



www.ifin.ro

**Institutul Național de Cercetare Dezvoltare
pentru Fizică și Inginerie Nucleară
Horia Hulubei**

Strada Reactorului nr.30, București-Măgurele, Ilfov, CP MG-6, cod poștal 077125



CENTRUL DE IRADIERI TEHNOLOGICE

tel. 021-4042320 fax 021-4575331 e-mail: irasm@ifin.nipne.ro

Nr. 3-GM / 26.05.2017

Oferta GammaPlus de Studii de inactivare a microorganismelor

Departamentul IRASM din IFIN-HH ofera servicii de cercetare pentru studii de inactivare a microorganismelor (inclusiv analize suport si conexe), in vederea producerii vaccinurilor prin iradiere cu radiatii ionizante, efectuate la cerere sau in colaborare cu intreprinderea. Oferta se adreseaza in primul rand producatorilor care dezvoltă produse noi/imbunatatite in domeniul farmaceutic.

Pentru a veni in sprijinul producatorilor din Romania care doresc sa dezvolte produse noi sau imbunatatite, departamentul IRASM din IFIN-HH deruleaza proiectul **GammaPlus** (2016-2021) finantat prin **Programul Operational Competitivitate 2014-2020**, Axa Prioritara 1 – Cercetare, Dezvoltare Tehnologica si Inovare (CDI) in Sprijinul Competitivitatii Economice si Dezvoltarii Afacerilor, Actiunea 1.2.3 “**Parteneriate pentru Transfer de Cunostinte**”.

In cadrul proiectului GammaPlus, producatorii din domeniul medico-farmaceutic din Romania pot solicita asistenta financiara nerambursabila (**Ajutor de Stat** si/sau de **Minimis**). Detalii privind conditiile de accesare a asistentei financiare in cadrul proiectului **GammaPlus** se gasesc la <http://gammaplus.nipne.ro>.

Oferta de studii pentru obtinerea vaccinurilor prin iradiere cu radiatii ionizante se axeaza pe doua componente:

- Activitati ale Laboratorului de Microbiologie IRASM
- Determinarea radiorezistentei unui microorganism
- Cuantificarea anticorpilor din plasma - metoda ELISA pentru imunoglobuline (ex. IgG, IgY) specifice unui microorganism.
- Determinarea radiorezistentei unei populatii de microorganisme

- Evidentierea prezentei genelor de rezistenta la antibiotic, prin PCR (*Polimerase Chain Reaction*), pentru tulpini de microorganisme.
- Activitatea inhibitorie a unui compus asupra unui microorganism dat sau interferenta asupra legarii acestuia de anticorpi specifici; determinarea concentratiei minime inhibitorii (CMI) in combinatie cu, sau in absenta tratamentului cu radiatii ionizante.
 - Activitati al Instalatiei de Iradiere cu Scopuri Multiple IRASM
- Iradiere gamma pentru probe si produse de volume mici (pana la 5 dm³)
- Iradiere gamma la scara pilot sau industriala pentru probe si produse de volume mari (pana la 10 m³).

Detalii privind conditiile activitatilor de mai sus sunt prezentate in tabelele anexate.

Termenul de realizare a lucrarilor se stabileste in functie de complexitatea studiului, agreeat de beneficiar, si poate fi de la 15 zile (cuantificarea anticorpilor din plasma) si pana la 24 de luni (studii complexe).

Pretul total se stabileste in functie de programul de cercetare iar termenul de plata este de 5 zile de la data facturarii pentru zona BUCURESTI-ILFOV si de 7 zile de la data facturarii pentru alte zone.

Datele de identificare ale IFIN-HH sunt:

INSTITUTUL NATIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU FIZICA SI
INGINERIE NUCLEARA "Horia Hulubei"

Strada Reactorului nr. 30, Magurele, Ilfov, 077125, CP MG-6

Departamentul IRASM, Telefon: 021 404 23 20 Fax: 021 4575331

Nr. Registrul Comertului: J23 / 1945 / 24.09.2002

Cod fiscal: R 332124

Cont: RO35BPOS70903296299ROL08, BANC POST AG. MAGURELE

Va rugam sa ne trimiteti comanda ferma specificand datele fiscale ale intreprinderii dvs. pentru facturare.

Cu stima,

Sef Departament IRASM

Valentin Moise

Anexa 1 la Oferta 3-GM de Studii de inactivare a microorganismelor

Activitati ale Laboratorului de Microbiologie IRASM				
Nr. crt.	Serviciu/Etapa de studiu	Detalii / Conditii	Livrabile*	Timp de realizare**
1.	Determinarea radiorezistentei unui microorganism (minim 5 doze)	<p>a. Oferta include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cultura microorganismului (tulpinii) - prepararea si portionarea suspensiei (1 replicat/doza) - iradierea la minim 5 doze sub-letale - determinarea total celule supravietuitoare la fiecare doza; 3 replicate / suspensie. - intocmirea curbei de scadere cu doza (min. 5 puncte) si calcularea indicelui D10 <p>b. Cu ajutorul graficului care se genereaza, metoda prezice procentul de celule moarte in urma unei anumite doze de iradiere, pornind de la o concentratie cunoscuta. Implicit, prin aceasta metoda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se determina doza letala a unei suspensii microbiene cu concentratie viabila cunoscuta • se poate ajusta doza daca, la un moment dat, se doreste cresterea sau scaderea concentratiei inoculului de start <p>c. Studiul este valabil in conditiile respectarii tulpinii, a temperaturii de stocare si a mediului in care se iradiază si se pastreaza inoculul dupa iradiere.</p> <p>d. IRASM poate pune la dispozitia tulpina, in masura in care aceasta este disponibila in colectii. Alternativ, solicitantul trebuie sa furnizeze tulpina.</p>	<p>- Raport de cercetare sau</p> <p>- Studiu de radiorezistenta (inclusiv determinarea valorii D10 a tulpinii)</p>	Max. 20 de zile / tulpina
2.	Cuantificarea anticorpilor din plasma animalului (vaccinat si control) - metoda ELISA pentru imunoglobuline (ex. IgG, IgY) specifice unui microorganism.	<p>a. Oferta include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cultura microorganismului (antigenul) - Prepararea placii ELISA - minim 3 replicate (= godeuri) / varianta experimentală - Reactia imunologica, citirea si interpretarea rezultatelor <p>b. Solicitantul trebuie sa puna la dispozitie proba (plasma).</p>	<p>- Raport de cercetare sau</p> <p>- Studiu</p>	15 zile / studiu
3.	Determinarea radiorezistentei unei populatii de microorganisme dintr-un produs finit sau materie prima (5 probe, minim 5 doze)	<p>a. Oferta include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analiza contaminarii initiale a produsului (Total Germeni Aerobi Mezofili) prin cultura pe mediu Agar cu digerat triptic de caseina din soia TSA - conform Farmacopeii Europene; rezultat: UFC / gram sau ml de proba - Portionarea probei si iradierea la 5 doze sub-letale. - Analiza contaminarii microbiene dupa fiecare doza de iradiere <p>Studiul se efectueaza in 2 replicate, pentru a acoperi neomogenitatea probelor solide):</p> <p>b. Metoda se aplica global, unei populatii de microorganisme prezente in mod</p>	<p>- Raport de cercetare sau</p> <p>- Studiu de radiorezistenta (inclusiv valoarea D10 a populatiei produsului)</p>	20 zile / tip de proba

		<p>natural intr-un material, fara identificarea speciilor.</p> <p>c. Cu ajutorul graficului care se genereaza (curba de scadere a viabilitatii cu doza – min. 5 puncte), metoda prezice numarul de microorganisme moarte in urma unei anumite doze de iradiere, pornind de la o populatie cunoscuta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implicit, prin aceasta metoda se poate ajusta doza daca, la un moment dat, se doreste cresterea sau scaderea limitei de contaminare microbiana acceptata pentru acel produs <p>d. Studiul este valabil in conditiile respectarii procesului de fabricatie validat (materii prime, temperaturi de stocare, etape de procesare etc.), astfel incat populatia contaminanta sa fie constanta (numeric si calitativ)</p>		
4.	Evidentierea prin PCR , a prezentei genelor de rezistenta la antibiotice , pentru tulpini de microorganisme.	<p>a. – Atat pentru ADN genomic cat si pentru ADN plasmidial</p> <p>b. – Tulpinile de microorganism vor fi furnizate de solicitant.</p>	- Raport de cercetare sau - Studiu	Max. 25 de zile / tulpina (in functie de disponibilitatea primerilor)
5.	Activitatea inhibitorie a unui compus (ex. conservant, bacteriostatic) asupra unui microorganism dat sau interferenta asupra legarii acestuia de anticorpi specifici ; determinarea concentratiei minime inhibitorii (CMI) in combinatie cu, sau in absenta tratamentului cu radiatii ionizante.	<ul style="list-style-type: none"> - Metoda turbidimetrica (in mediu lichid) sau difuzimetrica (pe mediu solid). - Compusul inhibitor poate fi chimic sau biologic - Pot fi utilizate tulpini standard (ATCC) sau tulpini speciale (ex. izolate clinice, rezistente). Tulpinile standard pot fi furnizate, la cerere, de IRASM, in masura in care acestea sunt disponibile comercial in colectii. - Conform: Wiegand I., Hilpert K & Hancock R.E.W. – Nature Protocols (2008) 	- Raport de cercetare sau - Studiu	10 zile / tulpina

* Raportul de Cercetare este o descriere a activitatii efectuate si cuprinde: scopul incercarii, materiale si metode, rezultatele si interpretarea primara a acestora, concluzii. Studiul este o cercetare mai complexa, care include interpretari ale rezultatelor, comparatii, integrarea acestora intr-un context dat (stiintific sau de proces de fabricatie), recomandari/perspective – dupa caz.

** Zile lucratoare dupa primirea comenzii si a probei – acolo unde este cazul. Se pot efectua in paralel activitati pe mai multe tulpini; timpul incepe sa curga din ziua urmatoare primirii comenzii si a probei pentru fiecare tulpina in parte.

Responsabil Activitate

Dr. Mihaela Ene

Anexa 2 la Oferta 3-GM de Studii de inactivare a microorganismelor

Activitati de Iradiere la Instalatia de iradiere cu Scopuri Multiple IRASMIRASM				
Nr. crt.	Activitate	Detalii / Conditii	Livrabil[#]	Timp de realizare^{##}
1	Iradiere gamma de probe si produse de volume mici (pana la 5 dm ³)	<p>Iradierea se va efectua la iradiatorul gamma (Co-60) de cercetare, model Gamma Chamber 5000:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capacitate instalata sursa de Co-60: ~ 5,4 kCi (aprilie 2017) - Diametrul camerei de iradiere: 17 cm - Inaltimea camerei de iradiere: 20 cm - Debitul de doza in aer, in centrul camerei de iradiere: 4,1 kGy/h (aprilie 2017) - Debitul de doza minima, respectiv maxim, in aer: 3,5 kGy/h, respectiv 5,2 kGy/h (aprilie 2017) - Cu atenuatori, debitul de doza se poate reduce la ½ sau la ¼ - Raportul de uniformitate a dozei de iradiere (axial si radial, in aer) este 1,48 - Moduri de iradiere: Manual sau Automat (Doza iradiere sau Timp iradiere) - Iradiatorul se preteaza pentru volume mici de produse (volum maxim: ~ 5 dm³) - Iradierea probelor se face in aer, la temperatura camerei si presiune atmosferica normala. In cazul unor cerinte speciale, folosind montaje dedicate, se pot face iradieri pentru probe in conditii controlate de atmosfera, temperatura si presiune - Se elibereaza Raport de tratament cu radiatii ionizante, incluzand valorile dozei absorbite minime si maxime si, dupa caz, debitul dozei si/sau harta de doze - Sistemul dozimetric utilizat este etalonat cu trasabilitate la laboratorul de referinta primar NPL (UK) iar rezultatele sunt raportate cu incertitudine de masurare (k=2) - Probele se pot constitui din inocule de microorganisme, materiale sau substante organice sau anorganice care, prin forma de prezentare/ambalare, nu pun in pericol siguranta operatorilor sau a instalatiei - Probele vor fi furnizate de catre solicitant pregatite/ambalate in forma finala pentru iradiere si in aceeasi forma vor fi restituite 	Raport de tratament cu radiatii ionizante	Minim 2 zile. Timpul exact depinde de marimea si complexitatea comenzii de iradiere
2	Iradiere gamma de probe si produse de volume mari	<p>Iradierea se va efectua la iradiatorul gamma (Co-60) industrial, model SVST Co-60/B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capacitate instalata: sursa de Co-60: ~ 313 kCi (aprilie 2017) - Conveior pe doua nivele cu 52 de containere din aluminiu - Dimensiune container din aluminiu 48x48x90 cm³ 	Raport de tratament cu radiatii ionizante sau	Minim 2 zile. Timpul exact depinde de marimea si

	(pana la 10 m ³) (ex. loturi – pilot)	<ul style="list-style-type: none"> - Instalatia se preteaza pentru tratare produse de densitate $\leq 0,3 \text{ kg / dm}^3$ - Timp minim de iradiere, de rotire a unui container in jurul sursei in toate cele 52 de pozitii, 1 h si 19 min - Debitul dozei de iradiere in aer in cele 52 de pozitii in jurul sursei variaza de la $< 1 \text{ kGy/h}$ la $> 30 \text{ kGy/h}$ - La un ciclu complet (52 de pozitii in jurul sursei) al unui container, nu se pot livra produselor doze minime mai mici de 3 kGy - Raportul de uniformitate a dozei de iradiere (D_{\max}/D_{\min}) a produselor depinde de densitatea materialului tratat - Moduri de iradiere: Iradiere in sarja sau Iradiere continua - Radiatorul se preteaza pentru volume mari de produse ($\sim 10 \text{ m}^3$ deodata) dar poate fi utilizat si pentru iradiere de probe cu volum mic, amplasate in containerele de produse sau in locuri prestabilite din camera de iradiere - Iradierea produselor se face in aer, la temperatura camerei si presiune atmosferica normala. In cazul unor cerinte speciale, folosind montaje dedicate, se pot face iradieri pentru probe mici in conditii controlate de atmosfera, temperatura si presiune - Se elibereaza Raport sau Certificat de tratament cu radiatii ionizante, incluzand valorile dozei absorbite minime si maxime si, dupa caz, debitul dozei si/sau harta de doze - Sistemul dozimetric utilizat este etalonat cu trasabilitate la laboratorul de referinta primar NPL (UK) iar rezultatele sunt raportate cu incertitudine de masurare ($k=2$) - Probele se pot constitui din inocule de microorganisme, materiale sau substante organice sau anorganice care, prin forma de prezentare/ambalare, nu pun in pericol siguranta operatorilor sau a instalatiei - Probele vor fi furnizate de catre solicitant pregatite/ambalate in forma finala pentru iradiere si in aceeasi forma vor fi restituite 	Certificat de tratament cu radiatii ionizante	complexitatea comenzii de iradiere
--	--	--	---	------------------------------------

Toate activitatile se finalizeaza cu un Raport de tratament sau Certificat de tratament in care se regasesc detaliile activitatii efectuate.

Zile lucratoare dupa primirea comenzii si a materialului de iradiat. In cazul probelor, timpul incepe sa curga din ziua urmatoare primirii comenzii si a probei. Iradierea de volume mari necesita programare.

Responsabil Activitate
Dr. Mihalis Cutrubinis