

Sterylizacja radiacyjna leków – historia, zalety, współczesność ***Radiation sterilization of drugs – past, benefits, present***

Katarzyna Skrypnik, Damian Skrypnik

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Promieniowanie jonizujące odkrył w 1896 r. Henri Becquerel. Po raz pierwszy sterylizację radiacyjną zastosowano w 1956 do wyjąłowania szwów chirurgicznych. W latach 80. XX wieku kolejne kraje zezwoliły na sterylizację leków oraz surowców roślinnych i weterynaryjnych metodą radiacyjną. Zalety sterylizacji radiacyjnej to przede wszystkim: niezawodność wynikająca z mechanizmu oddziaływania promieniowania jonizującego na organizmy żywe, brak pozostałości obróbki radiacyjnej w sterylizowanym leku, możliwość przeprowadzenia sterylizacji w dowolnym opakowaniu i dowolnej temperaturze. We współczesnej farmacji w procesie sterylizacji radiacyjnej stosuje się akceleratory elektronów o niskiej, średniej i wysokiej energii. Sterylizacja radiacyjna przeprowadzona przy użyciu wiązki elektronów ma znaczną przewagę w porównaniu do sterylizacji przeprowadzanej promieniowaniem γ . Wykorzystuje się również promieniowanie hamowania. Wznawiane są badania nad izotopem ^{137}Cs jako źródłem promieniowania. Wady sterylizacji radiacyjnej wynikają z jej uciążliwości, wysokich kosztów i różnej wrażliwości drobnoustrojów na różne dawki promieniowania. (*Farm Współ 2012; 5: 200-204*)

Słowa kluczowe: sterylizacja leków, sterylizacja radiacyjna

Summary

Ionizing radiation was discovered in 1896 by Henri Becquerel. For the first time radiation sterilization was used in 1956 to sterilize surgical sutures. In the 80's of the XX century following countries have allowed the radiation sterilization of medicaments and plant material. Advantages of radiation sterilization are: reliability, no residuals of radiation sterilization in sterilized medicament, the ability to perform the sterilization in any package and any temperature. In modern pharmacy in use are electron accelerators of low, medium and high energy. Radiation sterilization performed using an electron beam has a significant advantage compared to γ radiation sterilization. Radiation of inhibition is also in use. Researches on ^{137}Cs isotope as a source of radiation are resumed. Disadvantages of radiation sterilization result from its inconvenience, high costs and the different sensitivity of microorganisms to different doses of radiation. (*Farm Współ 2012; 5: 200-204*)

Keywords: sterilization of drugs, radiation sterilization

Rys historyczny

Promieniowanie jonizujące, mające zdolność zaczerniania kliszy fotograficznej, odkrył przypadkowo w 1896 r. Henri Becquerel, a wcześniej francuski chemik Abel de Saint-Victor w 1858 r. Jednak pojęcia promieniotwórczości użyła po raz pierwszy w 1898 r. Maria Skłodowska-Curie, która nazwała tak emisję niewidzialnego promieniowania przez niektóre pier-

wiastki występujące w stanie naturalnym. Zajął się ona badaniem tegoż promieniowania, za co wspólnie z Piotrem Curie i Henri Becquerelem otrzymała w 1903 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki. W toku swoich prac udało jej się wyizolować czysty rad (Nobel z chemii 1911 r.) i polon [1,2]. Ona również, wspólnie z Antoine Lacassagne, wykazała właściwości bakterio-bójcze promieniowania jonizującego [3]. Umożliwiło

to stworzenie nowego oręza w niekończącej się walce człowieka z drobnoustrojami chorobotwórczymi – sterylizacji radiacyjnej, będącej kolejnym wykorzystaniem odkryć genialnej polskiej noblistki.

Odkrycie przez Thomsona w 1897 r. elektronu rozpoczęło lawinę badań nad naturą promieniowania elektronowego, jego wpływem na organizmy żywe oraz sposobem jego wytwarzania. Skutkiem tych badań były pierwsze sztuczne źródła promieniowania – akceleratory cząstek konstruowane przez Cockcrofta, Waltona i Van de Graaff'a. Po II wojnie światowej kontynuowano intensywnie prace nad akceleratorami liniowymi oraz wysokoprzepływowymi reaktorami neutronowymi. Dzięki pracom Roya Erringtona otrzymano radioizotop ^{60}Co pierwotnie wykorzystywany w terapii onkologicznej, a pod koniec lat 50-tych dysponowano już wystarczającą ilością tego izotopu, aby produkować urządzenia do przeprowadzania procesu radiacji z wykorzystaniem promieni γ na szeroką skalę [4].

Przewagę sterylizacji radiacyjnej nad innymi metodami sterylizacji uświadomiono sobie bardzo wcześnie. Owocem było pierwsze zastosowanie sterylizacji radiacyjnej – w roku 1956. Użyto wówczas 2 MeV akceleratora Van de Graaff'a w celu wyjałowienia szwów chirurgicznych [4].

Sterylizacja radiacyjna na szeroką skalę została użyta po raz pierwszy w przemyśle spożywczym w celu redukcji zanieczyszczeń mikrobiologicznych przypraw ziołowych. Kolejne jej masowe zastosowanie miało miejsce w przemyśle farmaceutycznym do wyjaławiania sprzętu medycznego, implantów, przeszczepów i materiałów medycznych jednorazowego użytku; następnie znalazła zastosowanie w przemyśle kosmetycznym [3]. W 1960 r. sterylizacja radiacyjna sprzętu medycznego została wprowadzona w Wielkiej Brytanii. Również w tym czasie, w Australii, użyto promieniowania jonizującego, którego źródłem był ^{60}Co , do inaktywacji laseczki wąglika (*Bacillus anthracis*) w sierści kóz [4]. Dawka wystarczająca do zabicia spor bakteryjnych wynosiła 1,5 Mrd (15 kGy) przy mocy dawki pochłoniętej 200 000 rd/h (0,554 Gy/s) [5].

W roku 1980 Komitet Ekspertów złożonych z przedstawicieli Organizacji do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO), Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wydał oświadczenie, że spożycie żywności poddanej działaniu promieniowania jonizującego w dawce 10 kGy nie powoduje skutków niepożądanych

i toksycznych dla ludzi. W USA Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zezwoliła na użycie dawki 30 kGy do obróbki radiacyjnej przypraw oraz żywności spożywanej w małych ilościach. W latach 80-tych niektóre państwa europejskie (Wielka Brytania, Norwegia), azjatyckie (Indie, Indonezja, Izrael) oraz Australia zezwoliły na sterylizację metodą radiacyjną surowców i leków roślinnych, weterynaryjnych oraz niektórych leków (m.in. antybiotyków, alkaloidów, steroidów). W roku 1980 13% sprzętu medycznego zostało wyprodukowane przy udziale sterylizacji radiacyjnej [3]. Te przejawy szerokiej akceptacji otworzyły sterylizacji radiacyjnej drzwi do powszechnego zastosowania we farmacji i przemyśle.

Zalety sterylizacji radiacyjnej leków

Na czym polega przewaga sterylizacji radiacyjnej nad innymi technikami wyjaławiania leków? Jej pierwszą i fundamentalną zaletą jest niezawodność wynikająca z mechanizmu oddziaływania promieniowania jonizującego na organizmy żywe. Strumień elektronów wysokoenergetycznych wywołuje jonizację materii, natomiast promieniowanie γ powoduje powstanie wtórnych elektronów komptonowskich [6]. Oba zjawiska powodują przerwanie wiązań chemicznych, w wyniku czego powstają wolne rodniki i inne produkty radiolizy. Najbardziej wrażliwymi na oddziaływanie promieniowania jonizującego elementami komórki są kwasy nukleinowe oraz białka strukturalne i funkcjonalne. Bezpośredni mechanizm oddziaływania promieniowania z komórką polega na wybiciu elektronu z makrocząsteczek komórki, co w efekcie powoduje powstanie reaktywnych wolnych rodników. Istnieje również mechanizm pośredni. Jest on zależny od powstawania wysokoenergetycznych produktów radiolizy wody, które zapoczątkowują łańcuchowe reakcje rozpadu, doprowadzające do śmierci komórki drobnoustroju chorobotwórczego [6]. Na efekt letalny wpływa przede wszystkim dawka zastosowanego promieniowania, która powinna być dobrana w zależności od ilości i typu zanieczyszczeń mikrobiologicznych danego produktu farmaceutycznego [7]. Należy pamiętać o tym, że przenikliwość promieniowania jonizującego przez ścianę komórkową bakterii zależy od budowy tej ściany, co wpływa na wrażliwość drobnoustroju na promieniowanie. Sprawia to, że bakterie Gram (+) są zazwyczaj bardziej odporne na promieniowanie niż Gram (-) [8].

Kolejną zaletą sterylizacji radiacyjnej jest brak pozostałości obróbki radiacyjnej w sterylizowanym leku. Aspekt ten sprawia, że metoda radiacyjna ma przewagę nad metodą gazową, w której konieczna jest desorpcja zastosowanego tlenu etylenu. Jednocześnie promieniowanie radiacyjne cechuje się większą przenikliwością wewnątrz sterylizowanego materiału niż tlenek etylenu. Ponadto proces sterylizacji radiacyjnej nie przynosi szkód środowisku naturalnemu gwarantując skuteczność przechowywania leku do 5 lat [3].

Ważną korzyścią wynikającą z metody radiacyjnej jest możliwość przeprowadzenia sterylizacji w dowolnym opakowaniu. Stanowi to istotną przewagę w stosunku do metod termicznych i chemicznych, podczas których opakowania z tworzyw sztucznych mogłyby ulec zniszczeniu przy wysokich temperaturach [3].

Następną zaletą omawianej metody sterylizacji jest możliwość przeprowadzenia jej w dowolnej temperaturze, również poniżej 0°C. Umożliwia to sterylizację leków, w których składzie znajdują się związki wysoce termolabilne. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że procesowi sterylizacji radiacyjnej można poddać leki w dowolnej postaci oraz leki o wysokim stopniu reaktywności (np. reagujące z gazem) [3].

Sterylicacja radiacyjna wspólcześnie

Wspólcześnie w procesie sterylizacji radiacyjnej w powszechnym użyciu są akceleratory elektronów, które uznawane są za dobrą alternatywę izotopowych źródeł promieniowania [9]. Przyczyny tego faktu są następujące:

- brak wykorzystania substancji radioaktywnych,
- możliwość wykorzystania w przemysłowych procesach liniowych,
- lepsza przepustowość procesu przemysłowego,
- krótszy czas potrzebny do przeprowadzenia procesu sterylizacji [10].

Podstawowy podział akceleratorów elektronów bierze pod uwagę zakres energii promieniowania, jakie wytwarzają. Z tego względu urządzenia te podzielono na trzy grupy:

- 1. Akceleratory niskiej energii.** Ich energia mieści się w zakresie od 400 keV do 700 keV. Prąd strumienia elektronów wynosi od 25 mA do 250 mA. Szerokość strumienia elektronów ma rozpiętość od 0,5 m do 1,8 m.
- 2. Akceleratory średniej energii.** Ich energia mieści się w zakresie od 1 MeV do 5 MeV. Moc

strumienia elektronów wynosi od 25 kW do 300 kW. Szerokość strumienia elektronów ma rozpiętość od 0,5 m do 1,8 m. Typowa głębokość penetracji promieniowania zawiera się między 5 a 25 mm.

- 3. Akceleratory wysokiej energii.** Ich energia mieści się w zakresie od 5 MeV do 10 MeV. Moc strumienia elektronów wynosi od 25 kW do 350 kW. Szerokość strumienia elektronów ma rozpiętość do 1,8 m. Typowa głębokość penetracji promieniowania dla strumienia o energii 10 MeV wynosi 50 cm (przy obustronnej radiacji) [10].

W procesach sterylizacji radiacyjnej do użytku farmaceutycznego wykorzystywane są wszystkie trzy typy akceleratorów [10].

Przemysłowe wykorzystanie procesu radiacji przy użyciu akceleratorów elektronów niesie ze sobą wiele zalet:

- Wskaźnik przepustowości procesu radiacji jest wysoki.
- Koszty procesu w przeliczeniu na jednostkę produktu są konkurencyjne dla analogicznych konwencjonalnych procesów chemicznych.
- Wykorzystanie energii w procesach radiacyjnych jest bardziej efektywne niż w konwencjonalnych procesach termicznych.
- Proces radiacyjny pozwala uniknąć powstawania substancji lotnych i toksycznych [10,11].

Sterylicacja radiacyjna przeprowadzona przy użyciu wiązki elektronów ma znaczną przewagę w porównaniu do sterylizacji przeprowadzanej promieniowaniem γ . Wpływ na to mają następujące czynniki wynikające z użycia akceleratorów elektronów:

- skrócenie czasu ekspozycji,
- łatwość kontroli procesu,
- możliwość wyłączenia wiązki elektronów w każdej chwili,
- korzystniejszy rachunek ekonomiczny [10,11].

Jedną z najnowocześniejszych metod uzyskiwania promieniowania do procesów sterylizacji radiacyjnej jest wykorzystanie promieniowania hamowania [9]. Coraz częściej powraca się także do zarzuconych w latach 80 – tych XX wieku badań nad izotopem ^{137}Cs jako źródłem promieniowania [3].

Istnieją dwa dokumenty regulujące użycie sterylizacji radiacyjnej w farmacji i medycynie:

1. **Norma Europejska (EN 522)**: pozwala na stosowanie promieni γ i wiązki elektronów o energii ≤ 10 MeV (z akceleratora) w dawce minimalnej 25 kGy do sterylizacji sprzętu medycznego.
2. **Norma Międzynarodowa (ISO 1137)** zezwala na stosowanie promieniowania γ , X oraz wiązki elektronów w dawkach zależnych od rodzaju i poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zakładanego poziomu sterylności do sterylizacji sprzętu medycznego, produktów medycznych (w tym leków i szczepionek) i do diagnostyki [3].

Międzynarodowe normy sterylizacji radiacyjnej zalecają, aby dla przeciętnego poziomu wstępnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego stosować dawkę 25 kGy promieniowania γ lub elektronowego, co zapewnia uzyskanie sterylności na poziomie SAL 10^{-6} [11].

Sterylizacja radiacyjna - czy tylko zalety?

Sterylizacja radiacyjna nie jest metodą doskonałą, posiada również swoje wady:

- Szacowane koszty - wyższe niż przy metodzie sterylizacji termicznej.
- Uciążliwość – producenci leków i sprzętu medycznego często nie posiadają własnych źródeł promieniowania, co wymusza konieczność transportowania materiału do odpowiednio wyposażonej sterylizatorni.
- Różnica wrażliwości różnych drobnoustrojów na różne dawki promieniowania, co komplikuje proces sterylizacji [3].

Niedokładne wyznaczenie dawki promieniowania lub brak walidacji procesu sterylizacji stwarza zagrożenie uszkodzenia leku przez promieniowanie jonizujące. Wytwarzane na skutek radiacji wolne rodniki zapoczątkowują reakcje łańcuchowe, w wyniku których powstają trwałe produkty rozkładu leku, w tym jego izomery optyczne i strukturalne. Ma to zwłaszcza miejsce w roztworach wodnych, gdzie reaktywne formy

tlenu – produkty radiolizy wody, przyspieszają rozkład substancji sterylizowanej. Leki w stanie stałym są narażone na proces uszkodzenia w znacznie mniejszym stopniu. One jednak również w efekcie działania promieniowania podlegają przemianom takim jak: zmiany odmiany polimorficznej, zmiany w sieci krystalicznej, zmiany zabarwienia, zawartości wody, temperatury topnienia, pH, skręcalności optycznej i zawartości (powstawanie produktów radiolizy) [3].

Istotnym wymaganiem, jakie muszą spełnić leki po poddaniu ich procesowi sterylizacji radiacyjnej, jest odpowiednia zawartość środka leczniczego oraz brak szkodliwych produktów radiolizy. Jest to bardzo ważne, gdyż rozpad radiolityczny zachodzi z różną intensywnością dla różnych substancji i zależy od warunków procesu i zastosowanego źródła promieniowania. Z tego względu niezwykle istotne jest zastosowanie odpowiednio czułych metod analizy leków poddanych sterylizacji radiacyjnej [3,12].

Nie wiemy tego na pewno, czy Maria Skłodowska-Curie wykazując właściwości bakteriobójcze naturalnego promieniowania jonizującego zdawała sobie w pełni sprawę, jak daleko idące konsekwencje będzie miało jej odkrycie. Pewne pojęcie o tym mogła wyrobić sobie dzięki pionierskim pracom swojej córki Ireny i jej męża Fryderyka Joliot-Curie nad promieniotwórczością sztuczną [13]. Na pewno jednak umierając 4 lipca 1934 r. w Sancellemoz [1], była świadoma ogromu pracy, który czeka przyszłych badaczy, aby odkrycia jej znalazły powszechne zastosowanie. Pracy, która nawet dziś, w XXI wieku, nie została zakończona.

Adres do korespondencji:

✉ Damian Skrypnik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego

ul. Szamarzewskiego 84; 60-569 Poznań

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ damian.skrypnik@gmail.com

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Curie E: Maria Curie. PWN; Warszawa: 1972.
2. Marciniak B. Promieniotwórczość w lecznictwie, czyli w stronę chemii radiofarmaceutycznej. W: Jelińska A, Marciniak B. Osiągnięcia w chemii leków. Kontekst; Poznań: 2007.
3. Marciniak B, Dettlaff K. Radiation sterilization of drugs. Trends in radiation sterilization. Vienna: IAEA; 2008.
4. Morrissey RF, Herring CM. Radiation sterilization: past, present and future. Radiat Phys Chem 2002;63:217-21.
5. Whitney E, Beatty M, Taylor T, et al. Inactivation of Bacillus anthracis spores. Emerg Infect Dis 2007;6:623-7.
6. Panta PP: Podstawy oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. VII Szkoła Sterylizacji i Higienizacji Radiacyjnej; Warszawa: 2003.
7. Przybytniak G. Obróbka radiacyjna wyrobów farmaceutycznych. V Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków; Warszawa: 1999.
8. Czerniawski E. Mikrobiologiczne aspekty sterylizacji radiacyjnej. V Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej Sprzętu Medycznego, Przeszczepów, Farmaceutyków i Kosmetyków; Warszawa: 2002.
9. Marciniak B, Stawny M. Optymalizacja sterylizacji radiacyjnej leków. X Szkoła Sterylizacji Radiacyjnej i Mikrobiologicznej Dekontaminacji Radiacyjnej; Warszawa: 2009.
10. Chmielewski AG, Sadat T, Zimek Z. Electron accelerators for radiation sterilization. Trends in radiation sterilization. Vienna: IAEA; 2008.
11. Stachowicz W. Sterylizacja radiacyjna na tle innych metod wyjaławiania. IX Szkoła Sterylizacji i Higienizacji Radiacyjnej; Warszawa: 2007.
12. Marciniak B, Dettlaff K. Aktualny stan badań nad lekami sterylizowanymi radiacyjnie. IX Szkoła Sterylizacji i Higienizacji Radiacyjnej; Warszawa: 2007.
13. The Official Web Site of the Nobel Prize: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1935/joliot-curie-bio.html Dostęp: 10.04.2011