

СТЕРИЛИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ЭЛЕКТРОНОВ ЛУ-10 ННЦ ХФТИ

Л.Д. Грицан¹, Р.И. Помацалюк², В.Л. Уваров²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина;

*²Национальный научный центр «Харьковский физико-технический институт»,
Харьков, Украина*

E-mail: uvarov@kipt.kharkov.ua

Проведен сравнительный анализ методов микробиологической деконтаминации, применяемых в фармацевтическом производстве. Показаны преимущества стерилизации электронным излучением. В ННЦ ХФТИ на радиационно-технологической установке с линейным ускорителем электронов ЛУ-10 производится обработка материалов и продукции, находящихся на различных этапах технологического процесса: исходного сырья (как синтетических материалов, так и растительного происхождения), готовых лекарственных форм без и в индивидуальной упаковке, отдельных элементов упаковки, конечной продукции в транспортной таре, а также стерилизация производственной одежды. Описаны особенности валидации процесса стерилизации фармацевтической продукции на ускорителе электронов, а также обеспечение требований гарантирования и контроля качества при проведении этого процесса на установке ЛУ-10.

ВВЕДЕНИЕ

Уровень микробиологической чистоты является одним из основных показателей качества фармацевтической продукции [1]. Источниками контаминации последней может быть сырье (особенно растительного происхождения), производственное оборудование, воздух, персонал, а также упаковка готовой продукции. Обеспечение стерильного окружения на каждом этапе технологического процесса является весьма дорогостоящим. Поэтому необходимым элементом практически любой фармацевтической технологии является стерилизация.

Методы микробиологической деконтаминации, применяемые в фармации, принято разделять на три группы: механические, химические и физические [2]. Каждый из методов имеет свои достоинства и недостатки, которые определяют область его применения. Так, механические методы используют преимущественно для жидких субстанций в виде их фильтрации (см., например, [3]). Химическая стерилизация может производиться растворами (пероксида водорода, нипагина, нипазола и др.), а также газом (смесь окиси этилена с флегматизаторами) [4]. Основным недостатком этого метода является его высокая токсичность. Физические методы основаны, главным образом, на нагреве субстанции (сухим воздухом или паром) либо воздействием на нее ионизирующим излучением. Стерилизация нагревом в настоящее время широко используется в медицинском и фармацевтическом производстве как технически наиболее простой и безопасный метод. Вместе с тем, возможности его применения ограничены в случае, когда продукция или ее упаковка не обладают стойкостью к высоким температурам. Поэтому в последние десятилетия все большее распространение получает стерилизация ионизирующим излучением [5, 6].

В настоящей работе проанализированы особенности микробиологической деконтаминации фарма-

цевтической продукции высокоэнергетичными электронами и валидации этого метода, а также показаны условия его реализации на радиационно-технологической установке ЛУ-10, действующей в Научно-исследовательском комплексе (НИК) «Ускоритель» ННЦ ХФТИ.

1. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

1.1. ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

1.1.1. Характеристикой микробиологической контаминации является количество колонийобразующих единиц (КОЕ), приходящееся на 1 г (мл) продукции [7]. Эта величина, в зависимости от конкретных условий, может изменяться в очень широких пределах (от единиц до миллионов) и включать разные виды микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися контаминантами являются энтеробактерии, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, споровые анаэробы, плесневые и дрожжевые грибы. Распределение их относительного содержания и стойкости к радиации в биопродукции может быть как близким к некоторому стандартному, так и отличаться от него (например, для неорганических материалов и сырья растительного происхождения).

Обычно технические условия (фармакопейная статья) на каждое лекарственное средство содержат информацию о допустимом уровне концентрации в нем микроорганизмов. Его величину принято называть уровнем обеспечения стерильности (УС) и выражать в единицах 10^{-k} , где k – целое число [5]. Таким образом, если допустимая концентрация микроорганизмов i -вида составляет N_{\max}^i , а реальная биопродукция (инициальная контаминация) N_0^i , то процесс стерилизации должен обеспечить снижение последней не менее, чем в N_0^i / N_{\max}^i раз.

1.1.2. Процесс радиационной деконтаминации основан на деструкции ДНК микроорганизмов ионизирующим излучением, в результате которой они теряют способность к размножению (инактивация). Количественной характеристикой радиационной стойкости микрофлоры является величина поглощенной дозы излучения, D_{10}^i , обеспечивающая инактивацию 90% популяции микроорганизмов i -типа. Изменение их концентрации n^i в процессе воздействия ионизирующего излучения можно описать кинетическим уравнением первого порядка

$$\frac{dn^i}{dt} = -Y_i \dot{D} n^i, \quad (1)$$

где Y_i – радиационный выход инактивирующих повреждений микроорганизмов на единицу поглощенной дозы излучения (Гр); \dot{D} – мощность поглощенной дозы (Гр·с⁻¹). Отсюда зависимость величины n^i от времени облучения t имеет вид

$$n^i(t) = n_0^i \exp(-Y_i \dot{D} t). \quad (2)$$

Величина $\dot{D} t$ соответствует полученной дозе D , откуда

$$n^i(D) = n_0^i \exp(-Y_i D). \quad (3)$$

Таким образом, $D_{10}^i = Y_i^{-1} \cdot \ln 10$, и необходимый уровень стерильности YC_i по биоагрузке i -типа может быть обеспечен путем воздействия на продукцию дозой

$$D_{st}^i = -Y_i^{-1} \ln(YC_i) = -D_{10}^i \log(YC_i). \quad (4)$$

Величина D_{10} для сложной биоагрузки может быть рассчитана по данным ее микробиологического анализа либо определена экспериментально путем передачи пробам продукции набора восходящих доз с учетом деконтаминации наиболее радиационно стойкого компонента биоагрузки [8].

1.1.3. Под воздействием ионизирующего излучения помимо микробиологической деконтаминации может происходить также ряд физико-химических процессов. В случае медицинских материалов и изделий однократного применения (перевязочные материалы, одежда, шприцы, системы переливания и т. д.) такие процессы сопровождаются, главным образом, изменением механических характеристик продукции (см., например, [9]).

При воздействии излучения на фармацевтическую продукцию существенное влияние может оказывать образование свободных радикалов, способствующих вторичным химическим реакциям [6]. В результате возможно изменение некоторых физико-химических и фармакологических характеристик продукции, в частности, ее цвета [10], биологической активности, токсичности и др. [6, 11]. Например, облучение водосодержащих субстанций сопровождается образованием радикалов H_3O^+ , $OH\cdot$. Одним из продуктов окислительно-восстановительных реакций с их участием является токсичный пероксид водорода [12]. Поэтому при проведении радиационной стерилизации подобных сред необходим дополнительный контроль.

1.2. ОСОБЕННОСТИ СТЕРИЛИЗАЦИИ γ -И ЭЛЕКТРОННЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

1.2.1. Основными видами излучений, используемых для стерилизации, являются γ -излучение, создаваемое радионуклидными источниками на основе изотопов Co-60 и Cs-137, а также электронное и тормозное излучения, генерируемые ускорителями [13].

Как следует из формулы (2), скорость изменения популяции микроорганизмов под облучением определяется мощностью поглощенной дозы \dot{D} . В случае облучения электронами с энергией E_e

$$\dot{D}_e = \varphi_e \frac{dE_e}{dz}, \quad (5)$$

где φ_e – плотность потока электронов (см⁻²·с⁻¹);

$\frac{dE_e}{dz}$ – тормозная способность материала на единицу его массовой толщины z (МэВ·см²·г⁻¹). Например, для углеродоподобных сред в практическом диапазоне значений энергии электронов $E_e = 2 \dots 10$ МэВ,

величина $\frac{dE_e}{dz} \sim 2$ МэВ·см²·г⁻¹ [14].

В случае воздействия γ -излучения с энергией E_γ выражение для мощности дозы имеет вид

$$\dot{D}_\gamma = \mu_{en}(E_\gamma) \varphi_\gamma E_\gamma, \quad (6)$$

где μ_{en} – энергетический коэффициент ослабления γ -квантов (см²·г⁻¹), φ_γ – плотность их потока.

1.2.2. В реальных радиационно-технологических установках отношение $\dot{D}_e / \dot{D}_\gamma$ достигает величины $\sim 10^3$ и более. В то же время, соотношение глубин проникновения этих видов излучения в материал составляет $(\mu_{en} \cdot E_e)^{-1} \frac{dE_e}{dz} \sim 7$. Таким образом,

преимуществом стерилизации γ -излучением является возможность обработки продукции с большей поверхностной плотностью (до 30 г·см⁻²). Вместе с тем на таких установках мощность дозы обычно не превышает значений $\sim kГр \cdot ч^{-1}$. Кроме того, снижение плотности потока γ -квантов в связи с распадом радионуклидов в источнике (например, период полураспада Co-60 составляет 5,3 года) требует постоянного увеличения времени облучения для достижения стерилизующей дозы. Это создает риск регенерации биопопуляций на обрабатываемой продукции. Дополнительной проблемой является необходимость обращения с высокоактивными γ -источниками на всех этапах от их изготовления до утилизации [15].

В случае стерилизации пучком электронов мощность дозы достигает значений $\sim kГр \cdot с^{-1}$. Однако толщина обрабатываемого материала не должна превышать 4 г·см⁻² при одностороннем и 9 г·см⁻² при двухстороннем облучении в случае воздействия электронами с энергией 10 МэВ. Кроме того, ввиду особенностей взаимодействия такого излучения с веществом распределение поглощенной дозы по

объему облучаемого объекта оказывается существенно неоднородным. Это распределение определяется энергией электронов, поверхностной плотностью материала и его распределением в объеме обрабатываемого объекта, распределением плотности потока электронов на поверхности объекта, а также режимом его облучения (одно- или двухсторонним) [16]. Степень неоднородности распределения дозы выражается через отношение D'_{max} / D'_{min} , где D'_{max} и D'_{min} соответственно максимальное и минимальное значения дозы в объеме объекта. Для γ -установок это отношение обычно составляет 1,5...1,7, для ускорителей электронов – 1,8 и более [17]. При этом увеличение температуры материала после облучения не превышает величины $\Delta T = D / c$, где c – удельная теплоемкость. Обычно ΔT составляет не более 10...30 град.

1.2.3. Процесс радиационной стерилизации (РС) включает перемещение с помощью конвейера транспортных контейнеров, в которых размещают ящики с продукцией, через зону облучения в заданном режиме. В соответствии с международными стандартами [5] критическими параметрами процесса стерилизации на ускорителе являются:

- энергия электронов;
- средний ток пучка;
- ширина зоны его сканирования на поверхности объекта;
- скорость перемещения объекта через зону облучения (скорость конвейера);
- поглощенная доза.

2. РАДИАЦИОННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ УСТАНОВКА ЛУ-10

В ННЦ ХФТИ создана и находится в эксплуатации радиационно-технологическая установка с линейным ускорителем электронов ЛУ-10 (10 МэВ; 10 кВт). Излучатель ускорителя размещен горизонтально и имеет на выходе систему сканирования пучка в вертикальной плоскости (Рис. 1).

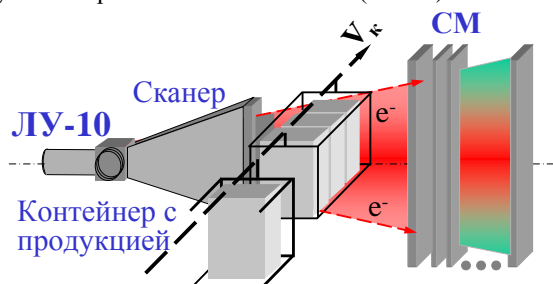


Рис. 1. Выходные устройства ускорителя ЛУ-10

В состав установки входит конвейер для дистанционного перемещения транспортных контейнеров с обрабатываемой продукцией в зону облучения и обратно. Излучатель находится в бункере с толстыми стенами из бетона, обеспечивающими защиту персонала от радиации. Конвейер размещен в специальном лабиринте, что позволяет производить непрерывную загрузку/выгрузку продукции в безопасных условиях.

Непрерывный мониторинг режима обработки продукции производится с помощью системы кон-

троля [17], включающей:

- автоматическое рабочее место (АРМ) оператора;
- сервер базы данных;
- сервер параметров ускорителя;
- локальную сеть;
- технологические измерительные каналы критических параметров режима обработки.

Каждый измерительный канал снабжен рабочим эталоном для калибровки. Кроме того, независимая калибровка всех основных средств измерений проводится ежегодно ННЦ «Институт метрологии».

Особое внимание уделяется измерениям поглощенной дозы. Прямые измерения дозы в off-line режиме производятся с помощью рабочих дозиметрических систем Harwell Red 4034 и ВЗ [18]. Их калибровка on-site выполняется с помощью референтных дозиметров типа RISO polystyrene [19], обеспечивающих прослеживаемость измерений к Национальному эталону дозы Великобритании. Внешний контроль точности измерений дозы осуществляется путем участия в межлабораторных сличениях, проводимых в рамках проектов МАГАТЭ.

Непрерывный on-line мониторинг поглощенной дозы производится с помощью разработанного в ННЦ ХФТИ метода, основанного на анализе электронного излучения за обрабатываемым объектом [20, 21]. На Рис. 2 приведен скриншот графического интерфейса АРМ оператора радиационной обработки. Система позволяет отслеживать ее режим для каждого контейнера с грузом, а также при необходимости блокировать процесс обработки. Так, при остановке конвейера происходит автоматическое выключение пучка и наоборот.

На ускорителе ЛУ-10 ежегодно обрабатывается свыше ста тонн продукции, находящейся на разных этапах фармацевтической технологии: сырья (как синтетического, так и растительного происхождения), готовых форм без и в индивидуальной упаковке, элементов упаковки, готовой продукции в транспортных ящиках, а также производственной одежды.

Все критические параметры обработки каждой партии продукции архивируются на электронных носителях и хранятся в течение 10 лет.

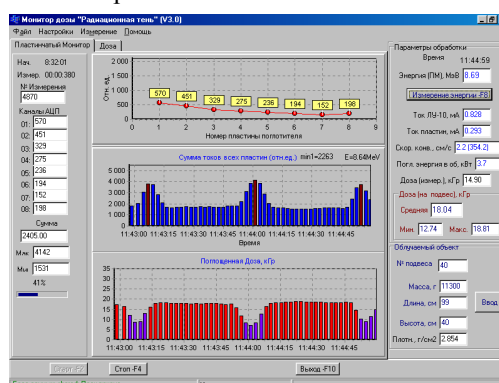


Рис. 2. Графический интерфейс режима обработки продукции

3. ВАЛИДАЦИЯ РС ФАРМПРЕПАРАТОВ

3.1. Организация процесса стерилизации медицинских изделий с применением как γ -, так и электронного излучения регламентируется стандартом

ISO 11137. Его применяют при производстве медицинских материалов и изделий однократного применения, а также в фармацевтике, что имеет существенные различия, обусловленные последствиями воздействия излучения на материалы (см. п. 1.1.3).

Перед началом валидации процесса РС основной производитель фармацевтической продукции должен установить и задокументировать желаемый конечный продукт в отношении его фармакологических, микробиологических, физических и химических свойств. Заранее должны быть также обеспечены и валидированы методики определения химической чистоты сырья и оценки чувствительности продукта к радиации. Для таких исследований используют известные физико-химические методы анализа на основе электронного парамагнитного резонанса (для измерения концентрации свободных радикалов), высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (для обнаружения следовых продуктов радиолитиза), спектрофотометрию (для контроля цвета) и др. (см., например, [6]).

3.2. Процесс валидации РС включает следующие основные этапы:

- аттестацию продукта;
- аттестацию процесса;
- аттестацию оборудования.

Целью аттестации продукта является установление материалов, входящих в его состав (включая упаковку), и документирование предъявляемых к ним требований (включая требования к уровню и системе контроля биоагрессии).

При аттестации процесса должно быть установлено максимально допустимое значение поглощенной дозы D_{max} , после обработки которой продукция сохраняет соответствие установленным требованиям. На этом этапе определяется также значение стерилизующей дозы D_{st} .

Аттестация оборудования включает анализ его состава и порядка монтажа в отношении соответствия технической документации, а также подтверждение надлежащего функционирования.

На этапе валидации процесса устанавливаются также порядок размещения продукции в транспортных контейнерах установки РС и режим обработки, обеспечивающий для каждой единицы продукции получение дозы, удовлетворяющей условиям

$$D_{st} < D'_{min}, \quad D'_{max} < D_{max}. \quad (7)$$

Выполнение этого требования подтверждается по результатам картографирования распределения дозы в объеме груза, находящегося на отдельном контейнере.

3.3. Стандарт ISO 11137 четко разграничивает зоны ответственности основного производителя продукции и оператора установки РС. Так, основной производитель несет ответственность за обеспечение соответствия и правильности выполнения всех операций в процессе стерилизации, а также испытаний на соответствие техническим требованиям на данный продукт, в том числе, установление значений D_{st} и D_{max} . В то же время, оператор облучателя должен обеспечить выполнение условий (7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стерилизация электронным излучением является экологически безопасным методом с практически мгновенной передачей требуемого значения дозы обрабатываемому объекту без его существенного нагрева. Параметры поля излучения и время его воздействия на объект (поглощенная доза) легко регулируются. Это позволяет устанавливать необходимый режим облучения в широком диапазоне характеристик обрабатываемой продукции. Предварительный анализ и оптимизация условий облучения могут быть выполнены с использованием компьютерного моделирования.

Метод может быть введен в непрерывный производственный процесс для стерилизации материала на любом этапе, в том числе, конечного продукта в транспортной таре, пригодного к реализации сразу после облучения.

При валидации метода применительно к фармацевтической продукции, помимо определения стерилизующей дозы, необходимым этапом также является установление ее максимально допустимого значения, при котором продукция сохраняет свои физико-химические и фармакологические характеристики в регламентированных пределах. Результатом такого исследования может оказаться необходимость внесения изменений в рецептуру (например, введение добавок – антиоксидантов) или технологический процесс (облучение при низкой температуре или в атмосфере инертного газа).

Система качества НИК «Ускоритель» аттестована по стандарту ISO 13485 на выполнение работ в области радиационной стерилизации изделий медицинского назначения, а также валидации этого процесса (Рис. 3).



Рис. 3. Аттестат аккредитации НИК «Ускоритель» по стандарту ISO 13485

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products (25.11.2008), p. 13, 14.

2. L.C. Webster. *Pharmacy Practice for Today's Pharmacy Technician* / Elsevier Health Sciences, 2013, p. 348.
3. *Validation of Pharmaceutical Processes* / 3-d Edition. Edited by J.P. Agaloco and F.J. Carleton. CRC Press, 2007, p. 151-153.
4. ANSI/AAMI St58:2013: Chemical Sterilization and High-Level Disinfection in Health Care Facilities, 2013.
5. ISO 11137-1. Sterilization of health care products. Radiation. Part 1. Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
6. Radiation sterilization and decontamination of pharmaceuticals and pharmaceutical raw materials. IAEA, CRP REPORT, Vienna, Austria, 2011.
7. ISO 11737-1. Sterilization of medical devices. Microbiological methods. Determination of a population of microorganisms on products.
8. ISO 11137-2. Sterilization of health care products – Radiation – Part 2: Establishing the sterilization dose.
9. A.T. Fintzon, A.V. Badeka, M.G. Kontominas, et al. Changes in physicochemical and mechanical properties of electron-beam irradiated polypropylene syringes as a function of irradiation dose // *Rad. Phys. Chem.* 2006, v. 76, № 5, p. 841-851.
10. S.M. Garech, H. Jelassi, A. Mejri, N. Ayadi. An empirical model for predicting the color variation of biologic molecules as a function of irradiated dose // *J. Radioanal Nucl Chem.* 2013, 295:67. doi: 10.1007/S 10 967-012-1847-2.
11. G. Abuhanoglu, A.Ye. Özer. Radiation Effects on Pharmaceuticals // *FABAD J. Pharm Sci.* 2010, v. 35, p. 203-207.
12. M. Silindir, A.Ye. Özer. Sterilization Methods and the Comparison of E-Beam Sterilization with Gamma Sterilization // *FABAD J. Pharm Sci.* 2009, v. 34, p. 43-53.
13. G.O. Phillips. Radiation technology in surgery and the pharmaceutical industry // *IAEA, Bull.* 1/1994, p. 19-23.
14. Доклад МКРЕ. *Радиационная дозиметрия: электронные пучки с энергиями от 1 до 50 МэВ.* М.: “Энергоатомиздат”, 1988, 280 с.
15. Code of Conduct of the Safety and Security of Radioactive Sources // *IAEA, Vienna*, 2004.
16. V.I. Nikiforov, R.I. Pomatsalyuk, Yu.V. Rogov, A.Eh. Tenishev, V.L. Uvarov, A.A. Zakharchenko. Analysis and Optimization of a Mode of the Industrial Product Processing at an Electron Accelerator // *Problems of Atomic Science and Technology. Series “Nuclear Physics Investigations”.* 2015, № 6, p. 90-94.
17. R.I. Pomatsalyuk, V.A. Shevchenko, I.N. Slyakhov, A.Eh. Tenishev, V.L. Uvarov. Development of Control System for Critical Parameters of Medical Device Sterilization at an Electron accelerator // *Problems of Atomic Science and Technology. Series “Nuclear Physics Investigations”.* 2015, № 6, p. 95-99.
18. Dosimetry for Radiation Processing. IAEA – TECDOC – 1156, 2000.
19. ISO/ASTM 51631:2011 (E). Practice for Use of Calorimetric Dosimetry Systems for Electron Beam Dose Measurements and Routine Dosimetry System Calibration.
20. Патент України № 111794. Спосіб вимірювання поглинутої дози в об'єкті при його електронному опромінюванні / В.Л. Уваров // *Бюл.* № 11, 2016.
21. R.I. Pomatsalyuk, V.A. Shevchenko, A.Eh. Tenishev, D.V. Titov, V.L. Uvarov, A.A. Zakharchenko. Development of a Method of Absorbed Dose On-line Monitoring at Product Processing by Scanned Electron Beam // *Problems of Atomic Science and Technology. Series “Nuclear Physics Investigations”.* 2015, № 6, p. 149-153.

Article received 13.10.2017

STERILIZATION OF PHARMACEUTICALS AT A LU-10 ELECTRON ACCELERATOR OF NSC KIPT

L.D. Grytsan, R.I. Pomatsalyuk, V.L. Uvarov

A comparative analysis for the microbiological decontamination techniques used in pharmaceutical industry is performed. The advantages of sterilization by electron radiation have been shown. At a radiation technological plant with an electron linac LU-10 of NSC KIPT, the processing of materials and products related to various stages of the pharmaceutical manufacturing: the raw materials (both synthetic ones and medicinal plants), the final drug products without and in individual package, the separate elements of a package, as well as the terminal-sterilization of products in the transport packs, and the working clothes also, is conducted. In the report, the features of validation of a pharmaceutical sterilization process at an electron accelerator, and also providing the QA/QC requirements when conducting that process at the LU-10 installation are described.

СТЕРИЛІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ НА ПРИСКОРЮВАЧІ ЕЛЕКТРОНІВ ЛУ-10 ННЦ ХФТІ

Л.Д. Грищан, Р.І. Помацалюк, В.Л. Уваров

Проведено порівняльний аналіз методів мікробіологічної деконтамінації, що використовують у фармацевтичному виробництві. Показано переваги стерилізації електронним випромінюванням. У ННЦ ХФТІ на радіаційно-технологічній установці з лінійним прискорювачем електронів ЛУ-10 проводиться обробка матеріалів і продукції, які перебувають на різних етапах технологічного процесу: сировини (як синтетичного так і рослинного походження), готових лікарських форм без і в індивідуальній упаковці, окремих елементів упаковки, кінцевої продукції в транспортній тарі, а також стерилізація виробничого одягу. У статті описані особливості валідації стерилізації фармацевтичної продукції на прискорювачі електронів, а також забезпечення вимог гарантування і контролю якості при проведенні цього процесу на установці ЛУ-10.