

Newsletter

GammaPlus



14

Creșterea competitivității prin inovare și îmbunătățirea proceselor de fabricație cu iradieri gamma tehnologice

Editori:

- **Valentin Moise**, Cercetător Științific gr. III la IFIN-HH IRASM
- **Mihalis Cutrubinis**, Cercetător Științific gr. III la IFIN-HH, Departamentul de Iradieri Tehnologice IRASM
- **Mihaela Ene**, Cercetător Științific gr. III la IFIN-HH, Departamentul de Iradieri Tehnologice IRASM
- **Diana Savu**, Cercetător Științific gr. III la IFIN-HH Departamentul de Fizica Vieții și a Mediului
- **Dan Enache**, Șef Departament Centrul de Transfer Tehnologic și Marketing din IFIN-HH

27 Martie 2020

Evaluarea degradării materialelor iradiate - metoda colorimetrică

Colorimetria furnizează o metodă standardizată pentru cuantificarea percepției culorii. În funcție de diferitele domenii de aplicație, de-a lungul timpului au fost dezvoltate diferite tehnici de măsurare a culorii, toate având la bază spectroscopia de reflexie/transmisie în spectrul vizibil. Corespunzător, au fost stabilite diferite spații de culoare în care culoarea și diferențele de culoare sunt cuantificate.

În cazul iradierilor tehnologice, interesează, în primul rând, modificările de culoare care pot fi induse în materiale prin acest proces. Deoarece aceste modificări pot fi de natură chimică (rupere de legături chimice, formare de noi compuși chimici) sau fizică (formarea de centri de culoare în timpul iradierii), textura materialului nu contează. Din acest motiv, în cazul materialelor solide netransparente, pentru evaluarea modificărilor de culoare induse prin iradiere este recomandată spectroscopia de reflexie în vizibil cu iluminare difuză. În **Fig. 1** este prezentat un spectrocolorimetru portabil cu iluminare difuză, aflat în dotarea Departamentului de Iradiere tehnologice IRASM. În principiu, acest tip de spectrocolorimetru poate fi folosit pentru toate tipurile de probe opace care prezintă suprafețe omogene colorimetric pe un disc cu un diametru de minim de 4 mm.



Figura 1. Spectrocolorimetru portabil Konica Minolta CM-26 d

Recomandarea organizației Commission Internationale de l'Éclairage (CIE) este de a folosi pentru coordonatele de culoare spațiul CIE $L^*a^*b^*$ în combinația iluminant / observator standard $D_{65}/10^\circ$, iar pentru diferența totală de culoare ecuația $dE^* 2000$. Cu toate acestea, sunt aplicații pentru care s-au standardizat sisteme specifice de culoare.

Un exemplu de aplicație, de interes industrial, este degradarea materialelor plastice supuse unor procese fizice sau chimice. În general, îngălbenirea unui material este asociată cu degradarea acestuia prin încălzire, expunere la lumină, la agenți chimici sau prin alte metode de prelucrare. Indicii de îngălbenire sunt folosiți, în principal, pentru a evalua aceste tipuri de degradare.

Standardul **ISO 17223 Plastics - Determination of yellowness index and change in yellowness index** prezintă o metodă instrumentală pentru determinarea indicelui de galben și a modificărilor acestuia pentru materiale plastice (semi) transparente și opace. Formele în care se evaluează materialul pot varia de la pulbere până la plăci cu suprafețe netede sau modelate. Unul dintre principalele documente de referință pentru această metodă este standardul general **ASTM E313 Standard Practice for Calculating Yellowness and Whiteness Indices from Instrumentally Measured Color Coordinates**. Indicele de îngălbenire (YI) este considerat, în acest caz, ca o deviație cromatică spre galben față de o referință incoloră sau albă. În termeni fizici, o suprafață albă este aceea care reflectă puternic (mai mult de 50 %) lumina de-a lungul întregului spectru. Cu cât este mai uniformă și mai mare reflectanța, cu atât materialul pare mai alb. Sunt mai multe ecuații standardizate pentru evaluarea YI. În exemplul pe care îl prezentăm mai jos, am folosit YI E313[D65/10].

În **Fig. 2** sunt prezentate spectre de reflexie pentru plăci din PVC fără aditivi, neiradiate și iradiate gama între 5 și 50 kGy. Se poate vedea că materialul neiradiat este foarte apropiat de un alb ideal, cu un indice de îngălbenire mic (2,19), pe când iradierea gama, chiar și la doza de 5 kGy, induce o îngălbenire vizibilă (YI=9,91), care corespunde unei diferențe totale de culoare de 3,69 unități $dE^* 2000$ între proba iradiată la 5 kGy și cea neiradiată. Deoarece în acest caz YI este mai sensibil decât $dE^* 2000$, este de preferat folosirea acestuia în astfel de teste.

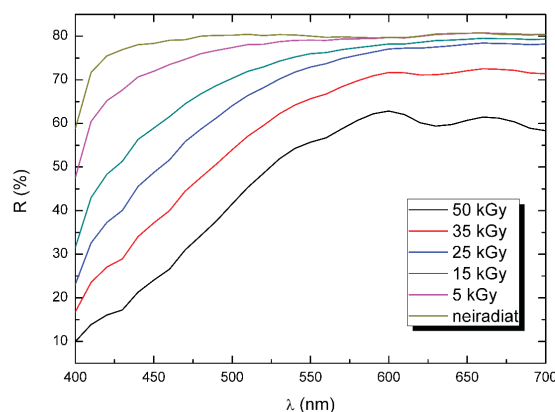


Figura 2. Spectrele de reflexie pentru plăci din PVC, neiradiate și iradiate gama

Dr. Daniel Neguț, Cercetător Științific gr. III,
 e-mail: dnegut@nipne.ro
<http://gammaplus.nipne.ro>

Testele rapide imunocromatografice

Testele imunocromatografice, cunoscute ca teste “în casetă” sau “pe bandă”, sunt teste serologice (utilizează reacția între un anticorp și un antigen) din categoria testelor rapide. Cel mai cunoscut test de acest tip este cel de sarcină.

Principiul este același ca la testele ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assays*) și anume un sandwich de anticorpi ce recunoaște și interacționează cu un antigen specific, producând o modificare de culoare, cu diferența că reacția imunologică are loc pe o membrană celulozică (ex. nitroceluloza) – ca fază staționară; analiții sunt puși în contact în urma deplasării fazei mobile, prin capilaritate.

Pentru astfel de teste sunt utilizate două categorii de anticorpi:

- cei primari, specifici pentru antigen (recunosc molecula cu rol de epitop, de obicei o secvență de aminoacizi, din antigen - fig. 1)
- cei secundari, cu specificitate pentru anticorpii primari.

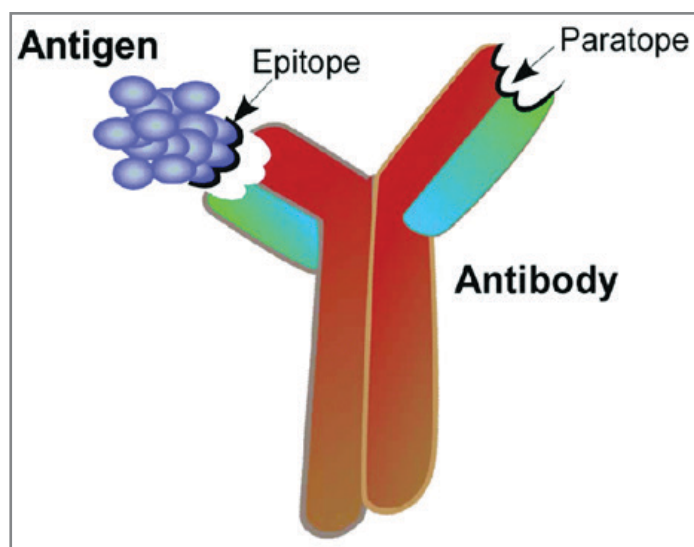


Fig. 1 Structura unui anticorp și recunoașterea specifică a antigenului. Deng X., Storz U., Doranz B.J. (2017)

Analitul care se identifică este prezent în faza mobilă (lichidă).

Avantajele testelor imunocromatografice:

- sunt ieftine (preț de producție 1-2 Euro)
- sunt foarte rapide (5-15 minute până la aflarea rezultatului)
- proba biologică este ușor de obținut: urina, secreție nazală (recoltată cu un tampon exudat), sânge periferic (obținut din deget, câteva picături).
- nu necesită aparate scumpe, laborator specializat sau personal cu competențe înalte, pentru citire.
- rezultatul se citește cu ochiul liber.
- sunt foarte simplu de folosit, motiv pentru care testarea poate fi

implementată în puncte de triaj sau centre Point-of-care testing

- sunt stabile pe un interval larg de temperatură și umiditate.
- pot fi aplicate pentru categorii diverse de afecțiuni sau stări fiziologice: infecții, sarcină, fertilitate, marker de boală cardiacă, abuz de medicamente, consum de droguri
- pot detecta atât anticorpi (faptul că pacientul a dezvoltat sau dezvoltă în prezent imunitate la o infecție), cât și antigene (faptul că pacientul este, în momentul testării, infectat sau purtător)

Dezavantajele testelor serologice imunocromatografice:

- Nu sunt cantitative (dau doar răspunsuri da/nu)
- Sunt mai puțin sensibile (au un prag de detecție mai ridicat) și mai puțin precise decât testele de referință

Alcătuirea unei truse de testare rapidă imunocromatografică

Anticorpul primar este complexat de obicei cu aur coloidal, și depus în suportul absorbant de reținere a probei (*sample pad*), situat la capătul de încărcare a probei (fig. 2).

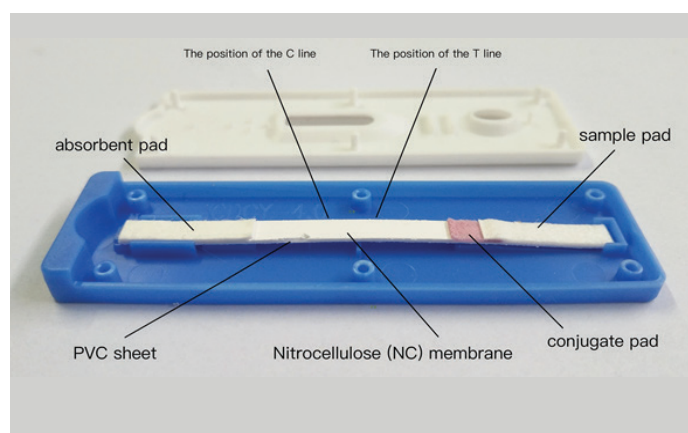


Fig. 2 Componentele unui test imunocromatografic. Xianglong Yu & colab., 2018

Când proba este adăugată (ex. urină, sânge, ser, plasmă sau lichid de spălare din exudat), anticorpul primar este solubilizat, recunoaște antigenul de detectat (din probă) și formează imediat un imunocomplex cu acesta. Complexul înaintază prin capilaritate până la cel de-al doilea anticorp, imobilizat pe membrana celulozică sub forma unei benzi subțiri, de cca 1 mm (banda Test = T). Formarea noului imunocomplex (antigen/anticorp primar/anticorp secundar) produce colorarea benzii în roșu /mov, astfel încât aceasta devine vizibilă cu ochiul liber. Așadar, colorarea benzii-test atestă prezența antigenului în proba biologică (test pozitiv). Absența antigenului nu conduce la formarea imunocomplexului tripartit și deci, nici la colorarea benzii test (test negativ).

Proba continuă să înainteze prin capilaritate și pozitivează a doua bandă, cea de Control Intern al reacției (banda C). Aceasta reacționează (formează complex) cu aur coloidal liber (nemarcant cu anticorpi); pozitivarea sa demonstrează că testul a fost lucrat corect (proba s-a deplasat pe o distanță suficientă). Astfel, la o probă negativă corect lucrată, se pozitivează doar banda C.

Excesul de probă migrează până în capătul opus, unde este reținut într-un suport absorbant poros (*absorbent pad*).

Toată succesiunea de materiale, cu diferite roluri, este fixată pe o bandă-suport dintr-un material rezistent mecanic (de obicei PVC) și ansamblul este montat într-o caseta cu doua deschideri: godeul pentru picurarea probei și fereastra de citire a rezultatului. Trusa de testare poate include, în funcție de formula comercială, pipete simple, de unică folosință, pentru proba biologică.

De asemenea, includerea, în trusa de testare, a unui control pozitiv extern (CPE), este o măsură care îmbunătățește substanțial calitatea trusei.

Rolul Controlului Pozitiv Extern:

- probează că, la momentul folosirii, trusa era corespunzătoare (a fost corect stocată și manevrată)
- probează modul corect de utilizare a trusei și de procesare a probei biologice, acolo unde este necesară o prelucrare: ex. spălarea exudatului pentru preluarea secreției (pentru utilizatorii neexperimentați sau la prima utilizare).

Un Control Pozitiv Extern ideal întrunește următoarele calități:

- este identic ca mod de condiționare și/sau recoltare, cu proba (ex. swab) și se prelucrează la fel ca aceasta (ex. volum, timp de agitare, încălzire etc.); dacă este diferit, este extrem de ușor de folosit (ex. lichid în sticlă cu picurător).

- este stabil după reconstituire și suficient cantitativ, pentru a fi folosit de mai multe ori, ceea ce permite verificarea testelor rămase în trusă la intervale regulate (ex. după o păstrare îndelungată sau în condiții îndoielnice).
- necesită aceleași condiții de stocare ca trusa
- are un termen de valabilitate cel puțin egal cu al trusei
- nu este periculos prin el însuși (nu este infecțios)
- dă o reacție pozitivă evidentă, indubitabilă

Majoritatea testelor rapide imunocromatografice disponibile pe piață nu conțin control pozitiv extern.

Bibliografie:

1. Deng, Xiaoxiang & Storz, Ulrich & Doranz, Benjamin. (2017). Enhancing antibody patent protection using epitope mapping information. *mAbs*. 10. 00-00. 10.1080/19420862.2017.1402998.
2. Yu X, Wei L, Chen H, et al. Development of Colloidal Gold-Based Immunochromatographic Assay for Rapid Detection of Goose Parvovirus. *Front Microbiol*. 2018; 9:953. Published 2018 May 14. doi:10.3389/fmicb.2018.00953

Dr. Mihaela ENE,
Cercetător Științific gr. III - microbiolog IRASM,
mene@nipne.ro
<http://gammaplus.nipne.ro/>



Monitorizarea condițiilor de mediu într-un laborator de evaluare a biocompatibilității dispozitivelor medicale

În laboratoarele de încercări care efectuează testarea probelor de natură biologică, există, în afara încăperilor în care sunt efectuate încercările propriu-zise, și o serie de alte încăperi în care sunt stocate, de obicei, un număr relativ mare de reactivi, mostre și contraprobe. În toate aceste încăperi trebuie monitorizate condițiile de mediu, pentru asigurarea validității rezultatelor obținute în urma încercărilor și a integrității fizico-chimice a produselor și probelor stocate pentru o perioadă mai lungă de timp (Ezzelle și colab., 2008). *Documentul de referință* care stă la baza întocmirii procedurii pentru monitorizarea condițiilor de mediu în laborator este **SR EN ISO 17025:2018** - Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări (paragraful 6.3 "Facilități și condiții de mediu").

Condițiile de mediu din încăperile din care este alcătuit laboratorul se evaluează monitorizând următorii parametri: temperatura, umiditatea relativă a aerului și presiunea atmosferică. În anumite situații trebuie monitorizată și viteza curenților de aer din anumite încăperi cu regim special. Temperatura trebuie să fie $20^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$, umiditate relativă a aerului - $65\% (\pm 5\%)$ și presiunea atmosferică - 760 mmHg . Pentru viteza curenților de aer valorile cuprinse în intervalul $10 - 20 \text{ cm/s}$ sunt considerate satisfăcătoare.

Pentru determinarea condițiilor de mediu în laborator se utilizează, în general, aparate și instrumente digitale de măsurare a microclimatului, acestea având integrați senzori de temperatură, umiditate relativă, presiune atmosferică și, opțional, concentrația de CO_2 . Un exemplu de sistem de monitorizare a microclimatului este ilustrat în Figura 1.



Figura 1. Climabox Air Quality Data Logger (Hanwell Solutions Ltd., 2019)

Un sistem complet de monitorizare a condițiilor microclimatice, ilustrat în Figura 2, trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

- Alerte configurabile (e-mail, SMS și/sau apel telefonic) pentru depășirea valorilor monitorizate, atunci când acestea nu se află în intervalul de valori stabilit de către administratorul sistemului;
- Baterie de rezervă, tehnologie de stocare și transmitere a valorilor măsurate (Store & Forward) pentru întreruperi în rețeaua de transmitere de date;
- Interfața GUI securizată, pentru vizualizarea valorilor măsurate și pentru generarea de rapoarte personalizate;
- Sistemul de monitorizare să permită adăugarea de noi senzori, de către administratorul acestuia, fără ca acesta să intervină în unitatea de centralizare a datelor (în limbaj curent, acest tip de sistem se numește "Plug and Play");
- Senzorii care intra în componenta sistemului să permită calibrarea și etalonarea individuală într-un laborator de încercări ISO 17025.

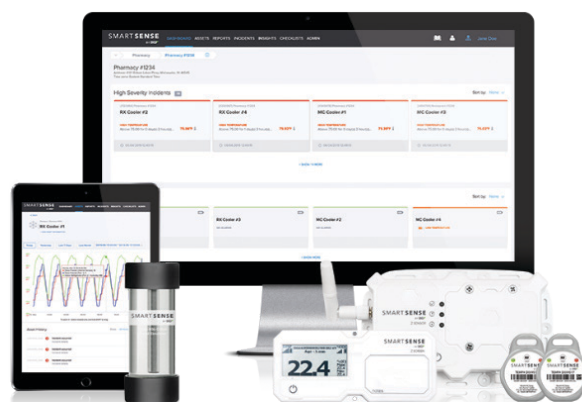


Figura 2. Sistem complet de monitorizare SmartSense (Digi International, 2020)

În cadrul Laboratorului de Evaluarea Biocompatibilității - BIOEVAL, laborator care face parte din Departamentul de Fizica Vieții și Mediului din IFIN-HH, a fost dezvoltat, suplimentar față de sistemul de termohigrometre digitale cu citire directă, un sistem de monitorizare, de tip PoC (Proof of Concept), a temperaturii și umidității relative din spațiile aferente laboratorului și a temperaturii din interiorul echipamentelor frigorifice (frigidere și/sau congelatoare) aflate în dotarea laboratorului.

Sistemul utilizează module tip SCM - Single Chip Microcomputer (Pycom, Guildford, UK) la care sunt conectați, după caz, senzorul pentru măsurarea temperaturii și umidității relative a aerului, model DHT22 (Aosong Electronics Co.Ltd., Guangzhou, China), și/sau senzorul pentru monitorizarea temperaturii din interiorul echipamentelor frigorifice, model DS18B20 (Maxim Integrated Products, Sunnyvale, CA, USA).

Fiecare modul SCM prezintă următoarele caracteristici tehnice:

- Alimentare duală: alimentator universal 5V cu mufa microUSB și baterie Li-Ion pentru alimentare de rezervă;
- Salvarea datelor măsurate se poate face local, dacă modulul are atașat un card microSD, fiecare modul în parte având astfel implementată tehnologia de stocare și transmitere a valorilor măsurate (Store & Forward) pentru situațiile în care apar întreruperi în rețeaua de transmitere de date;
- Salvarea datelor măsurate, într-o bază de date centrală, se face utilizând infrastructura WiFi disponibilă în cadrul DFVM.

Pentru salvarea datelor și afișarea acestora într-un format util a fost creată o aplicație web care prezintă următoarele caracteristici tehnice:

- Accesul securizat al utilizatorilor pe bază de username și parolă;
- Generarea alertelor, pentru moment doar prin e-mail transmis automat administratorului sistemului, în situația în care apar depășiri ale parametrilor limita prestabilită;
- Utilizatorii au niveluri de acces în aplicație diferențiate, în funcție de rolul acestora (User sau Administrator);
- Adăugarea de noi senzori care transmit date către baza de date este de tip Plug and Play;
- Interfața GUI pentru vizualizarea valorilor măsurate și pentru generarea de rapoarte personalizate;
- Posibilitatea de export personalizat al datelor într-un format utilizat de programele de calcul tabelar uzuale (MS Excel, Origin, etc.).

Aplicația descrisă anterior permite adăugarea și a altor tipuri de senzori (presiune atmosferică, CO₂, VOC, iluminare, etc.),

singurele limitări fiind reprezentate de disponibilitatea modulelor SCM în combinație cu diferiți senzori și de capacitatea fizică (adrese IP alocate dinamic) a rețelei WiFi.

Bibliografie:

1. Hanwell Solutions Ltd., (2019) <https://hanwell.com/shop/5000co2/climabox-air-quality-wireless/>. Disponibil on-line: <https://hanwell.com/shop/5000co2/climabox-air-quality-wireless/>.
2. Digi International, (2020) <https://www.smartsense.co/industries/healthcare/laboratories>. Disponibil on-line: <https://www.smartsense.co/industries/healthcare/laboratories>.
3. Ezzelle, J., Rodriguez-Chavez, I. R., Darden, J. M., Stirewalt, M., Kunwar, N., Hitchcock, R., Walter, T. și D'Souza, M. P. (2008) *Guidelines on good clinical laboratory practice: Bridging operations between research and clinical research laboratories*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 46, 18-29.

Dr. Bogdan ZORILĂ,
Cercetător Științific, DFVM, IFIN-HH
e-mail: bzorila@nipne.ro
<http://gammaplus.nipne.ro/>





Guvernul României
Programul Operațional Competitivitate



GAMMA-PLUS

Creșterea competitivității prin inovare
și îmbunătățirea proceselor de fabricație cu iradiere gamma
tehnologice


[Devino partener](#)
[Criterii de selecție](#)
[Lista propuneri întreprinderi](#)
[Login](#)
[Descriere proiect](#)
[Rezultate](#)
[Oferta servicii](#)
[Echipa de management](#)
[Infrastructura](#)
[Parteneri](#)
[Publicatii](#)
[Revista Gamma +](#)
[Evenimente](#)
[Adrese utile](#)
[Contact](#)


Gamma Plus - Prezentare generala

Proiectul GAMMA PLUS isi propune sa sprijine intreprinderile, in special cele din domeniul medico-farmaceutic, sa utilizeze infrastructura si competentele IRASM (Centrul de Iradiere Tehnologice in Scopuri Multiple) si ale laboratorului BIOEVAL, din IFIN-HH, pentru dezvoltarea de produse, tehnologii si servicii inovatoare, ori imbunatatirea celor existente, prin optimizarea proceselor de fabricatie. Pentru aceasta, au fost stabilite 3 obiective principale:

- Transferul de cunostinte pentru introducerea iradierilor tehnologice cu radiatii gamma in fluxul de fabricatie al produselor medico-farmaceutice
- Dezvoltarea unor produse noi sau imbunatite prin utilizarea iradierii cu radiatii gamma.
- Cresterea competitivitatii economice prin introducerea noului procedeu de fabricatie si/sau optimizarea proceselor existente.

IFIN-HH pune la dispozitia producatorilor romani de toate talile, atat tehnologia de iradiere cu radiatii ionizante gamma, cat si o gama larga de teste si incercari fizice, chimice si biologice, pentru investigarea efectelor iradierii si/sau certificarea produsului. Pe langa **infrastructura** de iradiere si testare (laboratoare), IFIN-HH pune la dispozitie **personal competent**, cu o vasta experienta in domeniul serviciilor oferite si cu vechime de peste 10 ani in colaborarea cu intreprinderi.

Transferul de cunostinte propus pentru implementarea proiectului include:

- **Cunostinte privind selectarea materialelor la proiectarea produsului medico-farmaceutic.**

Iradierea tehnologica, in particular sterilizarea cu radiatii ionizante, ofera avantaje competitive substantiale fata de alte procedee de fabricatie, din punct de vedere al consumurilor energetice, al aspectelor ecologice si, nu in ultimul rand, al costului de fabricatie. Se are in vedere compatibilitatea materialulelor cu acest procedeu tehnologic. Pe langa experienta si expertiza in reglementarea acestui domeniu, IRASM dispune de un laborator de calificare la iradiere care ofera servicii de testare fizico-chimica pentru stabilirea compatibilitatii unui anumit material sau produs cu procesarea prin iradiere.

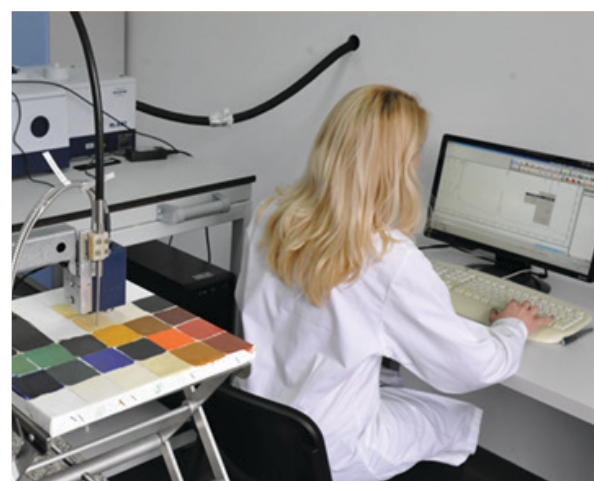
- **Cunostinte privind validarea procesului.**

In cazul particular al sterilizarii dispozitivelor medicale, validarea sterilizarii este o cerinta esentiala pentru obtinerea marcatului CE. IRASM dispune de laborator de testare microbiologica si de infrastructura pentru iradiere experimentale, care permit realizarea testelor de validare in conditii performante si competitive. Laboratorul microbiologic este acreditat ISO 17025 si are Autorizatie Buna Practica (GMP) pentru Controlul calitatii produselor medicamentoase.

- **Cunostinte privind biocompatibilitatea produselor.**

Biocompatibilitatea este o cerinta esentiala pentru o categorie larga de produse medicale, cosmetice sau alimentare. Biocompatibilitatea trebuie testata in corelare cu compatibilitatea cu procesarea prin iradiere.

Principalele **domenii de aplicatii ale iradierilor tehnologice**, pe plan mondial, includ: produse medico-farmaceutice, produse din materiale polimerice (pentru electrotehnica, pentru ambalare, etc.), produse/suplimente alimentare.



*Titlul proiectului: Creșterea competitivității prin inovare și îmbunătățirea
proceselor de fabricație cu iradiere gamma tehnologice*

*Proiect cofinanțat din Fondul European pentru Dezvoltare Regională
prin Programul Operațional Competitivitate 2014-2020*

Editorul materialului: Institutul Național de Fizică și Inginerie Nucleară Horia Hulubei (IFIN-HH)

Data publicării: 27 Martie 2020

Conținutul acestui material nu reprezintă în mod necesar poziția oficială a Uniunii Europene