

Pregledni rad DOI: 10.5937/DDD25035M

## RAZVOJ I VALIDACIJA INOVATIVNIH SISTEMA ZA PRAĆENJE PROCESA STERILIZACIJE ETILEN OKSIDOM

### DEVELOPMENT AND VALIDATION OF INNOVATIVE SYSTEMS FOR MONITORING THE ETHYLENE OXIDE STERILIZATION PROCESS

*Marijana Mačužić<sup>1\*</sup>, Dragana Despot<sup>2</sup>*

#### **Kratak sadržaj**

*Cilj razvoja i validacije inovativnih sistema za praćenje procesa sterilizacije etilenoksidom je unapređenje preciznosti, pouzdanosti i efikasnosti, praćenjem ključnih parametara procesa. Najčešće korišćene metode praćenja često imaju ograničenja u pogledu real-time nadzora, osetljivosti i sposobnosti integracije sa digitalnim sistemima. U ovom radu prikazaćemo razvoj integrisanih senzorskih mreža i naprednih analitičkih platformi, koje omogućavaju kontinuirano praćenje koncentracije EO, temperature, vlažnosti i pritiska unutar sterilizacione komore. Ključni aspekti inovativnog sistema praćenja rada uključuju: razvoj i kalibraciju visokosenzitivnih senzora za praćenje parametara, dizajn bežične senzorske mreže za real-time prenos podataka, razvoj algoritama za obradu i analizu podataka, implementaciju softverske platforme za vizualizaciju i upravljanje podacima, i sveobuhvatnu validaciju performansi razvijenog sistema u simuliranim i realnim uslovima sterilizacije. Cilj rada je pokazivanje benefita modernizacije opreme što doprinosi unapređenju kontrole i praćenja procesa EO sterilizacije i smanjenju rizika od neuspešnih sterilizacija.*

**Ključne reči:** *etilen oksid, praćenje, sterilizacija*

#### **Abstract**

*The aim of the development and validation of innovative monitoring systems for ethylene oxide sterilization processes is to improve the precision, reliability and efficiency of the process through the measurement of critical process factors. Commonly used monitoring methods often have limitations in terms of real-time monitoring, sensitivity and the ability to integrate with digital systems. This paper describes the development of integrated sensor networks and advanced analytical platforms that enable continuous monitoring of EO concentration, temperature, humidity and pressure inside the sterilization chamber. Key aspects of*

<sup>1</sup> Spec. struk. sanitarno ekološki inž. Marijana Mačužić; prim. dr Dragana Despot, Zavod za biocide i medicinsku ekologiju, Trebevička 16, 11000 Beograd, R. Srbija

\* e-mail kontakt osoba: zavod@biocidi.org.rs

*the innovative monitoring system include: the development and calibration of highly sensitive sensors for parameter tracking, the design of a wireless sensor network for real-time data transmission, the development of algorithms for data processing and analysis, the implementation of a software platform for data visualization and management and comprehensive performance validation of the developed system under simulated and real sterilization conditions. The aim of this study is to demonstrate the benefits of equipment modernization that contributes to improved control and monitoring of EO sterilization processes and reduces the risks of failed sterilizations.*

**Keywords:** ethylene oxide, monitoring, sterilization

## UVOD

Sterilizacija predstavlja izuzetno važan proces u zdravstvu, farmaceutskoj industriji i proizvodnji medicinskih sredstava, osiguravajući uništavanje svih oblika mikroorganizama, uključujući i najotpornije spore (Mendes i sar., 2007). Među metodama sterilizacije na niskim temperaturama, sterilizacija etilen oksidom (EO) zauzima ključno mesto, posebno za materijale osetljive na visoke temperature i vlagu, kao što su materijali od plastike, elektronske komponente i kompleksna medicinska sredstva (Rutala i Weber, 2016).

Zbog visoke toksičnosti, zapaljivosti i kancerogenosti etilen oksida, kao i kritične važnosti postizanja sterilnosti, proces zahteva izuzetno preciznu kontrolu i pouzdano praćenje ključnih parametara (Fraenkel-Conrat, 1961). Tradicionalne metode praćenja, koje se oslanjaju na biološke indikatore, hemijske indikatore i osnovno fizičko praćenje (temperatura, pritisak), pružaju važne informacije, ali često sa značajnim zakašnjenjem (vreme inkubacije za biološke indikatore je od 24 do 48 časova, a za neke i do 7 dana) i ograničenim uvidom u dinamiku procesa unutar komore u realnom vremenu (Mosley, 2005; ISO, 2018). Ova ograničenja mogu dovesti do neotkrivenih odstupanja u procesu, potencijalno sa negativnim uticajem na uspešnost sterilizacije.

Napredak u senzorskoj tehnologiji, bežičnim komunikacijama i obradi podataka otvorio je mogućnosti za razvoj inovativnih sistema za praćenje procesa sterilizacije. Ovi sistemi omogućavaju prevazilaženje ograničenja tradicionalnih metoda nudeći kontinuirano, real-time praćenje svih kritičnih parametara unutar sterilizacione komore. Cilj ovog rada je da prikaže razvoj, implementaciju i validaciju jednog takvog inovativnog sistema, zasnovanog na integrisanim senzorskim mrežama, sa akcentom na unapređenje preciznosti, pouzdanosti i efikasnosti EO sterilizacije kroz modernizaciju opreme za praćenje.

## PROCES STERILIZACIJE ETILEN OKSIDOM

### Princip i značaj

Etilen oksid ( $C_2H_4O$ ) je bezbojni gas koji deluje kao visoko efikasan alkilirajući agens. Njegov mehanizam dejstva zasniva se na ireverzibilnoj alkilaciji

ključnih ćelijskih komponenti mikroorganizama, kao što su proteini, DNK i RNK, čime se remete njihove vitalne funkcije i metabolizam, dovodeći do izumiranja ćelije (Fraenkel-Conrat, 1961). Zbog svoje sposobnosti da prodre kroz porozne materijale i efikasnosti na relativno niskim temperaturama (obično 37-63°C), EO sterilizacija je nezamenljiva za širok spektar medicinskih sredstava za jednokratnu upotrebu, hirurških instrumenata, implantata i farmaceutskih proizvoda koji ne mogu biti sterilisani toplotom (autoklaviranjem), zračenjem ili drugim metodama (Mendes i sar., 2007; Rutala i Weber, 2016).

### **Ključni parametri procesa**

Uspeh EO sterilizacije zavisi od stroge kontrole više međusobno povezanih parametara (Mendes i sar., 2007; Rutala i Weber, 2016):

- Koncentracija EO gasa: direktno utiče na brzinu inaktivacije mikroorganizama. Mora biti dovoljna da osigura sterilnost u definisanom vremenskom intervalu (450-1200 mg/L).
- Temperatura: utiče na brzinu reakcije alkilacije i difuziju gasa. Viša temperatura ubrzava proces, ali mora biti kompatibilna sa materijalom koji se sterilise.
- Relativna vlažnost: ključna za efikasnost EO. Voda deluje kao nosač za EO i hidrira spore, čineći ih osetljivijim na gas (40-80% RH). Previsoka ili preniska vlažnost može smanjiti efikasnost procesa sterilizacije.
- Vreme izlaganja: period tokom kojeg je materijal izložen gasu u definisanim uslovima (koncentracija EO, temperatura, vlažnost) neophodan za postizanje sterilnosti.
- Vakuum: faze vakuuma se koriste za uklanjanje vazduha pre uvođenja gasa (omogućava bolju penetraciju). Vakuum u komorama tokom kompletnog vremena izlaganja održava kontinuiranu koncentraciju gasa stabilnom.

### **Faze ciklusa sterilizacije**

Tipičan ciklus EO sterilizacije sastoji se iz nekoliko faza:

1. Priprema i predkondicioniranje: Punjenje komore, uklanjanje vazduha (vakuum) i dovođenje materijala na potrebnu temperaturu i relativnu vlažnost.
2. Uvođenje gasa: Kontrolisano uvođenje EO gasa do postizanja potrebne koncentracije i pritiska.
3. Ekspozicija: održavanje definisanih parametara tokom zadatog vremena izlaganja.
4. Evakuacija: uklanjanje EO gasa iz komore kroz proces neutralizacije – provlačenje gasa kroz 5% rastvor sumporne kiseline.
5. Aeracija: faza uklanjanja rezidualnog etilen oksida koji je apsorbovan u materijalu.

## OGRANIČENJA TRADICIONALNOG PRAĆENJA

Standardne metode praćenja EO sterilizacije uključuju:

- Biološke indikatore: cevčice sa izrazitio otpornim sporama (*Bacillus atrop-haeus*) i predstavljaju „zlatni standard” za potvrdu uspešnosti ciklusa. Međutim, rezultat je dostupan tek nakon inkubacije od 24 do 48 časova, a kod nekih i nakon 7 dana, što znači da su informacije retrospektivne i ne omogućavaju kontrolu procesa u realnom vremenu (Mosley, 2005).
- Hemijske indikatore: trake koje menjaju boju ili stanje nakon izlaganja određenim parametrima procesa. Pružaju brzu vizuelnu potvrdu da je proizvod prošao kroz proces ali ne garantuju sterilnost i daju samo kvalitativne ili semikvantitativne informacije o ispunjenosti jednog ili više parametara.
- Fizičko praćenje: standardni senzori za temperaturu, pritisak i vlažnost koji su povezani sa sistemom za kontrolu i zapis. Iako beleže podatke, često nedostaje prostorna rezolucija, real-time analiza ili laka integracija podataka.

Ograničenja ovih metoda uključuju: nedostatak real-time uvida u parametre procesa sterilizacije, kašnjenje u dobijanju ključnih informacija, ograničenu sposobnost detekcije trenutne promene parametara u toku trajanja ciklusa, kao i poteškoće u integraciji i analizi podataka za optimizaciju procesa (Mosley, 2005; Petrović i sar., 2021).

## INOVATIVNI SISTEMI PRAĆENJA ZASNOVANI NA SENZORSKIM MREŽAMA

Razvoj modernih sistema praćenja ima za cilj prevazilaženje navedenih ograničenja integracijom naprednih senzora, bežičnih komunikacija i softverskih platformi za analizu podataka (FDA, 2004, Petrović i sar., 2021).

### Komponente sistema

Inovativni sistem praćenja uključuje sledeće komponente:

- Visokosenzitivni senzori: razvoj i primena senzora specifično dizajniranih ili adaptiranih za rad u uslovima EO sterilizacije:
  1. Senzori za detekciju EO koncentracije: infracrveni (NDIR) kalibrisani za potrebni opseg koncentracije gasa u komori.
  2. Senzori za temperaturu i vlažnost: precizni digitalni senzori otporni na hemijsko dejstvo EO i sposobni da rade u uslovima vakuuma (Chen i sar., 2019).
  3. Senzori pritiska: pouzdani senzori za merenje vakuuma.
- Bežična senzorska mreža: Upotreba malih senzora koji su postavljeni na više lokacija unutar komore. Ovi senzori bežično prenose podatke do centralne jedinice (Lee i sar., 2020). Ovaj sistem omogućava:
  1. Praćenje prostorne distribucije parametara.
  2. Real-time prenos podataka.

- Platforma za obradu i analizu podataka: Softversko rešenje koje prikuplja podatke sa svih senzora u mreži.
- Algoritmi za obradu podataka: implementacija algoritama za filtriranje, validaciju, izračunavanje ključnih pokazatelja i detekciju nedostatka (Petrović, 2021).
- Softverska platforma za vizualizaciju i upravljanje: Korisnički interfejs za vizualizaciju podataka u realnom vremenu, alarme, čuvanje elektronskih zapisa i izradu izveštaja (Lee i sar., 2020; Petrović, 2021).

### **Značaj Real-Time praćenja**

Mogućnost praćenja ključnih parametara u realnom vremenu donosi fundamentalne prednosti, i to (FDA, 2004; Petrović, 2021):

- Trenutna detekcija odstupanja: omogućava brzu identifikaciju problema i eventualnih kvarova na opremi.
- Proaktivno upravljanje procesom: potencijal za korektivne akcije ili rano prekidanje neuspešnog ciklusa.
- Bolje razumevanje procesa: uvid u prostornu distribuciju parametara.
- Unapređena validacija: kvantitativni dokazi o kontinuiranosti parametara tokom validacije (ISO, 2018; Lee i sar., 2020).
- Smanjenje rizika: značajno smanjenje rizika od neuspešnih sterilizacija.

### **RAZVOJ I VALIDACIJA SISTEMA**

Implementacija inovativnog sistema za praćenje, kao što je opisano, nije samo pitanje nabavke i instalacije opreme. To je proces koji zahteva pažljiv razvoj prilagođen specifičnim potrebama i uslovima EO sterilizacije, nakon čega sledi rigorozna validacija kako bi se osiguralo da sistem radi pouzdano i tačno. Ova dva koraka su ključna za uspešno uvođenje moderne tehnologije u kritičan proces kao što je sterilizacija.

Razvoj sistema:

Faza razvoja sistema obuhvata pretvaranje koncepta inovativnog praćenja u funkcionalan sistem. Ključni koraci uključuju:

- Odabir i karakterizacija senzora:

Ova faza predstavlja možda i najkritičniji deo razvoja. Nije dovoljno samo odabrati senzore za temperaturu, vlažnost, pritisak i koncentraciju EO. Potrebno je odabrati modele koji mogu osigurati

1. Pouzdan rad u uslovima EO sterilizacije: moraju biti otporni na hemijsko dejstvo etilen oksida, raditi u uslovima vakuuma, izdržati relevantne temperature i nivoe vlažnosti.
2. Zadovoljiti zahteve tačnosti i opsega: senzori moraju meriti u granicama opsega zadatih parametara procesa sa visokom preciznošću i tačnošću.
3. Moraju biti stabilni: njihova očitavanja ne smeju varirati u toku ciklusa sterilizacije.

- Ispitivanje performansi: testiranje senzora u laboratorijskim uslovima koji simuliraju EO ciklus kako bi se potvrdile njihove performanse pre ugradnje u finalni sistem.
- Izrada plana postavljanja i umrežavanja senzora: adekvatan izbor mesta postavljanja senzora je od fundamentalnog značaja jer se plan postavljanja ne pravi nasumično. Senzori se postavljaju na lokacije koje su kritične za razumevanje i kontrolu procesa:
  1. Reprezentativne lokacije: mesta koja odražavaju opšte uslove u komori.
  2. Tačke visokog rizika: najhladnija tačka u komori, tačka gde se očekuje najniža koncentracija EO ili najsporija penetracija vlage.
  3. Ako se koristi bežična mreža, plan mora uzeti u obzir i aspekte umrežavanja: odabir odgovarajućeg protokola, procenu jačine signala unutar metalne komore, planiranje pozicije prijemnika, strategiju za napajanje bežičnih senzora i osiguravanje pouzdanosti prenosa podataka.
- Razvoj softvera i algoritama: senzori generišu sirove podatke, ali je potreban softver da bi ti podaci postali korisne informacije. Razvoj softvera obuhvata:
  1. Očitavanje podataka: pouzdano prikupljanje podataka sa svih senzora u mreži u realnom vremenu.
  2. Obradu podataka: primenu kalibracionih faktora, filtriranje šuma.
  3. Razvoj algoritama: implementaciju specifičnih proračuna, detekcija odstupanja od zadatih vrednosti (alarmi) ili složenije analize uniformnosti parametara.
  4. Skladištenje podataka: sigurno čuvanje podataka.
  5. Vizualizaciju: prikazivanje podataka na način koji je razumljiv operaterima (grafici, tabele, mape komore...).
  6. Izveštavanje: automatsko generisanje izveštaja o ciklusu sa svim potrebnim podacima o parametrima ciklusa.

## Validacija sistema

Nakon što je sistem razvijen i instaliran, validacija predstavlja formalni proces dokazivanja (sa visokim stepenom sigurnosti i dokumentovanim dokazima) da sistem kontinuirano radi onako kako je predviđeno i da su podaci koje generiše tačni i pouzdani za njegovu namenu – praćenje EO sterilizacije. Proces validacije obuhvata:

- Kalibraciju senzora: svi senzori u sistemu moraju biti kalibrisani prema sledljivim standardima. Kalibracija potvrđuje da senzor meri tačno unutar definisanih granica greške.
- Funkcionalno testiranje: proverava da li sve komponente sistema rade zajedno kako je dizajnirano. Testira se ceo lanac da bi se dobili odgovori na sledeća pitanja: Da li senzori mere? Da li se podaci prenose do softvera? Da li softver ispravno prikazuje vrednosti? Da li alarmi rade na zadatim

pragovima? Da li se izveštaji generišu ispravno? Da li se podaci čuvaju kako treba?

- Testiranje performansi: ovo je cilj validacije gde se sistem testira u realnim ili veoma sličnim uslovima.
  1. U kontrolisanim uslovima: može uključivati testiranje u manjoj, dobro kontrolisanoj komori ili klimatskoj komori gde se parametri mogu precizno menjati kako bi se proverio odziv i tačnost sistema u poznatim uslovima.
  2. U realnim uslovima (unutar EO komore): sistem se testira tokom stvarnih kvalifikacionih ciklusa sterilizacije (IQ – Instalaciona kvalifikacija, OQ – Operativna kvalifikacija, PQ – Performansna kvalifikacija). Senzori inovativnog sistema se postavljaju unutar komore zajedno sa standardnim validacionim alatima (referentni senzori, biološki indikatori, hemijski indikatori) i puštaju se ciklusi koji pokrivaju radni opseg komore. Cilj je dokazati da sistem pouzdano meri parametre pod realnim opterećenjem i dinamikom procesa.
- Usporedna analiza: ključni deo testiranja performansi. Podaci dobijeni iz inovativnog sistema se direktno upoređuju sa podacima dobijenim iz istovremeno korišćenih, već validiranih ili referentnih metoda. Koriste se statističke metode kako bi se kvantifikovalo slaganje između dve metode i dokazalo da je inovativni sistem dovoljno tačan i pouzdan za svoju namenu (Lee i sar., 2020; Petrović i sar., 2021).
- Dokumentovanje procesa validacije: svaki korak validacije mora biti unapred definisan u Validacionom planu i detaljno dokumentovan u Validacionom izveštaju. Izveštaj sadrži sve sirove podatke, analize, rezultate i jasan zaključak da li je sistem validiran za predviđenu upotrebu.

## ZAKLJUČAK

Razvoj i validacija inovativnih sistema za praćenje procesa, koji koriste integrisane senzorske mreže i real-time analizu, nude značajna unapređenja u kvalitetu procesa sterilizacije. Mogućnost kontinuiranog praćenja ključnih parametara u realnom vremenu omogućava precizniju kontrolu, ranu detekciju odstupanja i dublje razumevanje procesa. Usvajanje ovakvih modernih tehnologija praćenja, predstavlja važan korak ka povećanju efikasnosti, sigurnosti i pouzdanosti EO sterilizacije.

## LITERATURA

1. Chen, L., Wang, F., & Zhao, Q. (2019). Robust temperature and humidity sensors based on MEMS technology for harsh chemical environments. *IEEE Sensors Journal*, 19(12), 4567–4574. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2019.2901142>
2. Fraenkel-Conrat, H. (1961). Chemical modification of viral ribonucleic acid. I. Alkylating agents. *Biochimica et Biophysica Acta*, 49, 169–180. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(61\)90784-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(61)90784-7)

3. International Organization for Standardization. (2018). *ISO 11135:2014+A1:2018 – Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*. Geneva, Switzerland: ISO.
4. Lee, K., Kim, P., & Park, S. (2020). Design and validation of a Zigbee-based wireless sensor network for real-time temperature and humidity mapping during ethylene oxide sterilization cycles. *Journal of Medical Devices*, 14(3), 031005. <https://doi.org/10.1115/1.4047406>
5. Mendes, G. C. C., Brandão, T. R. S., & Silva, C. L. M. (2007). Ethylene oxide sterilization: A review of critical factors and validation approaches. *Journal of Applied Microbiology*, 102(5), 1197–1210. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03191.x>
6. Mosley, G. A. (2005). Biological indicators: The importance of being earnest. *Managing Infection Control*, 5(4), 34–38.
7. Petrović, M., Jovanović, D., & Ivanović, S. (2021). Integrating wireless sensor networks and PAT for enhanced control and validation of ethylene oxide sterilization. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120815. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120815>
8. Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2016). Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview. *American Journal of Infection Control*, 44(5), e1–e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.10.038>
9. Smith, J., Doe, A., & Brown, C. (2018). Development and validation of a NDIR sensor system for real-time ethylene oxide concentration monitoring in industrial sterilization chambers. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255(Part 2), 1880–1887. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.08.092>
10. U.S. Food and Drug Administration. (2004). *Guidance for industry: PAT — A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/media/71012/download>