej dawki promieniowania. Eksperymentalnie wykazała, nie znając istoty samego zjawiska, statystyczny charakter skutków oddziaływania promieniowania jonizującego na materię. Publikacja ta z dzisiejszego punktu widzenia po raz pierwszy opisała ideę radiacyjnej sterylizacji. Z powodu braku dużych źródeł promieniowania oraz faktu, że, ówczesny sprzęt medyczny tanio i wygodnie wyjaławiano termicznie pomysł, aby patogenny zwalczać za pomocą promieniowania, nie miał w owym czasie praktycznego znaczenia. Dopiero upowszechnienie się w szpitalnictwie wyrobów jednorazowego użytku, możliwe dzięki postępowi w chemii i przetwórstwie polimerów w latach 50., stworzyło zapotrzebowanie na tzw. zimne metody sterylizacji. Dotyczyło to zwłaszcza tanich utensyliów medycznych, które odegrały znaczącą rolę w wyeliminowaniu wielu epidemiologicznych chorób. Tradycyjne metody termiczne nie nadają się, jak wiadomo, do wyjaławiania nieodpornych na podwyższone temperatury tworzyw sztucznych. Wrócono, więc do prac Skłodowskiej - Curie i zaczęto na skalę przemysłową prowadzić sterylizację z użyciem promieniowania *gamma* ( $\gamma$ ) i wiązki elektronów (*oznaczanej EB od angielskiego electron beam*) a obecnie również promieniowania hamowania. Po przeszło 40 latach w praktyce wykorzystano koncepcję, którą, jak się wydaje zupełnie nieświadomie zgłosiła Skłodowska - Curie w cytowanej publikacji. Nie pierwszy raz zdarzyło się, więc, że odkrycie, które za życia wynalazcy nie miało praktycznego znaczenia i pozostawało w sferze akademickich dyskusji dopiero przy odpowiednim rozwoju techniki mogło zostać zrealizowane.

Przez wiele lat rynek wyrobów medycznych jednorazowego użytku produkowanych z tanich tworzyw sztucznych stymulował rozwój chemii radiacyjnej polimerów, a w zasadzie postęp w technologii radiacyjnej w ogóle. Powstawały przemysłowe instalacje wyjaławiania, wyposażone w źródła promieniowania gamma i akceleratory elektronów. Obecnie coraz częściej wykorzystuje się dla tych celów promieniowanie rentgenowskie i synchrotronowe. Sterylizacja radiacyjna zaczęła skutecznie konkurować z chemicznymi metodami wyjaławiania stosującymi toksyczne, kancerogenne i wybuchowy tlenek etylenu.

Wracając do przytoczonej na wstępie publikacji Skłodowskiej-Curie, warto raz jeszcze zauważyć, że prezentowane tam krzywe inaktywacji uczona uzyskała w wyniku eksperymentalnych badań. Wykorzystując współczesną wiedzę zdobytą przez wiele lat rozwoju chemii radiacyjnej możemy podjąć się analizy tego problemu od teoretycznej strony. Punktem wyjścia jest zrozumienie niehomogeniczności oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Energia promieniowania nie dociera do wszystkich atomów napromieniowanego np. polimeru a przekazywana jest do tzw. gniazd jonizacji oddalonych początkowo jedno od drugiego na kilkadziesiąt tysięcy merów. W procesie sterylizacji musimy więc trafić komórkę patogenu takimi porcjami energii. Łatwo zrozumieć, że trudniej jest radiacyjnie pozbyć się mniejszych obiektów (np. wirusów) i należy w tym celu użyć dużo większych dawek promieniowania. Widać również, że niezbędna do sterylizacji dawka promieniowania zależy od wstępnego skażenia wyrobu.

Przy zastosowaniu podstawowej wiedzy z zakresu współczesnej chemii radiacyjnej w kolejnym wykładzie wyprowadzimy zależność, która dobrze opisuje doświadczalne krzywe inaktywacji otrzymane przez Skłodowską - Curie. Należy jednak pamiętać, że na przełomie XIX i XX w. dokonywano dopiero fundamentalnych odkryć, które radykalnie zmieniły pogląd na budowę atomu. Na poznanie mechanizmów oddziaływania promieniowania na materiały trzeba było poczekać parę lat. Można dodać, że koncepcja gniazd jonizacyjnych w szczególności gniazd wielojonizacyjnych jest nadal przedmiotem dyskusji. Wielu autorów poważnych publikacji nadal pomija w swoich rozważaniach zjawiska zachodzące w wyniku oddziaływania z materią elektronów o dużym *LET*.

Radiacyjne technologie są obecnie intensywnie rozwijane na całym świecie. Powstają nowe kierunki badawcze, zwłaszcza w chemii radiacyjnej polimerów. Nie należy zapominać, że początki tym zaawansowanym technologiom dał skromny artykuł opublikowany przez Marię Skłodowską - Curie.

## Literatura

- M. Curie: *Sur l'etude des courbes de probabilité relatives a location des radon X sur les bacteria*. « Comptes rendus » 1929, 198, s. 102
- W. Głuszewski, Z.P. Zagórski, Q.K. Tran, L. Cortella: *Maria Skłodowska Curie - the precursor of radiation sterilization methods*. „Analytical and Bioanalytical Chemistry” 2011, 400, s. 1577 -1582
- W. Głuszewski, Rzecz o Marii Curie-Skłodowskiej, jej odkryciach i najczęściej popełnianych błędach, 2017, <https://wszystkoconajwazniejsze.pl/wojciech-gluszewski-rzecz-o-marii-curie-sklodowskiej/>
- Wojciech Głuszewski, Czy promieniotwórczość może być zaraźliwa?, Napromieniowany czy promieniotwórczy?, Monografia „Czasopisma towarzystw naukowych”, 2017, 256-262



# ODDZIAŁYWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO NA MATERIE

**Dr inż. Wojciech Gluszewski**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych*

[w.gluszewski@ichtj.waw.pl](mailto:w.gluszewski@ichtj.waw.pl)

## **Wprowadzenie**

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

Promieniowaniem jonizującym określa się wszystkie rodzaje promieniowania, które wywołują oderwanie przynajmniej jednego elektronu od atomu, cząsteczki lub struktury krystalicznej. Promieniowanie jonizujące bezpośrednio to obiekty posiadające ładunek elektryczny (elektrony, pozytony, cząstki  $\alpha$ , protony, jony). Promieniowania jonizujące składające się z obiektów bez ładunku elektrycznego ( $\gamma$ , 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  $^{60}\text{Co}$  jest  $\beta$  promieniotwórczy. Praktyczne znaczenie ma natomiast promieniowanie elektromagnetyczne ( $\gamma$ ) emitowane przez nietrwały produkt jego rozpadu, wzbudzone jądra  $^{60}\text{Ni}^*$ . Sporadycznie stosuje się również  $^{137}\text{Cs}$ , 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  $^{137}\text{Cs}$  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 napromieniowanej 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  $1 \text{ cm}^3$  napromieniowanego materiału.

*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,  $\delta$ , który to termin jest miarą prawdopodobieństwa zaistnienia danego oddziaływania. Jednostką przekroju czynnego jest barn,  $b$ , o wymiarze  $10^{-24} \text{ cm}^2$ .

Wyniki obliczeń masowej zdolności hamowania elektronów dla wody ( $Z$  efektywne  $\sim 7$ ), 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.

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

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

$N_A$ - 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

$\delta$ - 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

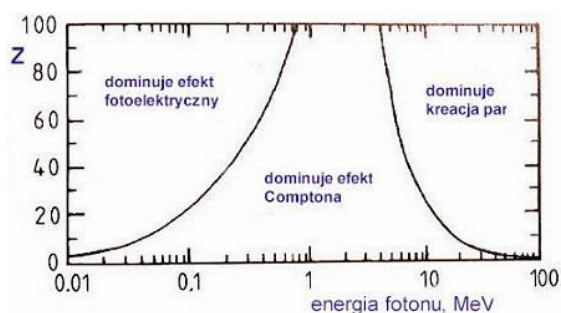
doświadczalnie dla każdego pierwiastka, a jego dokładną wartość można uzyskać ze wzoru:  $I = 16 \times Z^{0.9} \text{ eV}$  dla  $Z > 1$

## Oddziaływanie promieniowania elektromagnetycznego z materią

Oddziaływanie z materią promieniowania elektromagnetycznego, tzn.  $\gamma$  (np. ze źródeł z  $^{60}\text{Co}$ ) 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 energię 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  $\gamma$  (źródło z  $^{60}\text{Co}$ ) 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

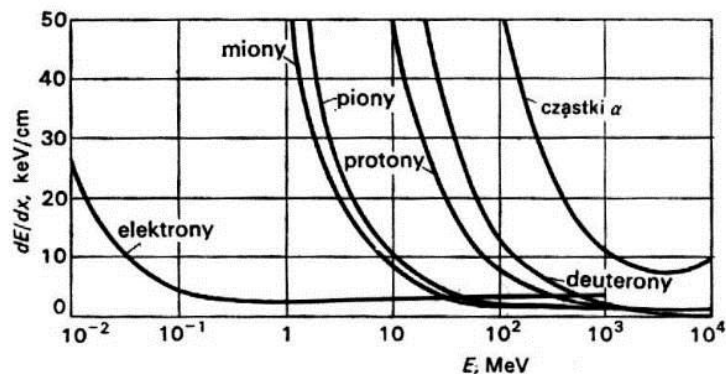
Teoretycznie przy bardzo wysokiej energii promieniowania elektronowego możliwe jest wzbudzenie radionuklidów w napromieniowywanym materiale. Odpowiedzialne są za to reakcje fotojądrowe zachodzące z udziałem promieniowania elektromagnetycznego powstającego w efekcie hamowania elektronów. Ograniczenie 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	
$^{65}\text{Cu} (\gamma, n) ^{64}\text{Cu}$	10,2 MeV	12 godzin	$\beta^+$ (61%), $\beta^-$ (39%)
$^{63}\text{Cu} (\gamma, n) ^{62}\text{Cu}$	10,9 MeV	10 minut	$\beta^+$
$^{64}\text{Zn} (\gamma, n) ^{63}\text{Zn}$	13,8 MeV	9 minut	$\beta^+$
$^{16}\text{O} (\gamma, n) ^{15}\text{O}$	16,3 MeV	2,1 minuty	$\beta^+$
$^{12}\text{C} (\gamma, n) ^{11}\text{C}$	18,7 MeV	21 minut	$\beta^+$



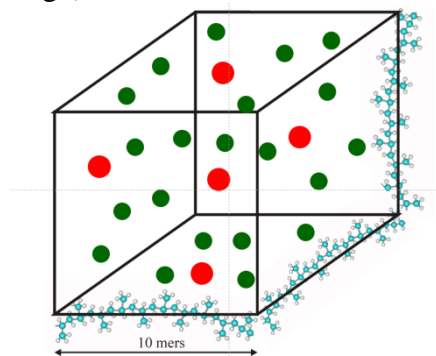
### Statystyczny charakter radiolizy

Punktem wyjścia w chemii radiacyjnej jest zrozumienie niehomogeniczności oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Elektrony przyspieszone 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 małowcząsteczkowych, w drugim do oderwania najczęściej wodoru, po ewentualnym przemieszczeniu pierwotnego efektu (dziury lub stanu wzbudzonego).



Symbolicznie zaznaczona 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  $P_1$  obliczymy, jako stosunek sumy objętości gniazd jonizacyjnych o odpowiednio dużej energii do całkowitej objętości zawierającej bakterie. 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:

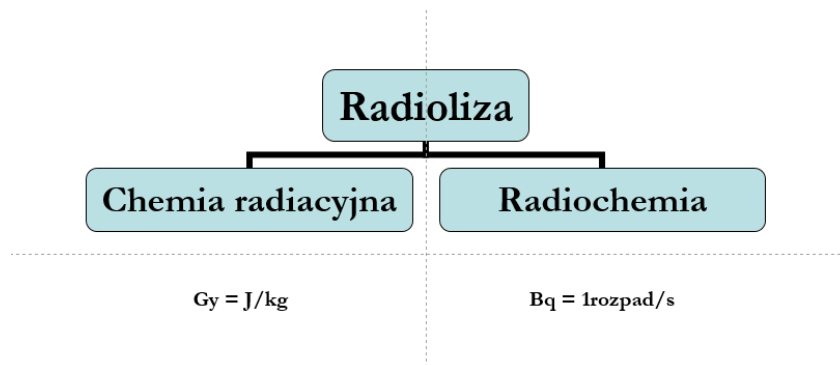
$$N = N_0 e^{(-kD)}$$

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

### **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 indukowanego 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 probabilitte 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 precusor of radiation sterilization methods. „Analitical and Bioanalitical Chemistry” 2011, 400, s. 1577.
- # W. Głuszewski, Niewidzialne ale pracowite, Packaging Polska, 2015, 5, 24
- # W. Głuszewski, Unikatowe cechy radiacyjnej konserwacji dużych zbiorów obiektów o znaczeniu historycznym, Postępy Techniki Jądrowej, 2015, 58, 1, 19-23
- # W. Głuszewski, Kompozyty polimerowe, Czy można zastąpić ołów w ochronie radiologicznej?, 2015, 58, 4,
- # Z. Zimek, W. Głuszewski, Bezpieczeństwo przemysłowych instalacji radiacyjnych, Biuletyn Bezpieczeństwo Jądrowe i Ochrona Radiologiczna, 4 (102) 2015, 39 -44

# BIOLOGICZNE DZIAŁANIE I RYZYKO PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

Dr Kamil Brzoška

Zakład Naukowy - Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej

[k.brzoska@ichtj.waw.pl](mailto:k.brzoska@ichtj.waw.pl)

Organizmem nazywamy istotę żywą cechującą się procesami życiowymi (np. przemiana materii) i stanowiącą odrębną, samodzielną strukturę zdolną do namnażania. Komórka jest najmniejszą strukturalną i funkcjonalną jednostką organizmu zdolną do przeprowadzania wszystkich podstawowych procesów życiowych. Komórkę stanowi przestrzeń ograniczona błoną komórkową, wewnątrz której znajduje się cytoplazma oraz szereg organelli pełniących rozmaite funkcje. Najważniejszymi makromolekułami budującymi komórkę są kwasy nukleinowe (DNA i RNA) oraz białka. Promieniowanie jonizujące uszkadza wszystkie organelle i cząsteczki w podobny sposób, jednak to uszkodzenia DNA są najbardziej niebezpieczne. Świadczą o tym wyniki doświadczeń pokazujących, że napromienianie samej cytoplazmy nie powoduje poważnych uszkodzeń i nie prowadzi do śmierci komórki. Z kolei wbudowanie radioizotopów do DNA lub uszkodzenia chromosomów powodują śmierć komórki. Dzieje się tak dlatego, że DNA występuje w komórce na ogół w niewielkiej liczbie kopii i jeśli wszystkie kopie ulegną uszkodzeniu to odtworzenie utraconej informacji genetycznej nie jest możliwe. Białka i RNA występują w komórce w wielu kopiach i w razie potrzeby mogą być zsintetyzowane od nowa na podstawie informacji zawartej w DNA.

Promieniowanie jonizujące uszkadza DNA na drodze bezpośredniej i pośredniej. Działanie bezpośrednie polega na depozycji energii promieniowania bezpośrednio w makrocząsteczce biologicznej. Działanie pośrednie wynika z absorpcji energii promieniowania przez ośrodek otaczający makrocząsteczkę biologiczną (który to ośrodek w komórce składa się głównie z wody), co prowadzi do powstania produktów pośrednich mogących w dalszej kolejności uszkadzać DNA (wolne rodniki powstające na drodze radiolizy wody np. rodnik hydroksylowy). W przypadku promieniowania X,  $\beta$  i  $\gamma$  tylko ok. 25% uszkodzeń DNA jest spowodowana działaniem bezpośrednim promieniowania a ok. 75% uszkodzeń jest spowodowana działaniem pośrednim.

Poważne uszkodzenia DNA wywołują śmierć komórki na drodze apoptozy bądź nekrozy. Apoptoza jest procesem aktywnej śmierci, wymagającym nakładów energii. W trakcie tego procesu dochodzi do aktywacji określonych genów. Komórka kurczy się, dochodzi do kondensacji i fragmentacji chromatyny oraz cytoplazmy. Powstają tzw. ciała apoptotyczne zawierające resztki cytoplazmy, organelle komórkowe oraz fragmenty chromatyny. Ciała apoptotyczne fagocytowane są przez komórki żerne i nie wywołują rozwoju stanu zapalnego. W odróżnieniu od apoptozy, nekroza jest biernym procesem degeneracyjnym. W komórce dochodzi do zniesienia aktywnego transportu jonów przez błonę na skutek czego z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do cytoplazmy komórki przedostaje się coraz więcej cząsteczek wody, komórka pęcznieje a następnie pęka i cała jej zawartość wylewa się w sposób niekontrolowany do przestrzeni zewnątrzkomórkowej co wywołuje rozwój reakcji zapalnej.

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. 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 uszkodzanie DNA przez promieniowanie.

Kiedy pierwsza linia obrony opisana powyżej nie zadziała i dojdzie do uszkodzenia DNA, komórka nie pozostaje bezradna. Istnieją systemy naprawy pozwalające naprawić zarówno uszkodzenia i modyfikacje zasad azotowych, uszkodzenia nukleotydów, pęknięcia pojedynczonicowe, jak również pęknięcia podwójnonicowe. W komórkach eukariotycznych opisane zostały następujące systemy naprawy DNA:

- naprawa z wycięciem zasady (BER - base excision repair),
- naprawa z wycięciem nukleotydu (NER - nucleotide excision repair),
- naprawa źle sparowanych zasad (MMR - mismatch repair),
- naprawa rekombinacyjna przy użyciu homologicznych odcinków DNA jako matrycy (HRR - homologous recombination repair),
- niehomologiczne łączenie wolnych końców DNA (NHEJ - non homologous end joining).

Jeśli systemy naprawy DNA zadziałają prawidłowo i uszkodzenie zostanie naprawione to komórka wraca do stanu pierwotnego. Jeśli z jakichś powodów uszkodzenia nie mogą być naprawione (jest ich zbyt dużo lub systemy naprawy DNA są niesprawne) komórka umiera na drodze apoptozy lub nekrozy jak opisano powyżej. Jeśli systemy naprawy DNA pomylą się i w trakcie naprawy do cząsteczki DNA zostanie wprowadzona mutacja, możliwe są dwie sytuacje: (1) komórka może wejść na drogę apoptozy lub nekrozy, lub (2) komórka z błędnie naprawionym DNA może przeżyć ale mutacja spowodowana błędną naprawą może skutkować zmianą fenotypu komórki. W przypadku organizmów wielokomórkowych sytuacja w której zmutowana komórka przeżywa jest bardzo niebezpieczna, gdyż może oznaczać początek procesu nowotworzenia, który jest jednym z tzw. stochastycznych efektów działania promieniowania na organizm.

Śmierć jednej lub kilku komórek zazwyczaj nie ma większego znaczenia z punktu widzenia danej tkanki czy całego organizmu. Jeżeli jednak w komórce zajdą zmiany genetyczne prowadzące do nabycia przez nią nowych cech, takich jak zdolność do nieograniczonej liczby podziałów, skutki dla całego organizmu lub przyszłych pokoleń mogą być bardzo istotne (nowotwory, zmiany dziedziczne). Takie skutki działania promieniowania nazywamy stochastycznymi. Nawet dla bardzo niskich dawek promieniowania istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia skutku stochastycznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia skutków stochastycznych rośnie wraz ze wzrostem dawki promieniowania, ale ostrość skutku pozostaje taka sama (nowotwór albo się rozwinie, albo nie).

Wraz ze wzrostem dawki promieniowania liczba zabitych komórek rośnie i chociaż początkowo nie obserwuje się żadnych zmian, powyżej pewnego progu zmiany w tkankach wywołane przez promieniowanie mogą być wykryte metodami klinicznymi. Powyżej tego progu, nasilenie skutków działania promieniowania stale rośnie, aż do całkowitego zniszczenia tkanki lub organizmu. Takie skutki działania promieniowania nazywamy skutkami deterministycznymi. Skutki deterministyczne występują dużo szybciej niż skutki stochastyczne, często są obserwowane już kilka minut po napromienieniu. W przypadku skutków deterministycznych istnieje dawka progowa poniżej której działanie promieniowania jest równoważone przez odnowę komórek i jest niewidoczne klinicznie. Powyżej tego progu nasilenie objawów (odpowiedź tkanki/organizmu) rośnie wraz z dawką promieniowania. Czas do wystąpienia efektów deterministycznych wynosi od kilku godzin do kilku miesięcy i zależy od wrażliwości tkanki napromienionej. Skutki deterministyczne są związane z wystąpieniem ostrej choroby popromiennej (ang. Acute Radiation Syndrome, ARS), której natężenie zależy od dawki promieniowania. Opisy przebiegu ARS u ludzi napromienionych różnymi dawkami promieniowania pozwoliły na wyodrębnienie kilku postaci choroby i różnego nasilenia jej objawów:

- postać subkliniczna występuje przy dawce 0,5-2 Gy i jest związana ze spadkiem liczby limfocytów we krwi obwodowej, śmiertelność 0%;
- postać hematologiczna występuje przy dawce 2-4 Gy i jest związana z uszkodzeniem szpiku kostnego, śmiertelność 25%;
- postać jelitowa występuje przy dawce 4-8 Gy i jest związana z uszkodzeniem nabłonka przewodu pokarmowego, śmiertelność 50-100%;
- postać mózgową występuje przy dawce 8-50 Gy i jest związana z uszkodzeniem układu nerwowego, śmiertelność 100%;
- postać enzymatyczna występuje przy dawce powyżej 50 Gy i jest związana z zablokowaniem aktywności enzymatycznej białek, śmiertelność 100%.

Oba rodzaje skutków działania promieniowania muszą być uwzględnione z punktu widzenia ochrony radiologicznej, a jej głównym zadaniem powinno być ograniczenie nasilenia skutków deterministycznych i zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia skutków stochastycznych.

Mikroorganizmy są dużo bardziej promieniooporne od organizmów wyższych. Wynika to prawdopodobnie ze sprawnych mechanizmów naprawy DNA, prostszej niż u wyższych organizmów organizacji genomu, a także z obecności wielu kopii materiału genetycznego w jednej komórce. Za miarę promieniooporności mikroorganizmów przyjmujemy współczynnik  $D_{10}$ , który pokazuje jaką dawkę promieniowania powoduje 10-krotne zredukowanie liczby mikroorganizmów lub mówiąc inaczej jaką dawkę spowoduje śmierć 90% mikroorganizmów. Najbardziej promieniowrażliwymi mikroorganizmami są grzyby pleśniowe ( $D_{10} = 30-500$  Gy). Bardziej promieniooporne są bakterie w stanie wegetatywnym ( $D_{10} = 1000-2000$  Gy) oraz bakterie w stanie przetrwalnikowym ( $D_{10} = 3000-7000$  Gy). Najbardziej promieniooporną grupą są wirusy w przypadku których  $D_{10} = 5000-9000$  Gy. Wirusy to cząsteczki organiczne nie mające struktury komórkowej, zbudowane z białek i kwasów nukleinowych (nukleoproteidy). Zawierają materiał genetyczny w postaci DNA lub RNA. Nie są zdolne do podziałów poza komórką i zazwyczaj nie posiadają enzymów (a zatem nie wykazują metabolizmu). Promieniowanie inaktywuje wirusy poprzez uszkodzenie ich materiału genetycznego. Podsumowanie informacji dotyczących promieniowrażliwości różnych organizmów zamieszczono w Tabeli 1.

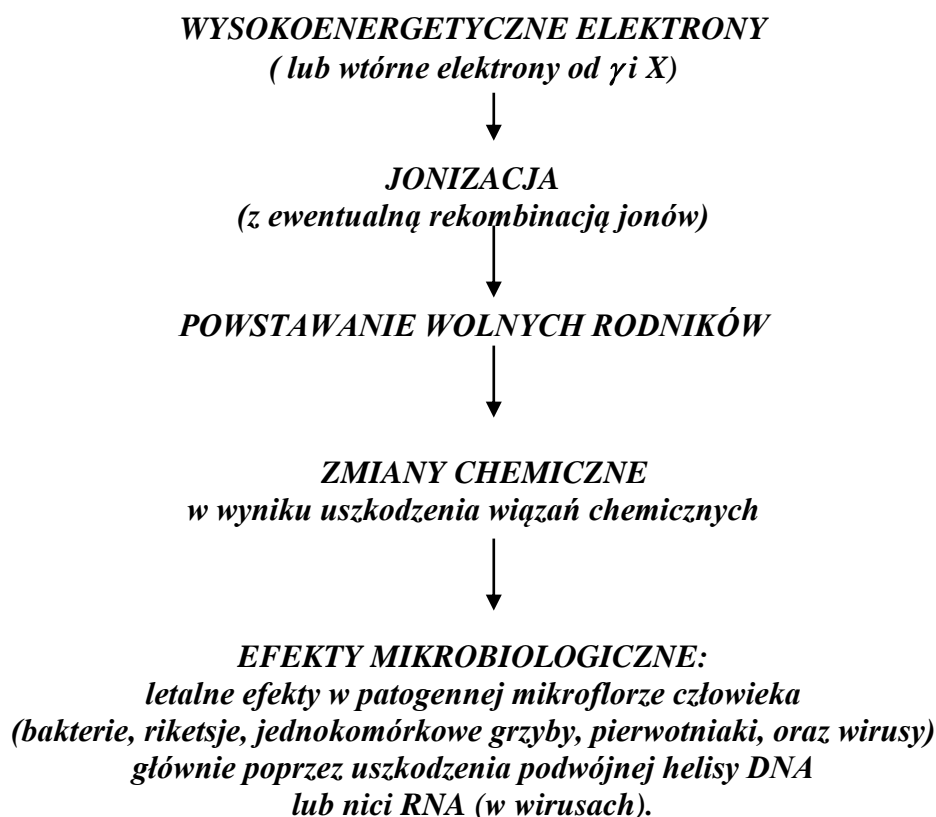
Osobną grupą czynników infekcyjnych są priony. Są to białkowe cząsteczki zakaźne, które nie zawierają kwasów nukleinowych. Priony nie są organizmami żywymi. Są niepoprawnie sfałdowanymi białkami,



które mogą się namnażać poprzez indukowanie zmian struktury innych cząsteczek białka. Kiedy prion dostaje się do zdrowego organizmu działa jak matryca powodująca niepoprawne fałdowanie innych cząsteczek. Agregaty białek prionowych są bardzo stabilne i akumulują się w zakażonych tkankach powodując ich uszkodzenie. Priony powodują choroby układu nerwowego zwierząt (gąbczasta encefalopatia bydła popularnie nazywana chorobą szalonych krów oraz kołowaczna kóz i owiec) oraz człowieka (choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba kuru). Priony są odporne na denaturację chemiczną i fizyczną jednak promieniowanie może w pewnym stopniu modyfikować strukturę prionów i w ten sposób zmniejszać ich potencjał infekcyjny.

Dawka jaką zgodnie z prawem może otrzymać rocznie mieszkaniec Polski ze źródeł sztucznych, innych niż medyczne	0,001 Gy
Dawka jaką otrzymuje rocznie mieszkaniec Polski	0,0036 Gy
LD <sub>50/30</sub> dla człowieka	4-5 Gy
LD <sub>50/30</sub> dla bakterii <i>Deinococcus radiodurans</i>	12 000 Gy
D <sub>10</sub> dla pleśni	30-500 Gy
D <sub>10</sub> dla bakterii w formie wegetatywnej	1 000-2 000 Gy
D <sub>10</sub> dla bakterii w formie przetrwalnikowej	3 000-7 000 Gy
D <sub>10</sub> dla wirusów	5 000-9 000 Gy
Standardowa dawka przy sterylizacji radiacyjnej	25 000 Gy

**Tabela 1.** Promieniowrażliwość różnych organizmów oraz wielkość dawek mających znaczenie w ochronie radiologicznej. LD<sub>50/30</sub> - dawka przy której w ciągu 30 dni umrze 50% osobników. D<sub>10</sub> - współczynnik, który pokazuje przy jakiej dawce liczba mikroorganizmów zostanie zredukowana 10-krotnie.



# STERYLIZACJA RADIACYJNA NA TLE INNYCH METOD WYJAŁAWIANIA

**Dr inż. Andrzej Rafalski**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnej  
Stacja Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów  
[a.rafalski@ichtj.waw.pl](mailto:a.rafalski@ichtj.waw.pl)*

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.

Spśród 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<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (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:

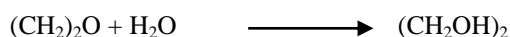
**Opakowanie:** aby umożliwić dostęp tlenu etylenu do wnętrza opakowania ze sterylizowanym wyrobem, konieczne jest przygotowanie opakowania półprzepuszczalnego – mogącego przepuszczać gaz, a zatrzymywać bakterie.

**Czas sterylizacji:** dyfuzja tlenu etylenu do opakowania, a następnie jego odwyfundowanie 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.

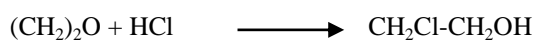
**Toksyczne produkty reakcji:** tlenek etylenu reaguje z wieloma związkami chemicznymi, z których najważniejsze to:

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 wydyfundować 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  $\gamma$  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. 20 minut.

**Przestrzeń zamknięta:** nie stanowi 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.

# MIKROBIOLOGICZNE ASPEKTY W PROCESIE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

Elżbieta Uler

Technochemia

[biuro@technochemia.com.pl](mailto:biuro@technochemia.com.pl)

## **PROGRAM :**

1. Wymagania- Terminologia

2. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne produktów przeznaczonych do sterylizacji i mikrobiologicznej dekontaminacji ( źródła zanieczyszczenia, podstawy mikrobiologii drobnoustrojów, chorobotwórczość mikroorganizmów, program higieny oznaczanie zanieczyszczenia mikrobiologicznego - bioburden )

3. Badanie sterility produktów wyjąławianych w procesie sterylizacji radiacyjnej.

•EN ISO 11137-1:2015 -*Sterylicacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia. Promieniowanie jonizujące- Część 1:Wymagania dotyczace opracowywania, walidacji i rutynowej kontroli procesu sterylizacji wyrobów medycznych .*

•EN ISO 11137-2:2015 - *Sterylicacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia . Promieniowanie jonizujące . Część 2: Wyznaczanie dawki sterylizacyjnej.*

•EN ISO 11137-3:2007- *Sterylicacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia . Promieniowanie jonizujące . Część 3: Wytyczne dotyczace aspektów dozymetrycznych.*

•EN 556-1:2001/AC:2006 -*Sterylicacja wyrobów medycznych, Wymagania dotyczace wyrobów medycznych określonych jako STERYLNE, Część 1: Wymagania dotyczace finalnie sterylizowanych wyrobów medycznych.*

•EN 11737-1:2006/AC:2009- *Sterylicacja 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 -*Sterylicacja wyrobów medycznych - Metody mikrobiologiczne -- Część 2: Badania sterility wykonywane podczas określania, walidacji i utrzymywania skuteczności procesu sterylizacji.*

•EN ISO 11138-1- *Sterylicacja produktów stosowanych w ochronie zdrowia -- Wskaźniki biologiczne - - Część 1: Wymagania ogólne*

•*Europen Pharmacopoeia – edition 9*

## **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 – jałowy-** wolny od zdolnych do życia drobnoustrojów, definiowany poziomem zapewnienia jałowości – w/g standardu EN 556-1 równym  $10^{-6}$

•**Sterylicacja** – 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 Sterility 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.

**Wskaźniki biologiczne**- to systemy badawcze zawierające zdolne do życia wybrane drobnoustroje (zwykle są to spory bakterii umieszczone na odpowiednim obojętnym nośniku), które dają zdefiniowaną zmianę do potwierdzenia wymaganej skuteczności określonego procesu sterylizacji •przeznaczone do opracowywania i walidacji procesu sterylizacji oraz oceny skuteczności rutynowych procesów sterylizacji •opisane nazwą gatunku bakterii, (włącznie z numerem kolekcji kultur typowych), populacją- logarytm liczby żywych spor wyrażony z dokładnością do pierwszego miejsca po przecinku postaci wykładniczej) i wartością - D (parametr sterylizacji, czas trwania lub zaabsorbowana dawka, wymagane do 90 % redukcji populacji drobnoustrojów. Wartość ta odnosi się do ściśle zdefiniowanych warunków doświadczalnych).

**Biologiczne wskaźniki dla sterylizacji promieniowaniem jonizującym** – zaleca się spor drobnoustroju *Bacillus pumilus* (np: ATCC 27142, NCTC 10327, NCIMB 10692 lub CIP 77.25) lub innych szczepów drobnoustrojów o wykazanej równowaznej lub większej wydajności. Wartość – D bioindykatorów powinna być taka, że drobnoustroje będą przeżywały w tzw. zredukowanym cyklu sterylizacji, ale żaden nie przetrwa ekspozycji (dowodem jest brak wzrostu drobnoustrojów) na działanie dawki 25kGy.

## **2. ZANIECZYSZCZENIE MIKROBIOLOGICZNE PRODUKTÓW PRZEZNACZONYCH DO STERYLIZACJI I DEKONTAMINACJI RADIACYJNEJ**

### **2.1 Źródła zanieczyszczeń mikrobiologicznych**

Główne przyczyny zanieczyszczenia mikrobiologicznego :

- surowce i materiały wyjściowe do produkcji;
- media (woda, gazy);
- środowisko wytwarzania;
- higiena procesu:
  - higiena pomieszczeń
  - higiena urządzeń
  - higiena materiałów wyjściowych
  - higiena materiałów opakowaniowych
  - higiena personelu:
    - higiena na stanowisku pracy
    - higiena osobista
- brak systemu mikrobiologicznej kontroli jakości;

### **2.2 Podstawy mikrobiologii drobnoustrojów**

Mikrobiologia - nauka o budowie i czynnościach organizmów żywych zwanych mikroorganizmami lub drobnoustrojami;

# z języka greckiego : Mikros – mały, Bios – życie ; Logos- nauka

■ Ilość drobnoustrojów:

w 1 g gleby -  $5 \times 10^9$  do  $5 \times 10^9$

w 1 ml zsiadłego mleka  $10^9$

w 1 g żółtego sera  $5 \times 10^8$

■ Szybkość namnażania :

bakterie – 15-20 sekund

Pleśnie i grzyby - do kilku dni

■ Na rozwój drobnoustrojów wpływają :

- temperatura - ilość wilgoci - zawartość tlenu - pH

■ Podział ze względu na wymagania odnośnie zawartości tlenu:

**Bakterie tlenowe:** do ich wzrostu musi być zapewniona normalna zawartość tlenu (np.: *Pseudomonas*);

**Względne beztlenowce** – mogą rosnąć zarówno w warunkach tlenowych jak i beztlenowych ( np.: *Staphylococcus aureus* );

**Beztlenowce** – mają umiarkowaną lub niską tolerancję na tlen;

Mikroaerofile- najkorzystniej rozwijają się przy zmniejszonym dostępie tlenu i zwiększonej zawartości dwutlenku węgla;

**W niekorzystnych warunkach drobnoustroje tworzą formy przetrwalnikowe**

Formy przetrwalnikowe są bardzo odporne na niekorzystne warunki środowiska ( w tym np.: środki dezynfekcyjne

■ Flora fizjologiczna organizmu to drobnoustroje, które :

# bytują w sposób stały lub okresowy w organizmie danego



człowieka ;

- # nie wywołują u niego objawów choroby;
- # utrzymują się ilościowo i jakościowo w stanie biologicznej równowagi;

■ Ilość bakterii w organizmie

skóra głowy około 1 mln / cm<sup>2</sup>człowieka:

ręce 100-1000/cm<sup>2</sup>

czoło 10 000- 100 000/cm

pachy około 1- 10 mln/cm<sup>2</sup>

wydzielina z nosa około 10 mln /g

ślina około 100 mln/g

kał ponad 100 mln/g

- Bakterie i wirusy nie przemieszczają się same ,
- Cząsteczki stałe w środowisku wytwarzania są nośnikami dla bakterii (cząsteczki żywe);
- Bakterie z zanieczyszczonej odzieży ochronnej personelu są przez strumień powietrza i turbulencje roznoszone w środowisku wytwarzania- kontaminacja cząsteczkowa ,

- Niewłaściwe zachowanie się personelu w pomieszczeniach strefy czystej- zbyt gwałtowne poruszanie się - emisja cząstek :

- nie wykonujemy ruchu 100 000 - cząstek - 0,5 µm / minutę

- lekki ruch 500 000 - cząstek - 0,5 µm / minutę

- łagodny ruch 1000 000 - cząstek - 0,5 µm / minutę

- swobodnie chodzimy 5000 000 ( w odzieży ochronnej :100 000  
cząstek 0,5 µm / minutę

- biegamy 7 500 000( w odzieży ochronnej :1000 000)

- szybko biegamy 10 000 000

■ Rodzaje flory fizjologicznej :

# Rodzima ( stali rezydenci) –towarzyszą człowiekowi przez całe życie, pożyteczne, odgrywają ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu;

# Przejściowa ( nietrwala ) przejściowi rezydenci- nie zasiedlają organizmu na stałe , okresowo związani z organizmem danego człowieka np.: flora przenoszona z rąk na przedmioty i odwrotnie;

■ Nosicielstwo

Związek zachodzący pomiędzy drobnoustrojami chorobotwórczymi a organizmem człowieka;

Polega na bytowaniu drobnoustrojów - bez objawów chorobowych – w miejscach, gdzie mogą być one wykrywane i skąd mogą się rozprzestrzeniać na inne osoby lub do otoczenia ,gdzie mogą być przyczyna samozakażeń

### **2.3. Chorobotwórczość mikroorganizmów**

◆ Chorobotwórczość- potencjalna możliwość wywołania choroby

◆Zjadliwość –miara chorobotwórczości bakterii

◆Zakażenie - jeden z etapów wywołania choroby .Aby doszło do zakażenia musi mieć miejsce wnikięcie drobnoustroju do organizmu :

- układ oddechowy; - układ pokarmowy; - układ płciowy;- prze skórę lub błony śluzowe ;- poprzez krew ;-droga wertykalna: matka – dziecko

◆ Toksyny bakteryjne :

Substancje wydzielane przez bakterie , zwykle białkowe , które łącząc się z receptorami doprowadzają do uszkodzenia komórki ludzkiej lub zaburzenia jej funkcji

▪ hemotoksyny – niszczą krwinki czerwone,

▪neurotoksyny- atakują układ nerwowy,

▪enterotoksyny –powodują zatrucia pokarmowe,

◆ Chorobotwórczość grzybów

▪ zakażenia grzybowe:

- mykotoksyny – toksyczne metabolity wtórne grzybów

- alergie grzybowe

◆Bakterie najczęściej występują w koloniach , które mają różne kształty:

ziarniaki, laseczki, pałeczki itd.....

◆Niektóre gatunki bakterii chorobotwórczych

► Gronkowce: np.: Staphylococcus aureus – gronkowiec

złocisty - ropne zakażenie skóry, infekcja gardła (anginy) oskrzeli, płuc, zatok skóry (czyraki, alergię, swędzącą skórę ropne zakażenie ran pooperacyjnych, pourazowych, liszajec, jęczmień), zapalenie mieszków włosowych (wypadanie włosów)

- ryzyko zakażenia gronkowcem złocistym wzrasta w przypadku przerwania ciągłości tkanek, współistniejących chorób takich jak: cukrzyca, niedobory odporności ...)

- Nosicielstwo *Staphylococcus aureus* dotyczy najczęściej śluzówki przedsonka jamy nosowej. Może również przejściowo występować na skórze, w gardle oraz w drogach rodnych u kobiet)

- Gronkowce wytwarzają termoodporną enterotoksynę tylko w zakażonym produkcie spożywczym, toksyna gronkowca jest bardzo odporna na działanie wysokiej temperatury, nie niszczy jej gotowanie nawet przez 30 minut, a enterotoksyna gronkowca złocistego może nawet przetrwać podczas pieczenia produktu uprzednio zakażonego,

- Optymalna temperatura do rozwoju gronkowca wynosi 37 °C

- zatrucia gronkowcem mają bardzo krótki okres inkubacji – średnio 2 godz.

Charakterystyczne objawy zatrucia to: wymioty, biegunka, spadek ciśnienia krwi, zapaść, a nawet śmierć;

► ***Pseudomonas aeruginosa*** - pałeczka ropy błękitnej

- zapalenie dróg moczowych, oddechowych, wsierdzia, opon mózgowo-rdzeniowych, rogówki i gałki ocznej)

► **Rodzina Enterobacteriaceae**

***Salmonella*** (ostre zatrucia pokarmowe, dur brzuszny)

***Escherichia coli*** - (pałeczki okrężnicy) – należą do normalnej mikroflory

człowieka, dopóki zasiedlają wnętrze jelita grubego, nie stanowią zagrożenia

dla organizmu, jej obecność ułatwia trawienie białek oraz wytwarzanie witaminy K,

- Do schorzeń wywołanych przez *E. coli* należą: zapalenie pęcherzyka żółciowego, zakażenia przewodu pokarmowego, biegunki, zapalenie przydatków, ropnie, zakażenia układu moczowego (problem niektórych kobiet - bakteria została przeniesiona do ujścia cewki moczowej i *E. coli* rozprzestrzeniła się wówczas na dalsze elementy: może zająć moczowody i co najgorsze nerki – infekcja nerek !!

## **2.4 Program Higieny**

Wytwórca wyrobów medycznych/ produktów leczniczych jest zobowiązany do posiadania Programu Higieny /Programu Sanitarnego /, który obejmuje:

- Higienę personelu; ■ Higienę pomieszczeń; ■ Higienę urządzeń i wyposażenia; ■ Higienę materiałów

## **2.5 Oznaczenie zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktów przeznaczonych do sterylizacji lub mikrobiologicznej dekontaminacji radiacyjnej -według wymagań PN-EN ISO 11737-1:2007 / AC:2009.**

### **2.5.1 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. 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, czyli: zanieczyszczenie mikrobiologiczne SIP powinno być takie, by badania sterylności przeprowadzone indywidualnie na 20 nienapromieniowanych jednostkach SIP dały nie mniej niż 17 wyników potwierdzających wykrywalny wzrost drobnoustrojów (tzw. kryterium 85% wyników dodatnich) i jeżeli nie jest spełnione kryterium 85% wyników dodatnich to należy pobrać większy SIP niż był pierwotnie badany, tak aby to kryterium było spełnione.

**UWAGA:** Jeżeli do badania używamy całą jednostkę produktu (SIP=1,0) to kryterium minimalnej liczby 17 dodatnich wyników badań sterylności na 20 przeprowadzonych badań może nie być spełnione.

### **2.5.2 Wybór metody i charakterystyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego**

◆ Metoda powinna zawierać techniki: usuwania drobnoustrojów (jeżeli są stosowne), 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 w Załączniku nr3 normy

PN-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 w oparciu o sekwencje genetyczne pozwolą wskazać rodzinę, rodzaj a może i gatunek.

### **2.5.3 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.

### **2.5.4 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 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.

### **2.5.5 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.

## **3. Badanie sterylności produktów wyjąławianych w procesie sterylizacji radiacyjnej.**

*Jałowość jest krytycznym parametrem jakości dla bardzo wielu preparatów do stosowania u ludzi iw weterynarii., szczególnie, lecz nie jedynie dla :*

- preparatów, które muszą być jałowe ze względu na ich drogę podania, takich jak np: preparaty pozajelitowe, preparaty do oczu, do inhalacji ....

- preparatów/ wyrobów medycznych stosowanych na poważnie uszkodzoną skórę

### **3.1 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.

### **3.2 Metody badania jałowości**

Badanie jałowości w klasycznej analizie mikrobiologicznej jest zaliczane do tzw. badań jakościowych obecności lub braku drobnoustrojów. Ten typ badania polega na określeniu zmętnienia lub innych zmian związanych ze wzrostem drobnoustrojów w podłożu hodowlanym, jako dowodu obecności zdolnych do życia drobnoustrojów w próbce badanej.

Badanie jałowości wykonuje się w warunkach aseptycznych (boks, LAF z laminarnym przepływem powietrza lub izolator) i w kontrolowanym środowisku (EN ISO 14644-1 i EN ISO 14644-2). 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 (bezpośredniego posiewu) . Jest zalecaną metodą do wykonywania badania sterylności i należy ją stosować wówczas, gdy produkt nie wykazuje działania hamującego wzrost drobnoustrojów.

◆ 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.

### **3.3 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 podłoża 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 bulion z hydrolizatem sojowo-kazeinowym, 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 Pharmacopoeia 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).

◆ walidacja testu jałowości powinna zostać wykonana z zastosowaniem tzw. Drobnoustrojów Testowych zdefiniowanych w European Pharmacopoeia 9 : *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sporogenes*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*

### **3.4 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 wymagania badania jałowości lub też badanie może być niewiarygodne z przyczyn niezależnych od badanego produktu:

- ▶ 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.

**UWAGA:** Jeżeli badany produkt powoduje zmętnienie podłoża uniemożliwiając jednoznaczną interpretację wyników badania, to po upływie 14-dniowej inkubacji przenieść porcję podłoża (po 1 ml) do nowych pojemników z takim samym podłożem i kontynuować inkubację jednych i drugich przez okres co najmniej 4-rech dodatkowych dni.

▶ Jeżeli badanie zostanie uznane za niewiarygodne – przeprowadzić ponowne badanie używając taką samą ilość próbek, jak w badaniu pierwotnym.

▶ Jeżeli w powtórnym badaniu nie stwierdzi się wzrostu drobnoustrojów – badany produkt spełnia wymagania badania jałowości - **produkt ocenia się jako jałowy** ;

▶ Jeżeli w powtórzonym badaniu stwierdzono wzrost drobnoustrojów – **badany produkt ocenia się jako nie jałowy**,

Każdorazowo, w przypadku stwierdzenia niesterylności badanego produktu – wykonać identyfikację drobnoustrojów za pomocą klasycznych metod mikrobiologicznych i chemicznych, w sytuacjach wyjątkowych stosować czułe testy RNA/DNA.

### **3.5. Badania identyfikacyjne**

Biochemiczna i morfologiczna charakterystyka nieznanego drobnoustroju stanowi klasyczne podejście do identyfikacji. W ostatnio opracowywanych metodach identyfikacji korzysta się z rozwoju techniki i automatyzacji, szczególnie w zakresie zbierania, analizy i przechowywania danych.

Tradycyjne techniki biochemiczne wykazują mniejszą dokładność i precyzję niż metody genotypowania. Do precyzyjnej identyfikacji wymagane są hodowle jednorodne. Takie hodowle muszą być świeże i przygotowywane z użyciem odpowiednich podłoży.

Bazy danych są częścią systemów i podlegają pierwotnej walidacji. Metody identyfikacji zależą od stosowania baz danych.

### **3.6 Kryteria akceptacji dla oceny sterylności stosowane w procesie ustalania dawki sterylizacyjnej - według EN ISO 11137-2 :2015**

### **3.7 Metody alternatywne stosowane do kontroli jakości mikrobiologicznej**

W ostatnich latach intensywnie rozwijają się metody alternatywne stosowane do kontroli jakości mikrobiologicznej.

Metody alternatywne stosowane do kontroli jakości mikrobiologicznej dają możliwość uzyskiwania wyników w czasie rzeczywistym lub w czasie prawie rzeczywistym, co umożliwia podjęcie wczesnych działań korygujących. Te nowe metody muszą zostać zwalidowane i przystosowane do rutynowego użycia. Przykładami metod alternatywnych do:

- ♦ określenia obecności lub braku drobnoustrojów - są badania oparte na bioluminescencji lub cytometrii na fazie stałej, detekcji gazu lub autofluorescencji.

- ♦ do określenia liczby drobnoustrojów - są autofluorescencja, cytometria przepływowa, technika sączenia i epifluorescencji bezpośredniej (DEFT- Direct Epifluorescent Filter Technique) oraz cytometria na fazie stałej.

- ♦ więcej informacji w monografii 07/2017:50106- Supplement 9.2

### **3.9 Załączniki- zdjęcia**



# WYZNACZANIE DAWKI STERYLIZACYJNEJ

**Mgr inż. Magdalena Rzepna**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych  
Stacja Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów  
[m.rzepna@ichtj.waw.pl](mailto: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<sup>-6</sup>
- 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<sup>-6</sup>

## **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 = 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 eksperymencie dawki weryfikacyjnej):

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

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

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

5. Ustalenie dawki sterylizacyjnej

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

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

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	-	$\leq 1000$	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

# AKCELERATORY ELEKTRONÓW DLA POTRZEB STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

**Dr inż. Zbigniew Zimek**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych*

[z.zimek@ichtj.waw.pl](mailto: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 przemieszczania 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 (mikrofałe). 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
NIEFA, Rosja	liniowy	5 - 10	moc wiązki do 10 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 10 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.

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  $\mu$ m) 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 równoległe 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 urządzenie tego typu pracujące z wiązką elektronów o mocy 560 kW i energii 7 MeV, przeznaczone dla potrzeb sterylizacji radiacyjnej. 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  $\gamma$  ze źródeł kobaltowych może być wykorzystana w procesie obróbki radiacyjnej materiałów o stosunkowo dużej grubości lub zawierających przedmioty metalowe. Przy dalszym obniżaniu ceny akceleratorów oraz podwyższaniu ich sprawności rozwiązanie tego typu może stanowić ekonomicznie uzasadnioną alternatywę w stosunku do źródeł izotopowych.

#### 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 akceleratorów 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 zamiennie, 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 zamiennie, 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. Szereg innych krajów w tym Chiny i Polska posiada warunki do podjęcia budowy takich urządzeń.

Proces sterylizacji radiacyjnej prowadzony przy wykorzystaniu akceleratorów elektronów wymaga znacznych nakładów inwestycyjnych. Istotna konsekwencja 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 instytucjonalne przeznaczone na ten cel.

**Tabela 2**

Stacja Sterylizacji Radiacyjnej IChTJ

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



# KONTROLA DOZYMETRYCZNA RADIACYJNEJ STERYLIZACJI WYROBÓW MEDYCZNYCH

**Dr inż. Andrzej Rafalski**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnej  
Stacja Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów  
[a.rafalski@ichtj.waw.pl](mailto:a.rafalski@ichtj.waw.pl)*

## 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 wynikał 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  $\gamma$  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 przesuwany się (wolno) pod nią na transporterze. Ilość zaabsorbowanej energii w jednostce masy nazywamy dawką pochłoniętą. Jej jednostką jest grej (Gy) równy 1J/kg.

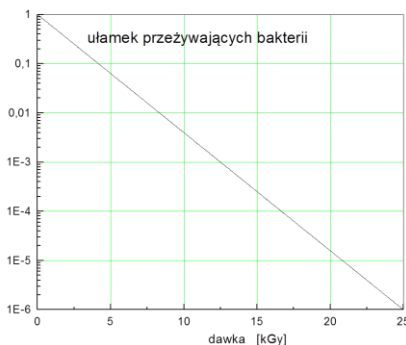
Dawka jest najważniejszym i wystarczającym parametrem kontrolnym w procesie sterylizacji radiacyjnej, analogicznie jak temperatura w procesie tradycyjnej sterylizacji termicznej.

## 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 wyjąłwanie 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.

Drobnoustroj wybrany na podstawie określonych założeń (np. potencjalnego zagrożenia, częstego występowania w materiale poddawanym sterylizacji lub ze względów poznawczych) zostaje namnożony w postaci zawiesiny i naniesiony na podłoże. Dobór podłoża jest równie ważny jak szczepu; ciecze, w których zawieszono 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:

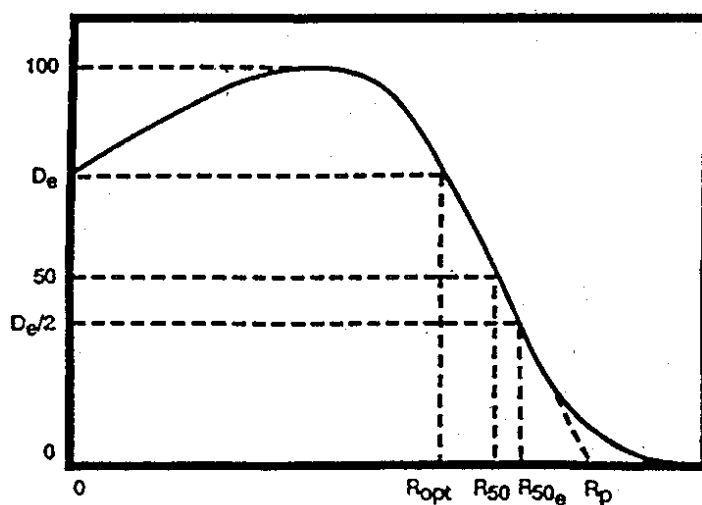
$$\log_{10}N/N_0 = -kD$$

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 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 składników) oraz energii padających elektronów.

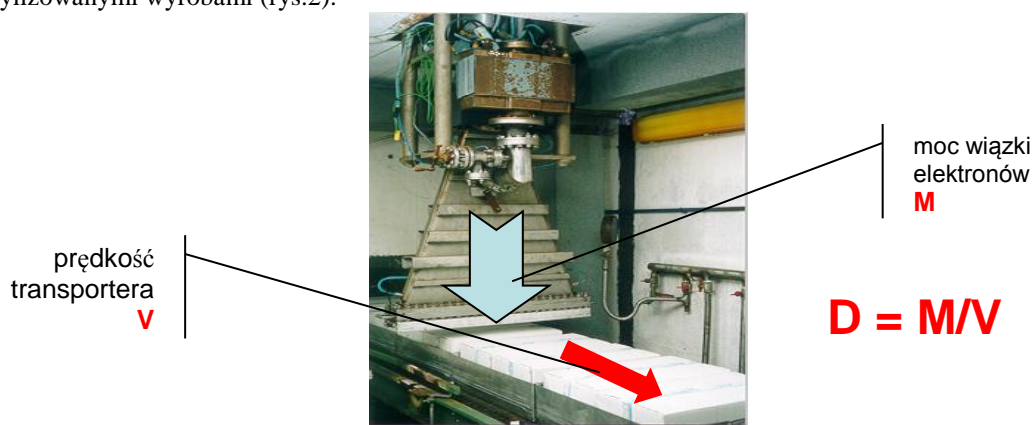


Rys.2. Rozkład dawki głębinowej dla szerokiej wiązki elektronów

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. 10 MeV), możemy napisać:

$$D = K / V$$

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

$$K \approx 1200$$

Ze względu na niestabilność pracy akceleratora wartość tego współczynnik 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 kalorymetrycznym materiale 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 kalorymtryczny nie wymaga jakiegokolwiek kalibracji. Ponadto wskazania kalorymtru (czyli mierzony wzrost temperatury) nie zależą ani od mocy dawki wiązki, ani od energii elektronów.

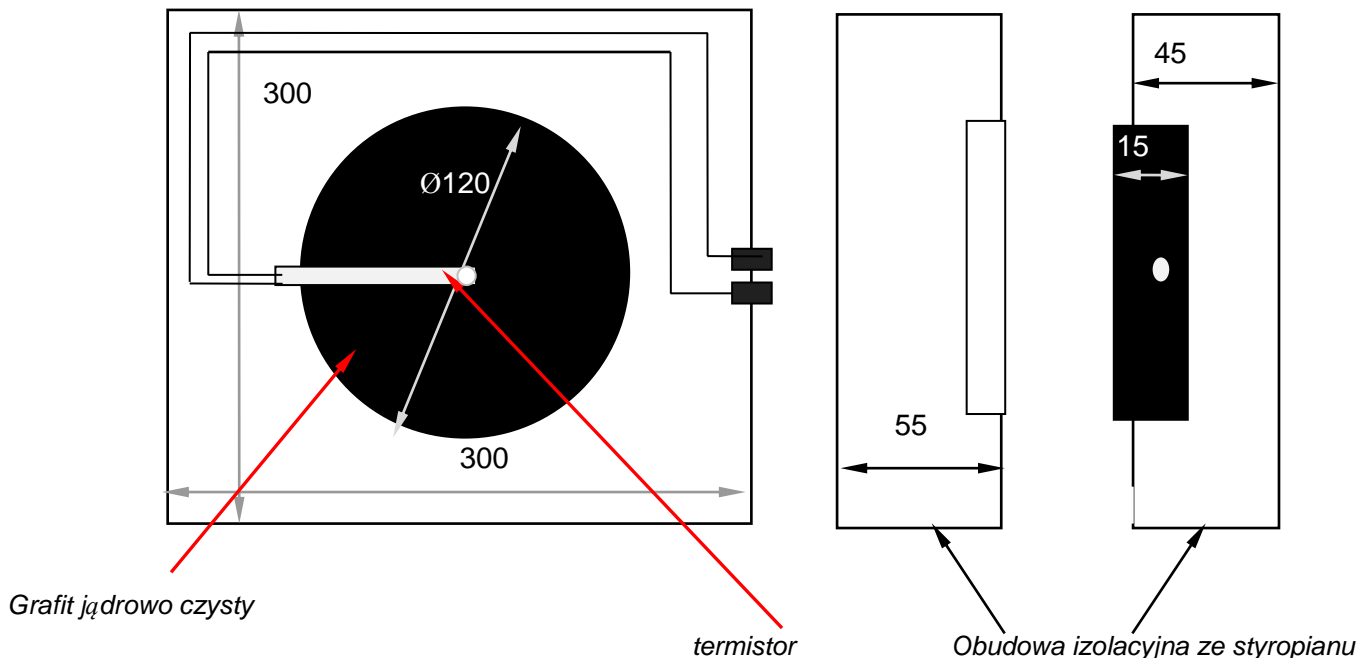
Kalorymetry stosowane w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej przeznaczone są do dwóch celów:

- 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.

Ze zmierzonych oporności termistora przed i po napromienianiu oblicza się odpowiednie temperatury grafitu, a stąd przyrost temperatury.



Rys.4. Schemat kalorymtru grafitowego

Do obliczenia dawki pochłoniętej w czasie sterylizacji wykorzystuje się zależność:

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

gdzie:  $\Delta t$  – różnica temperatur przed i po napromienianiu w stopniach Celsjusza,

$k$  – suma iloczynów mas i ciepła właściwego poszczególnych elementów kalorymtru; dla stosowanych przez nas kalorymtrów  $k$  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 wskaźniki, które w wyniku obróbki radiacyjnej zmieniają 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 przekonującym) 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 spodnie 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.

# WALIDACJA STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

**Dr inż. Radosław A. Wach**

*Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej*

*Politechnika Łódzka*

[wach@mitr.p.lodz.pl](mailto: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 poddany 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 – *Sterylizacja 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 – *Sterylizacja 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 – *Sterylizacja 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 jakiegokolwiek modyfikacje poczynione w urządzeniu do napromieniowania.
- Dla urządzeń do napromieniowania gamma, powinna być zapisana aktywność źródła oraz opis położenia poszczególnych składowych źródeł.
- Dla urządzeń do napromieniowania wiązką elektronów, powinna być określona i zapisana charakterystyka wiązki, tj. energia elektronów, średni prąd wiązki, szerokość przemieszczania i równomierność przemieszczania.

### **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, biodegradacja – 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 częstotliwości 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:

- jest wybrany trzymiesięczny przedział czasowy pomiędzy audytami dawki, lub
- 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:

- przynajmniej w czterech kolejnych audytach dawki sterylizacyjnej przeprowadzonych według wcześniej wybranego przedziału czasowego, nie było wniosków wymagających zwiększenia lub ponownego ustalenia dawki sterylizacyjnej;
- 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

***Prof. dr hab. inż. Piotr Ulański***

*Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej*

*Politechnika Łódzka*

[piotr.ulanski@p.lodz.pl](mailto: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 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 stosowana 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, szczenie 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. Duże nadzieje (m.in. w dziedzinie terapii genowej, radioterapii i leczenia choroby Alzheimera) 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.

Część badań omawianych w referacie była finansowana z projektu IAEA CRP F22064.

## STERYLIZACJA PRZESZCZEPÓW TKANKOWYCH I ICH ZASTOSOWANIE

**Prof. dr hab. Artur Kamiński, dr n med. Grzegorz Gut**

*Zakład Transplantologii i Centralny Bank Tkanek  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
[grzegorz.gut71@gmail.com](mailto:grzegorz.gut71@gmail.com)*

### **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 skutek 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. Ostatnia nowelizacja Ustawy miała miejsce w 2017 roku. Ustawa posiada tekst jednolity.

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  $-70^{\circ}\text{C}$  do  $-150^{\circ}\text{C}$ , liofilizację (odwodnienie w głębokim zamrożeniu) lub przechowywanie w płynach konserwujących w temperaturze  $4^{\circ}\text{C}$ . 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 ściślemu 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 działa obecnie 48 banków tkanek i komórek, w tym: 10 przygotowujących różne rodzaje przeszczepów, 1 bank zastawek serca, 5 banków rogówek oraz 1 bank skóry i komórek naskórka, 1 bank komórek wysp trzustkowych, 2 bank komórek chrząstki, 1 bank tkanki kostnej oraz 27 banków komórek macierzystych krwi.

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 pobrania 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 umożliwiając 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 konieczną 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 następnej 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 CO<sub>2</sub>, 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 CO<sub>2</sub>. 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 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 sprawą 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<sup>-6</sup>, 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 zastrzonych warunkach higieny produkcji, w większości krajów przyjęto dawkę 25 kGy. Sugerując się badaniami materiałów medycznych, wiele banków tkanek przyjęło, że dawka 25 kGy jest dawką wystarczającą 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  $\log_{10}$  dawka promieniowania gamma (D<sub>10</sub>) wynosi 4 kGy lub nawet 5,6 kGy. W przypadku ostrego zakażenia HIV stężenie wirionów w krwi może wynosić 10<sup>3</sup>/ml. Biorąc pod uwagę wymagany poziom jałowości (SAL 10<sup>-6</sup>), stopień skażenia wstępnego (10<sup>3</sup>) oraz wartość dawki D<sub>10</sub> 4 kGy, aby otrzymać redukcję o 9(6+3)log<sub>10</sub> konieczna jest dawka sterylizująca 36 kGy, zaś w przypadku D<sub>10</sub> 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<sup>-6</sup>) 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 dawkę 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 wyłączono 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  $^{60}\text{Co}$  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 niepożądaną, 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.



# MODYFIKACJA MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH POD WPLYWEM PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

**Prof. dr hab. Grażyna Przybytniak**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych*  
[g.przybytniak@ichtj.waw.pl](mailto:g.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 mięknią, 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.

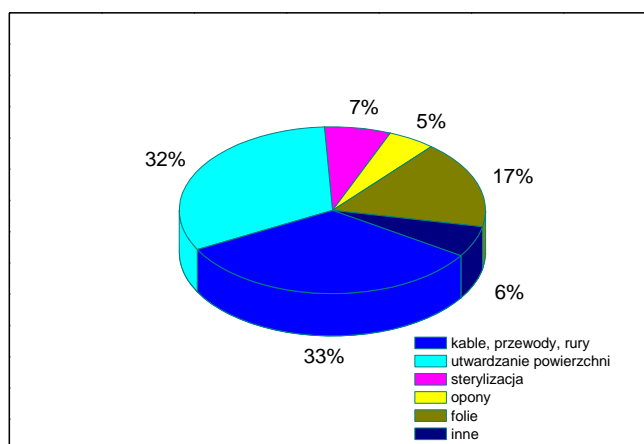
Przewody i kable elektryczne oraz samoregulujące kable grzewcze – usieciowane radiacyjnie izolacje i osłony wykazują lepsze właściwości, a zatem ich grubość może ulec zmniejszeniu. To sprawia, że maleje objętość i ciężar przewodów, co ma istotne znaczenie w przemyśle lotniczym, motoryzacji czy wyrobach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



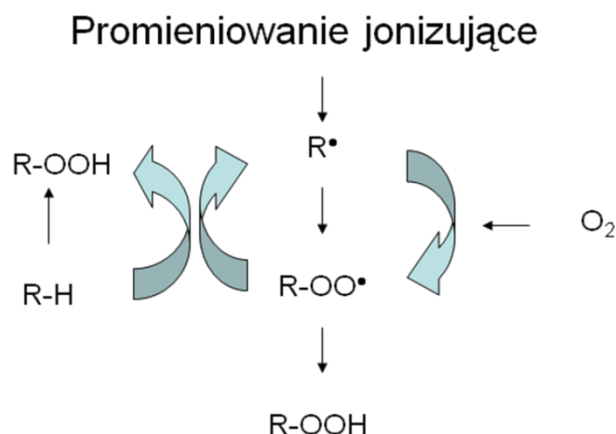
Rys.1 Procentowy udział poszczególnych technologii radiacyjnych stosowanych w świecie.

### 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 zakończeniu 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 pęknięcia 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 pęknięcia 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 nienasyceń, 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
<b>Sterylizacja radiacyjna</b>	<b>10-30 kGy</b>
Obróbka radiacyjna	do 200 kGy

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

# ROLA OPAKOWAŃ W STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

**Dr inż. Ewa Maria Kornacka**  
*Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych*  
*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 kąpeli 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-EN ISO 11607 z roku 2006 mającą status Polskiej Normy, która zastępuje poprzednią 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:

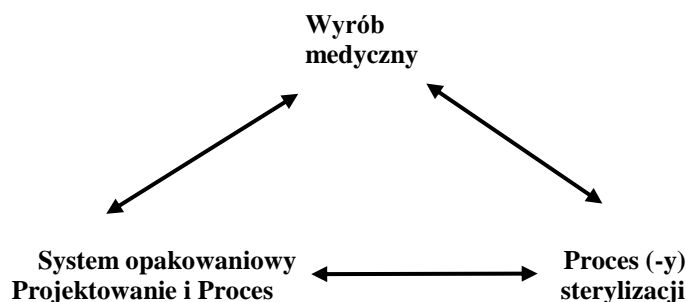
- a) bariera mikrobiologiczna,
- b) biokompatybilność i cechy toksykologiczne,
- c) właściwości fizyczne i chemiczne,
- d) zgodność w odniesieniu do procesów tworzenia i uszczelniania,
- e) zgodność w odniesieniu do przeznaczonego procesu sterylizacji,
- f) każde ograniczenie dopuszczalnego czasu przechowywania 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 wyplukiwaniu, 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 kłaczków,
- e) zgodne z ustalonymi właściwościami fizycznymi takimi jak: siła rozciągania, różnice w grubości, odporność na rozdieranie, 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. Szttywna 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 ochranianego 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, 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 2015 - 2017

**Dorota Prokopczyk**

*Management Grzegorz Kurzeja*

[dorotaprokopczyk1@gmail.com](mailto:dorotaprokopczyk1@gmail.com)

Ostatnie 2 lata przyniosły wiele nowych lub zmienionych uregulowań prawnych. Są one wynikiem wdrażania wytycznych lub Dyrektyw europejskich.

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.

Zmiany w aktach prawnych:

## **1. USTAWA PRAWO FARMACEUTYCZNE**

Dz.U. 2016 poz. 2142 - Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 grudnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Prawo farmaceutyczne

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 pozaaptecznego;

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.

Dz.U. 2017 poz. 1015 – **USTAWA** z dnia 7 kwietnia 2017 r. o zmianie ustawy – **Prawo farmaceutyczne**

Zmiany dotyczące podmiotów obrotu detalicznego.

## **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>

Na podstawie art. 51b ust. 13 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.2)) zarządza się, co następuje:

Wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, określa załącznik do rozporządzenia.

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.

Wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych nie dotyczą pośrednictwa w obrocie substancjami czynnymi, czyli działalności związanej z kupnem i sprzedażą substancji czynnych, z wyłączeniem dostawy, posiadania substancji czynnych lub innych form władztwa nad substancjami czynnymi, polegającej na niezależnym prowadzeniu negocjacji na rzecz osoby fizycznej, osoby prawnej lub jednostki organizacyjnej nieposiadającej osobowości prawnej.

Wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych nie stosuje się do produktów pośrednich do wytwarzania substancji czynnych.

Przedsiębiorcy, którzy prowadzą działalność w zakresie dystrybucji substancji czynnych, zwani dalej „dystrybutorami”, powinni wdrożyć i utrzymywać system jakości, określający wymagania w zakresie obowiązków, procesów oraz zarządzania ryzykiem.

System jakości powinien obejmować odpowiednie zasoby, tj. kompetentny personel, odpowiednie pomieszczenia, urządzenia oraz instalacje. System jakości powinien zapewniać, że:

- 1) pozyskiwanie, importowanie, przechowywanie, dostarczanie albo eksportowanie substancji czynnych odbywa się zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych;
- 2) obowiązki kierownictwa są jasno określone;
- 3) substancje czynne są dostarczane właściwym odbiorcom w odpowiednim terminie;
- 4) zapisów dokonuje się na bieżąco;
- 5) odchylenia od ustalonych procedur są udokumentowane i wyjaśnione;
- 6) odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze (corrective and preventive actions – CAPA) zostały wdrożone, zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości, w celu wyeliminowania odchyleń i zapobiegania im w przyszłości;
- 7) zmiany, które mogą mieć wpływ na przechowywanie i dystrybucję substancji czynnych, zostały ocenione.

### **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 zawarte w załączniku nr 1 do rozporządzenia;
  - 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych zawarte w załączniku nr 2 do rozporządzenia;
  - 3) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych zawarte w załączniku nr 3 do rozporządzenia;
  - 4) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem zawarte w załączniku nr 4 do rozporządzenia;
  - 5) dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 5 do rozporządzenia.
- Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia, z wyjątkiem pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, które wchodzi w życie z dniem:

- 1) 30 listopada 2015 r., w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych dotychczas w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze;
- 2) 31 maja 2016 r., w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych dotychczas w pomieszczeniach, w których wytwarza się wyłącznie produkty lecznicze weterynaryjne.

### **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.

Wytwórcy i importerzy produktu leczniczego, wytwórcy, importerzy i dystrybutorzy substancji czynnej oraz wytwórcy i importerzy substancji pomocniczej dostosują prowadzoną działalność do wymagań określonych w załączniku nr 5 do rozporządzenia zmienianego w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie 30 dni od dnia jego wejścia w życie.

Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego, wytwórców, importerów i dystrybutorów substancji czynnej oraz wytwórców i importerów substancji pomocniczej, z zakresu spełnienia wymagań określonych w załączniku nr 5 do rozporządzenia zmienianego w § 1 w aneksie 15 i aneksie 16, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

### **ANEKS 15 KWALIFIKACJA I WALIDACJA**

Niniejszy aneks opisuje wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji, mające zastosowanie dla pomieszczeń, urządzeń, systemów pomocniczych i procesów stosowanych przy wytwarzaniu produktów leczniczych. Może być również zastosowany jako dodatkowe, opcjonalne wymagania dla substancji czynnych bez wprowadzania dodatkowych wymagań do załącznika nr 3 do rozporządzenia.

Zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wytwórca ma obowiązek kontrolowania, przez kwalifikację i walidację, krytycznych etapów poszczególnych działań przez cały cykl życia produktu i procesu. Wszystkie zaplanowane zmiany dotyczące obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających i procesów, które mogą mieć wpływ na jakość produktu, powinny być formalnie udokumentowane i ocenione pod kątem ich

wpływu na status walidacji lub strategię kontroli. Systemy skomputeryzowane stosowane w wytwarzaniu produktów leczniczych powinny być zwalidowane zgodnie z wymaganiami Aneksu 11 niniejszego załącznika. Należy wziąć również pod uwagę odpowiednie podejście i wskazówki zawarte w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management), ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances).

### **ANEKS 16 - CERTYFIKACJA PRZEZ OSOBE WYKWALIFIKOWANĄ I ZWALNIANIE SERII**

Wymagania niniejszego Aneksu dotyczą certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną i zwolnienia serii w Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów leczniczych weterynaryjnych, posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytworzonych na eksport. Mają również zastosowanie do badanych produktów leczniczych, z zastrzeżeniem różnic w przepisach prawnych oraz bardziej szczegółowych wytycznych opublikowanych przez Komisję Europejską.

Aneks ten nie odnosi się do kontroli seryjnej wstępnej produktów leczniczych krwiopochodnych i immunologicznych, wykonywanej przez instytuty badawcze oraz laboratoria kontroli jakości leków. Jednak wymagania niniejszego Aneksu mają zastosowanie do procesu zwalniania serii tych produktów. Podstawowe wymagania do zwolnienia serii produktu końcowego są określone w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie powinny być traktowane jako nadrzędne w stosunku do tych wymagań.

### **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.

Wytwórca produktu leczniczego zapewnia, aby substancje pomocnicze nadawały się do wykorzystania w produktach leczniczych poprzez ustalenie, które wymagania określone w przepisach wydanych na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanych dalej „GMP”, są odpowiednie. Odpowiednie wymagania GMP dla substancji pomocniczych wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi ustala się na podstawie formalnej oceny ryzyka. Ocena ryzyka uwzględnia wymagania obowiązujące w ramach innych systemów jakości mających zastosowanie u wytwórcy produktu leczniczego, a także pochodzenie, rodzaj i planowane wykorzystanie substancji pomocniczych oraz wcześniejsze przypadki wad jakościowych. Wytwórca produktu leczniczego stosuje ustalone w ten sposób odpowiednie wymagania GMP. Wytwórca produktu leczniczego dokumentuje zastosowane wymagania.

Procedura oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem w odniesieniu do substancji pomocniczych stanowi element Farmaceutycznego Systemu Jakości wytwórcy produktu leczniczego.

Dokumentacja dotycząca oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem dla substancji pomocniczych, w tym procedura oceny ryzyka lub zarządzania ryzykiem, jest udostępniana podczas inspekcji. Istotne informacje zawarte w ocenie ryzyka są przekazywane, w miarę potrzeb, producentowi substancji pomocniczej, aby ułatwić mu wprowadzenie ulepszeń.

## **3. HURTOWNIE**

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2015/381/D2015000038101.pdf>

### **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2016 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej**

<http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2016/872/D2016000087201.pdf>

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej wprowadza się w odpowiednich punktach następujące zmiany:

Przedsiębiorcy prowadzący w dniu wejścia w życie rozporządzenia obrót hurtowy produktami leczniczymi, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, dostosują się do wymagań określonych w rozporządzeniu w terminie 18 miesięcy od dnia wejścia w życie rozporządzenia.

2) w załączniku do rozporządzenia wprowadza się następujące zmiany:

System jakości obejmuje kontrolę i przegląd działań zleczanych podmiotom zewnętrznym, związanych z zamawianiem, zakupem, sprzedażą, przyjmowaniem, przechowywaniem, wydawaniem, dostawą, eksportem i transportem produktów leczniczych,

2) wyniki przeglądu zarządczego systemu jakości są udokumentowane niezwłocznie po jego zakończeniu, w postaci papierowej lub elektronicznej, a następnie wyniki przeglądu są przekazywane odpowiedniemu personelowi.”,

#### 2.1 Warunki ogólne

Konieczne jest zapewnienie wystarczającej liczby kompetentnego personelu legitymującego się odpowiednim doświadczeniem i przeszkolonego do wykonania zadań związanych z obrotem produktami leczniczymi, za które odpowiedzialny jest przedsiębiorca. Personel przechodzi szkolenie wstępne, stanowiskowe oraz szkolenia przypominające, które wynikają z przeglądu ryzyka związanego z jakością produktów leczniczych. Szkolenia i zakres zadań poszczególnych członków personelu podlegają udokumentowaniu.

2) Osoba Odpowiedzialna wykonuje swoje zadania osobiście; zapewniony jest z nią kontakt;

3) Osoba Odpowiedzialna:

a) może pisemnie przekazać swoje określone zadania innej osobie,

b) w przypadku nieobecności pisemnie wyznacza inną osobę posiadającą kwalifikacje wymagane dla Osoby Odpowiedzialnej, do wykonywania jej zadań na czas określony;

4) kopia pisemnego wyznaczenia, o którym mowa, jest przekazywana niezwłocznie do Głównego Inspektora Farmaceutycznego; jeżeli wyznaczenie to następuje na okres przekraczający 14 dni

4a) Osoba Odpowiedzialna ponosi odpowiedzialność za czynności podejmowane przez osoby, o których mowa w punkcie powyżej,

#### 3.1 Warunki ogólne

Przedsiębiorca dysponuje lokalem wydzielonym przy pomocy ścian, sufitów i podłóg, których konstrukcja zapobiega przenikaniu do wnętrza lokalu zapachów, substancji i innych czynników zewnętrznych.

Przedsiębiorca prowadzący obrót wyłącznie gazami medycznymi dysponuje lokalem zapewniającym ciągłą cyrkulację powietrza. Lokal jest czysty i suchy, urządzony i wyposażony tak, aby zapewnić należyte przechowywanie i dystrybucję produktów leczniczych. W lokalu należy zapewnić temperaturę mieszczącą się w granicach przewidzianych dla przechowywanych produktów leczniczych.

2) pomieszczenia są odpowiednio zabezpieczone, mają wystarczającą kubaturę, tak aby umożliwić bezpieczne przechowywanie i postępowanie z produktami leczniczymi;

3) pomieszczenie magazynowe jest wyposażone w odpowiednie oświetlenie, tak aby wszystkie czynności mogły być wykonywane dokładnie i bezpiecznie;”;

6) produkty lecznicze oddziela się od innego asortymentu określonego w art. 72 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przechowując je w oddzielonych, jednoznacznie oznakowanych obszarach lub urządzeniach, do których dostęp ma wyłącznie upoważniony personel, lub oddziela się przy pomocy zwalidowanego skomputeryzowanego systemu zapewniającego równoważne bezpieczeństwo;,”

8) produkty lecznicze: sfałszowane, przeterminowane, wycofane, wstrzymane oraz produkty wymienione w art. 72 ust. 5 pkt 1a ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oddziela się odpowiednio od produktów leczniczych przeznaczonych do dystrybucji i przechowuje w wyznaczonych, wyraźnie oznakowanych, dostępnych wyłącznie dla upoważnionego personelu obszarach lub urządzeniach, które zapewniają odpowiedni poziom bezpieczeństwa;

9) produkty lecznicze wymagające szczególnych warunków przechowywania są odpowiednio zabezpieczane i przechowywane w odpowiednio oddzielonych obszarach lub urządzeniach zapewniających bezpieczeństwo życia, zdrowia, mienia oraz środowiska;

12) obszary służące do przyjmowania, wydawania oraz przechowywania towarów są od siebie odpowiednio oddzielone, wyraźnie oznakowane i odpowiednio wyposażone;

13) obszary, w których sprawdza się dostawy po ich przyjęciu, są wyznaczone zgodnie z wprowadzoną przez przedsiębiorcę procedurą określającą sposób zapewniania kontroli nad przyjmowanymi i wydawanymi produktami leczniczymi;

18) pomieszczenia służące do odpoczynku personelu, mycia się i spożywania posiłków są odpowiednio oddzielone od obszarów magazynowych;

1) przedsiębiorca zapewni wyposażenie do całodobowego kontrolowania temperatury obszarów i urządzeń, w których przechowywane są produkty lecznicze, oraz wprowadzi stosowne procedury, biorąc pod uwagę czynniki środowiskowe: temperaturę, światło, wilgotność i czystość pomieszczeń;

2) przed rozpoczęciem korzystania z obszarów lub urządzeń magazynowych przeprowadza się wstępne mapowanie temperatury;

- 14) transakcje dotyczące produktów leczniczych otrzymanych, zakupionych, dostarczanych lub będących przedmiotem pośrednictwa ewidencjonuje się, zachowując listy przewozowe, faktury i inne dokumenty księgowo, w postaci papierowej lub elektronicznej;
- 2) jeżeli produkty lecznicze są nabywane od innego przedsiębiorcy posiadającego zezwolenie na dystrybucję hurtową, to przedsiębiorca, który je otrzymał, sprawdza, czy dostawca posiada zezwolenie i przestrzega GDP oraz czy produkty lecznicze pochodzą z legalnego łańcucha dostaw;
- 4) odpowiednia kwalifikacja i zatwierdzanie dostawców odbywa się przed pierwszym zamówieniem produktów leczniczych lub po każdej zmianie danych dostawcy; proces ten przebiega zgodnie z ustaloną procedurą, a jego wyniki są dokumentowane i okresowo weryfikowane;”;
- 1) produkty lecznicze są przechowywane oddzielnie od innego asortymentu i odpowiednio oddzielone od innych produktów leczniczych, które mogłyby zmienić ich właściwości;
- 8) produkty lecznicze przeterminowane usuwa się z zapasów przeznaczonych do sprzedaży lub wydania i przechowuje w wyznaczonych, wyraźnie oznakowanych, dostępnych wyłącznie dla upoważnionego personelu obszarach lub urządzeniach, które zapewniają odpowiedni poziom bezpieczeństwa, lub przy użyciu innego równoważnego systemu segregacji elektronicznej;
- 1) ewidencjonuje się reklamacje, w postaci papierowej lub elektronicznej, zachowując oryginalne dokumenty;
- 3) sfalszowane produkty lecznicze ujawnione w łańcuchu dostaw są natychmiast odpowiednio oddzielone i przechowywane w specjalnie wyznaczonym obszarze lub urządzeniu;”;
- 6) przebieg procesu wycofania lub wstrzymania produktu leczniczego jest dokumentowany zgodnie z przepisami ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.”;

#### 7.1 Warunki ogólne

Czynności objęte GDP mogą być zlecane podmiotom zewnętrznym w formie pisemnej umowy. Umowa określa procedury kontroli dotyczące zleconych czynności. Jeżeli zlecenie dotyczy czynności z zakresu obrotu hurtowego, zleceniobiorca jest obowiązany posiadać zezwolenie na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej.

2) zleceniobiorca może powierzyć wykonanie zlecenia osobie trzeciej w drodze pisemnej umowy, jeżeli zleceniodawca dokona uprzedniej oceny takich ustaleń oraz je zatwierdzi, a także pod warunkiem, że zleceniodawca lub zleceniobiorca przeprowadzi audyt osoby trzeciej;

9) produkty lecznicze są doręczane na adres wskazany w specyfikacji wysyłkowej, z miejsca wskazanego w zezwoleniu na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej, do pomieszczeń odbiorcy i pod jego nadzór; nie pozostawia się produktów leczniczych w innych pomieszczeniach;”;

2) pośrednik prowadzi, w postaci papierowej lub elektronicznej, ewidencję transakcji kupna lub sprzedaży, o której mowa w art. 73e pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.”.

## 4.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 poniższymi wytycznymi:

1. Podmiot odpowiedzialny lub wytwórca produktu leczniczego musi uzgodnić z dostawcą specyfikację jakościową dla atypowej substancji czynnej, która musi zawierać wymagania chemiczne, fizyczne i mikrobiologiczne jeżeli to właściwe.
2. Aby materiał spełniał wymagania specyfikacji powinny być zidentyfikowane i kontrolowane krytyczne parametry procesowe. Szczególną uwagę należy zwrócić na opis procesu wytwarzania, specyfikacje, metody

analityczne, system zamykania pojemników, wyniki badań stabilności itp. Jeżeli takie informacje nie zostały przekazane przez wytwórcę atypowej substancji czynnej, należy zachować prowadzoną korespondencję w tej sprawie (w tym odpowiedź wytwórcy).

3. Wytwórca atypowej substancji czynnej powinien zobowiązać się do prowadzenia procesu produkcyjnego zgodnie z ustalonymi parametrami krytycznymi. Powinien posiadać system zarządzania zmianami i informować podmiot odpowiedzialny lub wytwórcę produktu leczniczego o zmianach w procesie.
4. Powinna być dostępna umowa pomiędzy wytwórcą atypowej substancji czynnej (dotyczy to również odrębnych wytwórców produktów pośrednich do substancji czynnej) i podmiotem odpowiedzialnym albo wytwórcą produktów leczniczych.
5. Podmiot odpowiedzialny lub wytwórca powinien przeprowadzić ocenę ryzyka, opartą na *ROZPORZĄDZENIU MZ z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie oceny producenta substancji pomocniczych oraz substancji pomocniczych*, celem określenia wymagań GMP, które musi wdrożyć wytwórca atypowej substancji czynnej, aby zapewnić jej odpowiednią jakość. Powyższa ocena ryzyka musi być dostępna do weryfikacji podczas inspekcji wytwórcy produktu leczniczego.
6. Podmiot odpowiedzialny albo wytwórca produktu leczniczego powinien przeprowadzać audyty wytwórcy i dystrybutora atypowej substancji czynnej. Ich zakres powinien uwzględniać wymagania GMP zidentyfikowane podczas oceny ryzyka wytwórcy atypowej substancji czynnej ze szczególnym uwzględnieniem kontroli parametrów krytycznych procesu, zgodności ze specyfikacją oraz kontroli zanieczyszczeń w tym zanieczyszczeń krzyżowych.
7. Atypowa substancja czynna powinna być w pełni przebadana przez wytwórcę produktu leczniczego. Możliwe jest zmniejszenie zakresu badań w oparciu o wiedzę o systemach dostawcy i historię dostaw.

**KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO NR 2/2017 z dnia 21.04.2017 r.** w sprawie nowego rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 marca 2017 r. w sprawie szczegółowych warunków i trybu wydawania pozwoleń oraz dokumentów niezbędnych do przywozu, wywozu, wewnątrzwspólnotowego nabycia lub wewnątrzwspólnotowej dostawy środków odurzających, substancji psychotropowych lub prekursorów kategorii 1.

**KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO Nr 1/2017 z 7 lutego 2017 r. w sprawie oświadczeń woli składanych w formie elektronicznej**

**KOMUNIKAT Nr 2/2016 GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO w sprawie sposobu składania wniosków o udzielenie zezwolenia na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej**

**KOMUNIKAT Nr 13/2015 GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO w sprawie dostosowania zezwoleń na obrót hurtowy produktami leczniczymi do wymogów przewidzianych w „Procedurze kompilacyjnej w zakresie inspekcji i wymiany informacji.**

**KOMUNIKAT Nr 12/2015 GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO z dnia 3 grudnia 2015 r.** w sprawie procedury postępowania przy udzielaniu zezwolenia na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej.

**KOMUNIKAT nr 11 GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO** w sprawie przekazania przez hurtownie farmaceutyczne informacji nt. adresu e-mail

## **5. 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

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 lipca 2016 r. w sprawie wydawania zezwoleń na obrót hurtowy środkami odurzającymi, substancjami psychotropowymi lub prekursorami kategorii 1  
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/2016/1085/1>

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 maja 2016 r. w sprawie postępowania ze środkami odurzającymi, substancjami psychotropowymi, ich preparatami, prekursorami kategorii 1, środkami zastępczymi lub nowymi substancjami psychoaktywnymi w przypadku prowadzenia badań lub szkoleń  
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/2016/845/1>

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wydawania zezwoleń na wytwarzanie, przetwarzanie, przerabianie, przywóz, dystrybucję albo stosowanie w celu prowadzenia badań naukowych

środków odurzających, substancji psychotropowych lub prekursorów kategorii 1  
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2015/1951/1>

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. w sprawie preparatów zawierających środki odurzające lub substancje psychotropowe, które mogą być posiadane i stosowane w celach medycznych oraz do badań klinicznych, po uzyskaniu zgody wojewódzkiego inspektora farmaceutycznego  
<http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2015/1819/1>



# ANALIZA RYZYKA PROCESU STERYLIZACJI RADIACYJNEJ

**Mgr inż. Sylwester Bulka**

*Zakład Naukowy - Centrum Badań i Technologii Radiacyjnych  
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 sukcesywnego 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 rozpatrywać:

- 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 rozpatrywać, 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.

# MIKROBIOLOGICZNA DEKONTAMINACJA RADIACYJNA ZIÓŁ I PRZYPRAW – PRZEPISY UNII EUROPEJSKIEJ

**Prof. dr hab. Wojciech Migdał, mgr inż. Urszula Gryczka**

*Samodzielna Stacja Radiacyjnego Utrwalania Płodów Rolnych  
w.migdal@ichtj.waw.pl*

## **Wstęp**

Człowiek od wieków zajmował się nie tylko zdobywaniem i wytwarzaniem żywności, ale także jej utrwalaniem. W ciągu tysięcy lat poznano różne metody utrwalania żywności: suszenie, solenie, gotowanie, mrożenie, wędzenie, fermentację. Obecnie stosuje się również inne technologie. Jedną z nich jest metoda radiacyjna.

Żywność poddaje się działaniu promieniowania jonizującego w celu podniesienia bezpieczeństwa spożycia przez inaktywację szkodników, pasożytów oraz drobnoustrojów chorobotwórczych powodujących zatrucia pokarmowe (higienizacja) lub w celu ograniczenia strat przechowalniczych przez zapobieganie niekorzystnym zmianom jakie zachodzą w żywności od chwili jej wyprodukowania lub zbioru (utrwalanie).

## **Historia napromieniowania żywności**

Historia wykorzystania promieniowania do utrwalania żywności sięga końca XIX wieku. Zapoczątkowało ją odkrycie w 1895 r. przez W.C. Roentgena promieniowania X. W 1886 r. ukazała się publikacja J. Mincka pt. „Problemy działania promieni Roentgena na bakterie i możliwość ich ewentualnego zastosowania”, prezentująca letalne skutki promieniowania jonizującego na bakterie. W 1905r. ukazał się patent brytyjskich chemików J.Appleby’ego i A.J.Banks’a. Przedstawili oni użycie promieniowania jonizującego w celu przedłużenia dobrej jakości produktów żywnościowych. Zaproponowali oni napromieniowanie zbóż i ich produktów promieniami alfa, beta lub gamma pochodzącym z izotopu radu lub innych izotopów. Z powodu braku odpowiednich źródeł patent nie doczekał się realizacji.

W końcu lat trzydziestych i czterdziestych ubiegłego wieku nastąpił intensywny rozwój źródeł promieniowania wysokoenergetycznego. Skonstruowany został akcelerator Van de Graaffa. Powstały również technologiczne możliwości do produkcji w reaktorach jądrowych izotopów promieniotwórczych (np. kobaltu – 60). W 1953 r. Kwaternmistrzostwo Armii Stanów Zjednoczonych rozpoczęło realizację intensywnego programu badań nad utrwalaniem żywności przy użyciu promieniowania. Był to rozległy program obejmujący badania podstawowe, stosowane, a także po raz pierwszy obejmowały problemy zdrowotnościowe napromieniowanej żywności [1].

Celem ponad 50 letnich badań nad napromieniowaniem żywności, było poznanie wszystkich problemów związanych z tym procesem. Badania te miały dać odpowiedź czy napromieniowana żywność jest bezpieczna pod względem: toksykologicznym (uwzględniając powstawanie związków toksycznych i ewentualnie indukcję radioaktywności), bakteriologicznym oraz wartości odżywczych. Wieloletnie badania nad toksycznością napromieniowanej żywności wykazały, że wszystkie produkty radiolizy stwierdzone w napromieniowanej żywności występują także w żywności poddanej obróbce termicznej. Zalecane źródła do napromieniowania żywności są bardzo mało wydajne w indukowaniu radioaktywności. Po napromieniowaniu dawką 70 kGy indukowanej radioaktywności nie można zmierzyć, można ją obliczyć; wynosi ona 0,0001 Bq. W naszej diecie dobowej zawiera się przeciętnie 150-200 Bq (pochodzących z izotopów naturalnych)[2]. Nie stwierdzono ujemnego skutku podawania żywności napromieniowanej ludziom i zwierzętom. Badania wykazały, że zmiany wywołane promieniowaniem w podstawnych składnikach żywności tj. w węglowodanach, białkach, tłuszczach nie mają wpływu na wartość odżywczą.

Typowe zastosowanie dawek procesu napromienienia żywności:

- a. Raduryzacja -dawki niskie do 1 kGy:
  - hamowanie kiełkowania ziemniaków, cebuli, czosnku;
  - zwalczanie szkodników i pasożytów w zbożach i warzywach strączkowych, w świeżych i suszonych owocach,
  - opóźnienie procesów dojrzewania świeżych warzyw i owoców.
- b. Radycydacja - dawki w zakresie 1-10 kGy:
  - przedłużenie okresu przechowywania świeżych ryb i owoców,
  - inaktywacja mikroorganizmów patogennych i powodujących psucie się żywności.

- c. Radapertyzacja - dawki powyżej 10 kGy stosuje się do przygotowywania sterylnej żywności specjalnego przeznaczenia, np. dla pacjentów o obniżonej odporności immunologicznej lub załóg misji kosmicznych.

### **Regulacje prawne.**

Po wielu latach badań prowadzonych w kilkudziesięciu krajach świata, Połączony Komitet Ekspertów w 1980 roku po przeanalizowaniu warunków badań wydał raport w którym stwierdził, że napromieniowanie żywności dawką do 10 kGy jest nieszkodliwe i nie wymaga dalszych badań „bowiem nie przedstawia żadnych problemów”. Opierając się na wynikach badań Komisja Kodeksu Żywnościowego (Codex Alimentarius Commission) na 15 sesji w Genewie w 1983r. przyjęła normy dla napromieniowania żywności (General Standard for Irradiated Food) oraz międzynarodowe zasady eksploatacji urządzeń radiacyjnych stosowanych do napromieniowania żywności (International Code of Practice for Operation Facilities Used for Treatment of Foods). Dokumenty te są podstawą do ustanawianych przez państwa członkowskie Komisji Kodeksu Żywnościowego aktów prawnych związanych z wprowadzaniem do obrotu radiacyjnie utraconych produktów żywnościowych. Zgodnie z tym zaleceniem sumaryczna dawka pochłonięta przez żywność poddaną zabiegowi napromieniowania nie powinna przekraczać 10 kGy.

W procesie dopuszcza się stosowanie następujących źródeł promieniowania:

- promienie gamma z radioizotopów Co-60, Cs-137;
- promienie X wytwarzane w urządzeniach pracujących na poziomie energii 5 MeV;
- elektrony wytwarzane w urządzeniach pracujących na poziomie energii 10 MeV.

W państwach Unii Europejskiej możliwości wykorzystania promieniowania jonizującego do utrwalania żywności regulują dwie Dyrektywy:

- Dyrektywa 1999/2/EC dotycząca żywności oraz składników żywności poddawanych działaniu promieniowania jonizującego,
- Dyrektywa 1999/3/EC dotyczy ustalenia obowiązującej listy produktów żywnościowych i dodatków, które mogą być napromieniowane i dystrybuowane w krajach Unii.

Na liście jednostek posiadających zezwolenie na napromienianie żywności na terenie Unii Europejskiej znajdują się 22 jednostki, z czego 6 wyposażonych jest w akceleratory elektronów.

Środek spożywczy poddany promieniowaniu jonizującemu nie może być przywożony z państw trzecich na teren UE chyba, że:

- odpowiada warunkom mającym zastosowanie do takich środków spożywczych,
- towarzyszą mu dokumenty zawierające nazwę i adres jednostki, która przeprowadziła napromienianie,
- został poddany napromienianiu w jednostce zatwierdzonej przez Wspólnotę Europejską i zamieszczonej w wykazie.

W wykazie jednostek zatwierdzonych przez Wspólnotę Europejską w odniesieniu do których nadzór urzędowy gwarantuje, że spełniają one wymagania Dyrektywy 1999/2/WE znajdują się obecnie 10 jednostek spoza Unii Europejskiej z Republiki Południowej Afryki, Turcji, Szwajcarii, Tajlandii oraz Indii.

### **Regulacje prawne w Polsce.**

W Polsce aktem prawnym dotyczącym napromieniania żywności jest ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia [3]

Ustawa określa m. in.: „dokonanie napromieniania żywności promieniowaniem jonizującym może być wykonywane przez podmioty działające na rynku spożywczym, które uzyskały zgodę w drodze decyzji Głównego Inspektoratu Sanitarnego”. Szczegółowe regulacje prawne dotyczące napromieniania promieniowaniem jonizującym żywności zawarte są również w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2007 r [4]. Reguluje ono warunki napromieniania środków spożywczych, dozwolonych substancji dodatkowych lub innych składników żywności, które mogą być poddawane działaniu promieniowania jonizującego, ich wykazów, maksymalnych dawek napromieniania oraz określa wymogi w zakresie znakowania i wprowadzania do obrotu.

Główny Inspektor Sanitarny zezwolił Instytutowi Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, jako jedynej jednostce w kraju, na stosowanie zabiegu utrwalania promieniowaniem jonizującym następujących środków spożywczych: ziemniaki, cebula, czosnek, pieczarki, przyprawy, pieczarki suszone, warzywa suszone. Instytut Chemii i Techniki Jądrowej jest umieszczony na liście jednostek posiadających zezwolenie na napromienianie żywności na terenie Unii Europejskiej zgodnie z wymogami przepisów wspólnotowych

W tabeli 1 przedstawiono wykaz środków spożywczych, które mogą być poddane napromienianiu promieniowaniem jonizującym w Polsce oraz maksymalne dopuszczalne dawki promieniowania jonizującego.

Podczas napromieniania kontroluje się i rejestruje parametry sterowania całym procesem technologicznym. W przypadku wykorzystywania akceleratorów są to: prędkość transportu artykułu, charakterystyka prądu elektronowego, poziom energii oraz szerokość przemieszczania wiązki elektronów.

Rodzaj środka spożywczego	Cel napromieniania	Maksymalna dawka dopuszczalna [kGy]
Ziemniaki	Hamowanie kiełkowania	0,025-0,10
Cebula	Hamowanie kiełkowania	do 0,06
Czosnek	Hamowanie kiełkowania	0,03-0,15
Pieczarki	Zahamowanie wzrostu i starzenia się grzybów	1,0
Przyprawy suche, w tym suszone aromatyczne zioła, przyprawy korzenne i przyprawy warzywne	Obniżenie poziomu zanieczyszczeń biologicznych	10,0
Pieczarki suszone	Obniżenie poziomu zanieczyszczeń biologicznych	1,0
Suszone warzywa	Obniżenie poziomu zanieczyszczeń biologicznych	1,0

**Tabela 1.** Wykaz środków spożywczych, które mogą być poddane napromienianiu promieniowaniem jonizującym w Polsce oraz maksymalne dopuszczalne dawki promieniowania jonizującego

#### **Napromienianie żywności na świecie**

Z kilku tysięcy pracujących obecnie na świecie akceleratorów elektronów ponad sto pracuje dla potrzeb utrwalania żywności. W tym samym celu wykorzystywanych jest 170 źródeł kobaltowych.

Krajem wiodącym w wykorzystaniu promieniowania jonizującego do zwiększenia bezpieczeństwa żywności i ograniczenia jej strat są Stany Zjednoczone. W ciągu ostatniej dekady wzrosła ilość poddawanych działaniu promieniowania jonizującego produktów spożywczych wprowadzanych na rynek. W 2010 roku poddano w USA działaniu promieniowania jonizującego 8 milionów kilogramów mięsa wołowego i drobiu. Wzrasta ilość świeżych produktów poddawanych dezynfekcji za pomocą promieniowania jonizującego. W 2010 roku na rynek trafiło piętnaście milionów kilogramów napromienianych świeżych owoców tropikalnych a także osiemdziesiąt milionów kilogramów przypraw.

Według najnowszych danych przedstawionych przez Komisję Europejską na świecie poddaje się obróbce radiacyjnej 700 000 ton artykułów rolno-spożywczych, przy czym udział krajów członkowskich UE wynosi zaledwie 1 %.

#### **Praktyczne wykorzystanie promieniowania jonizującego w Polsce.**

W Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej działa Pilotowa Stacja Radiacyjnego Utrwalania Płodów Rolnych. Podstawowym celem budowy Stacji było stworzenie w Polsce możliwości rozwoju techniki akceleratorowej dla potrzeb przemysłu rolno-spożywczego.

Stacja wyposażona jest w liniowy akcelerator elektronów „Elektronika”. Akcelerator „Elektronika” jest urządzeniem radiacyjnym o dużej mocy, pozwalającym uzyskać wiązkę elektronów o energii 10 MeV i o mocy średniej 10 kW. Parametry te pozwalają na prowadzenie procesu w skali przemysłowej [5,6,7].

Rocznie w IChTJ poddaje się zabiegowi dekontaminacji mikrobiologicznej kilkadziesiąt ton: przypraw, suszonych warzyw i grzybów.

#### **Podsumowanie.**

Radiacyjna metoda utrwalania żywności nie jest i nie będzie metodą uniwersalną, podobnie jak i inne metody utrwalania. Wykorzystanie jej skuteczności polega na:

- eliminacji lub redukcji drobnoustrojów chorobotwórczych do poziomu zapewniającego bezpieczeństwo jej konsumpcji;
- zapobieganiu psuciu się żywności poprzez eliminację bakterii, pleśni, grzybów i pasożytów powodujących jej rozkład;

- przedłużenie okresu składowania świeżych owoców i warzyw poprzez hamowanie naturalnych procesów biologicznych związanych z dojrzewaniem, kiełkowaniem czy starzeniem się tych produktów.

Piśmiennictwo:

1. Irradiation for food safety and quality., (Ed:Loaharanu P.), International Atomic Energy Agency, Lancaster, Pennsylvania, USA, 2001.
2. Szot Z.: Napromieniowanie żywności. Postępy techniki jądrowej. 1992, R.35 nr 7-8 s.375-408,
3. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. Nr 171 z dn. 27.09.2006 r. poz. 1225)
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2007r. w sprawie warunków napromieniowania żywności promieniowaniem jonizującym (Dz.U. Nr 121/2007, poz. 841).
5. Migdał W., Kosmał W., Malec-Czechowska K.: Experimental plant for food irradiation. Adv. of Nucl. Technol.,1992, 3-4, 189.
6. Migdał W., Maciszewski W., Gryźłow A.: Application of "Elektronika 10-10" electron linac for food irradiation. Radiat. Phys. Chem.,1995, 46, 4-6, 749.
7. Migdał W., Waliś L., Chmielewski A.G.: The pilot plant for electron beam processing. Radiat. Phys. Chem., 1993, 42, 1-2, 567.

# WYKRYWANIE ŻYWNOŚCI NAPROMIENIOWANEJ

**Dr inż. Grzegorz Piotr Guzik**

*Samodzielne Laboratorium Identyfikacji Napromieniowania Żywności*  
*g.guzik@ichtj.waw.pl*

## CO WIEMY O NAPROMIENIOWANEJ ŻYWNOŚCI ?

- 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 ŻYWNOŚCI NAPROMIENIOWANEJ:

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

## FIZYCZNE METODY WYKRYWANIA ŻYWNOŚCI 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  $^{60}\text{Co}$  wykazała możliwość skutecznej identyfikacji 7 przebadanych przypraw i ziół jako nienapromieniowanych i napromieniowanych.

#### Kryteria oceny wyniku analizy TL:

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

$K_{\text{TL}} < 0,1$  - 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

# POMIAR DAWEK TECHNOLOGICZNYCH / ZAPEWNIENIE SPÓJNOŚCI POMIAROWEJ

**Mgr inż. Anna Korzeniowska – Sobczuk**

*Laboratorium Pomiarów dawek Technologicznych*

[a.sobczuk@ichtj.waw.pl](mailto: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 małowabarytowych 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.



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 małowabarytowych próbek ściśle określonymi dawkami promieniowania gamma  $^{60}\text{Co}$  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.

# STACJE STERYLIZACJI RADIACYJNEJ WYPOSAŻONE W IZOTOPOWE ŹRÓDŁA PROMIENIOWANIA GAMMA

Prof. dr hab. inż. Andrzej G. Chmielewski

*Instytut Chemii i Techniki Jądrowej  
a.chmielewski@ichtj.waw.pl*

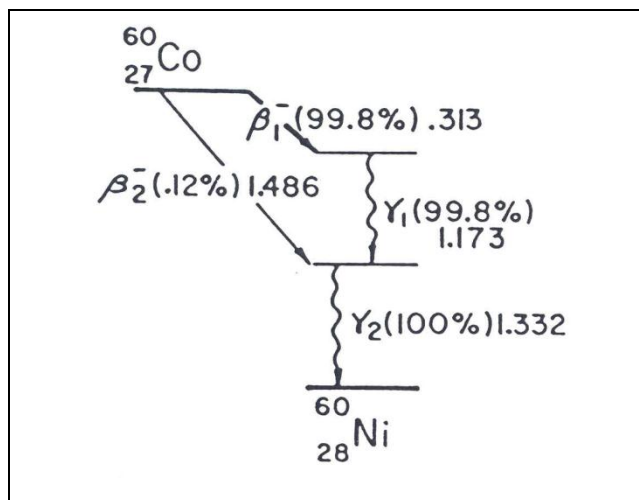
## 1. Wstęp

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 nikiel ( $^{60}\text{Ni}_{28}$ ) 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

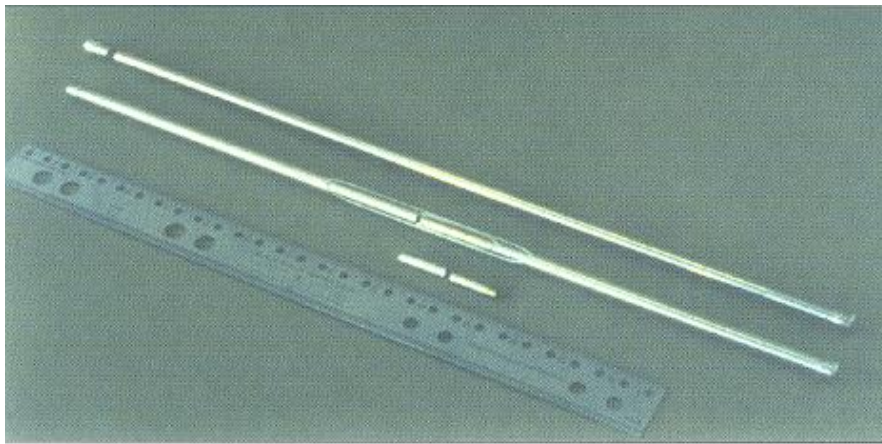
opisanego procesu rozpadu maleje o 50% w okresie 5,27 lat, lub o 12% rocznie. Dlatego też periodycznie źródło jest doładowywane poprzez zamontowanie nowych małych cylinderków z kobaltem 60, tak, aby utrzymać nominalną jego aktywność. Te małe elementy źródła są usuwane ze stelaża zbiorczego po około 20 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 r/s = 1 s<sup>-1</sup> ,1 kiur (curie (Ci)) = 3.7 x 10<sup>10</sup> Bq.

Dla przykładu 100 kCi = 100 000 Ci = 3,7x10<sup>15</sup> Bq = 3,7 PBq. Źródło o aktywności 1 MCi posiada moc odpowiadającą 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. 120Ci/g (około 4x10<sup>12</sup> 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)*

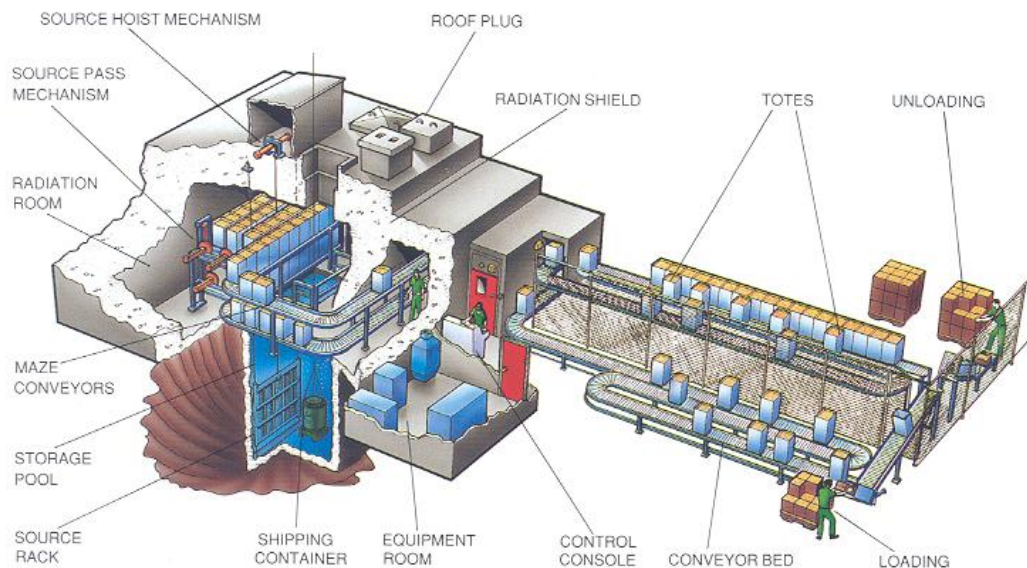
Tak jak wcześniej wspomniano kobalt-60 jest najbardziej popularnym z izotopów stosowanych w obróbce radiacyjnej. Chlorek cezu (o zawartości Cs-134 między 1 a 3 % , stanowiącym zanieczyszczenie) o aktywności właściwej 22 Ci/g jest stosowany do otrzymywania źródeł do specjalnych zastosowań.

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 wytworzeni 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 napelniona 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 telewizji 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).

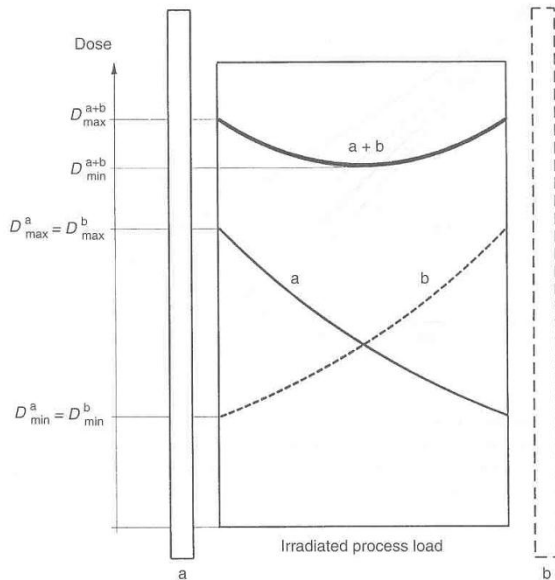
Przepustowość źródła (masa lub objętość towaru napromieniowana w jednostce czasu) zależy głównie od aktywności źródła i wymaganej dawki technologicznej promieniowania, którą należy dostarczyć do produktu. W obecnie konstruowanych instalacjach ok. 30% energii promieniowania emitowanego przez źródło jest 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.

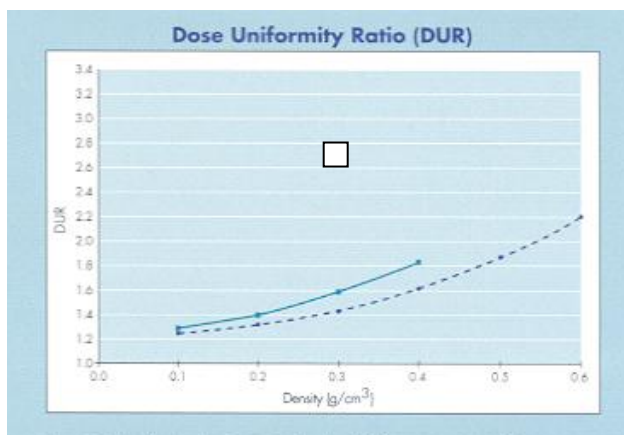
W trakcie penetracji promieniowania przez produkt jego intensywność, w wyniku oddziaływań z materiałem, maleje. Dlatego też dawka pochłonięta w materiale maleje wzdłuż wymiaru określającego jego grubość. Obserwujemy rozkład dawki w funkcji grubości materiału, który ilustrują krzywe 'a' i 'b' przedstawione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

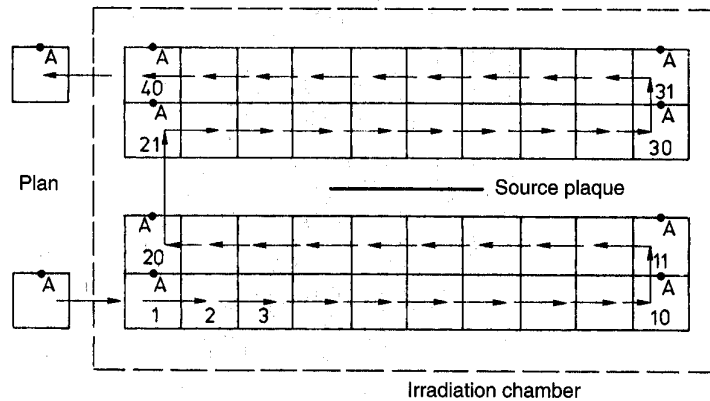


*Rys. 6. Zależność współczynnika jednorodności dawki (DUR) w funkcji gęstości materiału, dla dwu różnych konstrukcji źródła (f MDS Nordion, Kanada)*



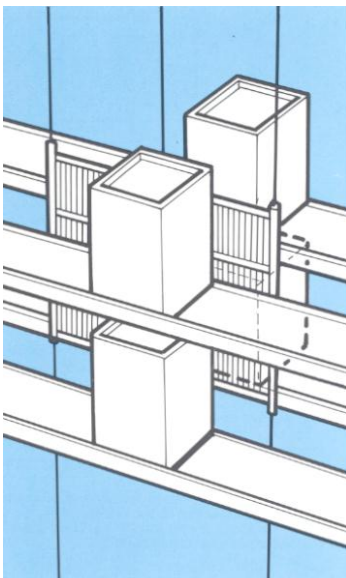
## 5. Stosowane systemy technologiczne

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

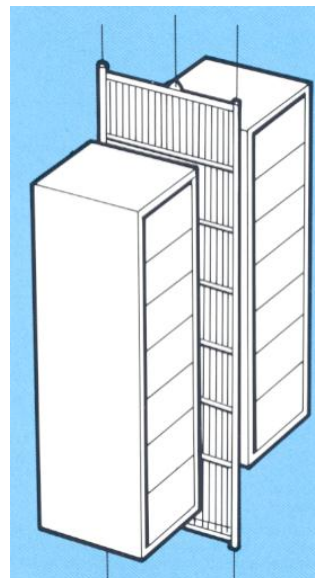


Rys.7. Ilustracja sekwencji ruchu pojemnika (jeden poziom), który zajmuje kolejno 40 pozycji zanim opuści komorę roboczą. W trakcie tego ruchu każdy z pojemników jest napromieniowany dwukrotnie z każdego boku.

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*

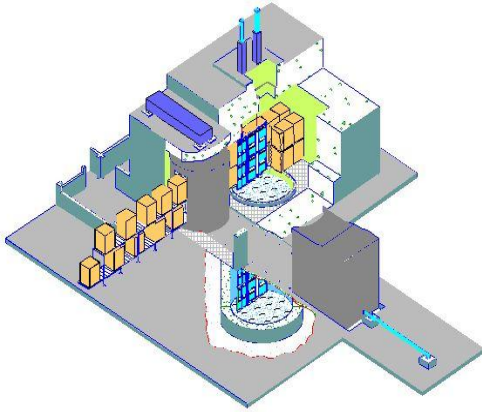


*Source overlap*

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

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

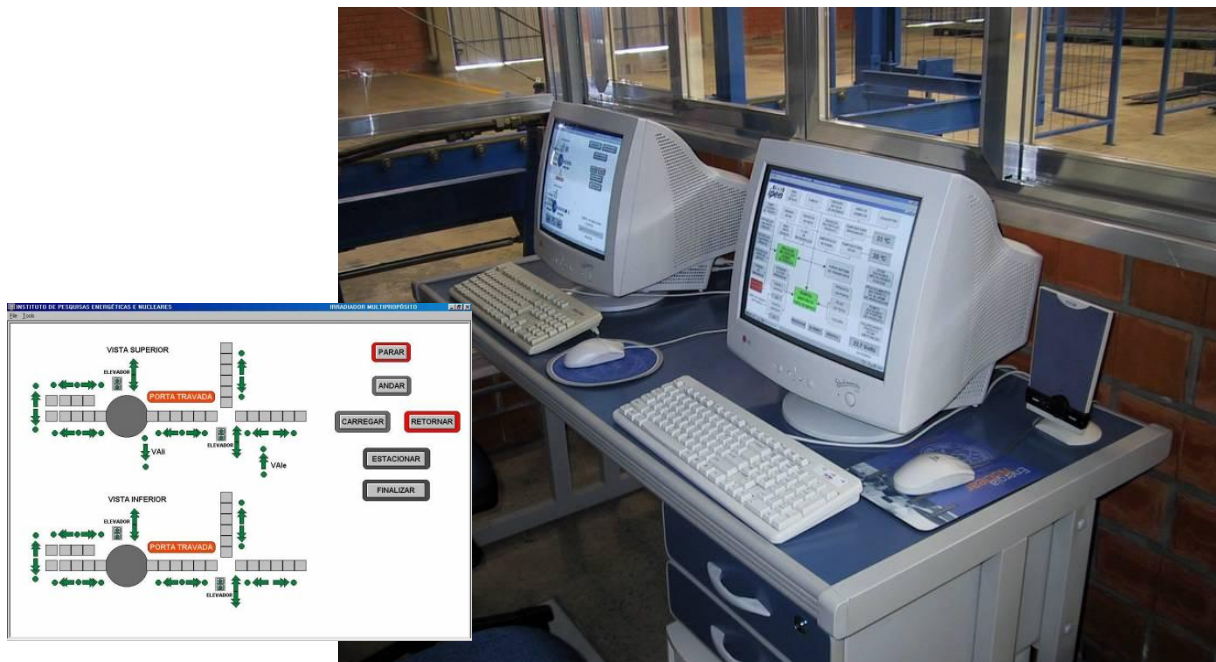
Ostatnio opracowano nowe rozwiązania dotyczące kompaktowe instalacji dla naświetlania niedużych objętości towaru. Zasada ich działania opiera się o stosowanie obrotowych drzwi w miejsce labiryntu. Przykład instalacji stosującej takie rozwiązanie przedstawia Rys. 9.



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, określone 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 Minicell<sup>TM</sup> 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

**Dr inż. Andrzej Rafalski**

*Centrum Badań i Techniki Radiacyjnej  
Stacja Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów  
a.rafalski@ichtj.waw.pl*

## ***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, pieczętka 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, pozostała 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 „podbicia” 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. Do każdego transportu musi być dołączone zamówienie zawierające:

- nazwę firmy zlecającej sterylizację (napromieniowanie),
- ilość przysłanego towaru (w danym transporcie),
- 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.