

Л. В. Неумывакин<sup>1</sup>, О. А. Зиновьев<sup>2</sup>, М. С. Зимина<sup>1</sup>, И. С. Хромов<sup>1</sup>,  
В. В. Петренко<sup>2</sup>, Г. Я. Пижов<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТ ДЕКОНТАМИНАЦИИ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УСКОРЕННЫХ ЭЛЕКТРОНОВ

<sup>1</sup> Институт молекулярной генетики РАН, Москва;

<sup>2</sup> Научный Центр "Курчатовский Институт", Москва

Лекарственные средства, не стерилизуемые в процессе производства, могут быть контаминированы микроорганизмами. Уровень микробной загрязненности нестерильных лекарственных препаратов (НЛП) является одним из основных критериев оценки качества выпускаемой фармацевтической продукции. Для обеспечения должной микробиологической чистоты НЛП используются различные методы их деконтаминации. В данной работе проведено сравнение деконтаминации лигнинового энтеросорбента "Полифана" методами пастеризации и обработки быстрыми электронами пучковопламенного разряда (ЭППР). Показано, что обработка ЭППР обеспечивает более высокий уровень микробиологической чистоты, а также сохранение его в течение всего срока годности препарата. Кроме того, обнаружено, что после обработки ЭППР возрастает адсорбционная емкость препарата. Разработанные условия деконтаминации позволяют вести обработку препарата в грузовой упаковке и могут быть использованы в фармацевтической практике.

В ряду применяемых в медицинской практике энтеросорбентов особый интерес вызывают препараты на основе гидролизованного лигнина (Полифепан, Полифан, Фильтрум СТИ, Лактофильтрум и др.) [1]. Кроме дешевизны в производстве и физиологичности, данные энтеросорбенты отличаются способностью с высокой эффективностью связывать высокомолекулярные соединения, микроорганизмы и их токсины [2]. Однако именно это уникальное достоинство лигниновых сорбентов создает дополнительные трудности, т.к. в процессе сушки и фасовки препаратов наблюдается их интенсивная контаминация бактериями и грибами. Пастеризация или автоклавирование расфасованных препаратов требуют больших энергозатрат и, при этом, не обеспечивают необходимого результата [3]. Для деконтаминации лигниновых энтеросорбентов нами предложена их обработка быстрыми электронами пучковопламенного разряда (ЭППР), получаемого на ускорителе электронов большой мощности [4]. Кроме того, обнаружено увеличение сорбционной емкости после обработки сорбента ЭППР и предложена теоретическая модель данного явления.

### Материалы и методы

В работе использовали лекарственный препарат "Полифан" производства ООО "СТИ-МЕД-СОРБ" (г. Киров) в упаковках № 10 (10 × 10 г). Упаковки были помещены в транспортную тару из гофрированного картона согласно ГОСТ 17768–90. Вес коробок с препаратом составлял 4 кг. Упаковочный материал — ламинированная бумага, полиэтилен, гофрокартон.

Блок-схема установки для обработки полифана показана на рисунке. В опытах использовали ускоренные электроны с энергией до 10 МэВ. Средняя плотность тока — в диапазоне 50 – 100 мкА/см<sup>2</sup>. Экспозиционные дозы варьировали от 100 до 400 кГр. Поглощен-

ные дозы определяли пленочными дозиметрами, а также по поглощенной энергии ускоренных электронов.

Определение остаточной активности проводили с помощью радиометра "Родон" и счетчика радиоактивности "Марк-3".

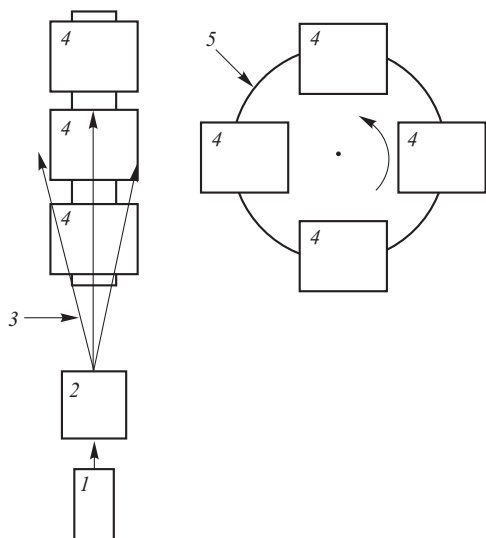
Пастеризация осуществлялась в сухожарном шкафу при температуре 80 °С в интервале времени от 15 до 120 мин.

Каждая промышленная серия до и после обработки проверялась на наличие микроорганизмов в соответствии со статьей Госфармакопеи XI издания "Методы микробиологического контроля лекарственных средств" (ГФХ1, вып.2) и изменениями № 1, 2, 3 к данной статье [5].

Испытание на микробиологическую чистоту включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов двухслойным агаровым методом, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах. В соответствии с ВФС 42-3030-98 [6] к полифану предъявляются следующие требования: общее число аэробных бактерий в 1 г препарата не должно превышать 10<sup>3</sup>, общее число грибов — 10<sup>2</sup>, при этом не допускается наличие *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Большое значение имеет проверка роста микроорганизмов в обработанном препарате в течение различных сроков его хранения. Проводили исследование арбитражных образцов препарата, заложенных на хранение в течение 1 недели, 6 недель, 12 месяцев и 24 месяцев.

Одной из основных характеристик полифана является его адсорбционная емкость. Она максимальна при влажности 60 – 70 %. Влажность полифана и его адсорбционную емкость определяли по методикам,



Блок-схема стерилизационной установки: 1 — ускоритель; 2 — сканирующий магнит; 3 — электронный пучок; 4 — ящики с объектами стерилизации на колесе; 5 — вид колеса сбоку.

описанным в ВФС 42-3030-98, а именно: влажность определяли по высушиванию до постоянного веса при температуре 105 – 110 °С, а адсорбционную емкость — по связыванию из водного раствора красителя метиленовый синий (МС).

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 показаны результаты обработки препарата “Полифан” различными дозами ЭППР. Приведены среднестатистические данные 120 независимых обработок. Из таблицы видно, что количество содержащихся в препарате бактерий и грибов уменьшается с увеличением поглощенной дозы. При величине поглощенной дозы 40 крэд микробиологическая чистота препарата соответствует требованиям ВФС 42-3030-98. Аналогичный результат наблюдали и после пастеризации препарата в течение 1,5 – 2 ч (табл. 2).

Однако с увеличением поглощенной дозы или времени пастеризации уменьшается количество влаги в препарате. При пастеризации потеря влаги приводит к резкому снижению адсорбционных свойств препарата. После обработки препарата ЭППР, несмотря на поте-

Таблица 2  
Количество микроорганизмов в препарате до и после пастеризации.

Время прогрева, мин	Бактерии, кол/г	Грибы, кол/г	Влажность, %	Адсорбция, мг МС/г препарата
0	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	65	0,064
15	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	60	0,062
30	10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>	54	0,058
60	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	43	0,050
90	10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup>	40	0,046
120	10 <sup>3</sup>	Менее 10	38	0,033

Таблица 1  
Влажность, адсорбционная емкость и количество микроорганизмов в препарате “Полифан” до и после облучения ЭППР

Поглощенная доза, крэд	Бактерии, кол/г	Грибы, кол/г	Влажность, %	Адсорбция мг МС/г препарата
0	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	65	0,064
10	10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>	65	0,066
20	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	63	0,071
30	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	58	0,074
40	Менее 10	Менее 10	55	0,083

рю влаги, его адсорбционная емкость возрастает почти на треть.

Вторым принципиальным преимуществом деконтаминации с помощью облучения ЭППР является продолжительность эффекта (табл. 3).

Сравнение результатов хранения препарата в течение 2-х лет приведено в табл. 3. Эффект пастеризации исчезает уже после 6 месяцев хранения и рост микроорганизмов продолжается в процессе дальнейшего срока хранения.

Определение остаточной наведенной активности препарата после облучения показало, что она находится на уровне фона 7 – 10 мкР/ч.

В облученном препарате через 6 недель хранения было отмечено очень незначительное увеличение количества бактерий и грибов, не превышающее допустимые значения. При дальнейшем хранении количество микроорганизмов в препарате опять снижается до величины, достигнутой после облучения.

Следует отметить, что благодаря высокой проникающей способности ЭППР, использованный метод деконтаминации позволяет обрабатывать препарат в транспортной упаковке, не нарушая ее целостность.

Увеличение адсорбции в облученном препарате, мы полагаем, связано с увеличением количества пор в структуре энтеросорбента. Их появление можно объяснить эффектом “радиационного блистеринга”. Это явление хорошо изучено и представляет собой вспучивание полимерного материала за счет микропузырьков газа, образующихся при выдавливании ионами с высокими энергиями дислокационных петель из поверхностного слоя образца.

Если принять, что весь объем газа в объеме блистера участвует в коалиценции (вспучивании), то пред-

Таблица 3  
Количество микроорганизмов в препарате до и после облучения и пастеризации при различных сроках хранения

Время хранения	Пастеризованный препарат		Облученный препарат	
	бактерии, кол/г	грибы, кол/г	бактерии, кол/г	грибы, кол/г
1 неделя	2 · 10 <sup>2</sup>	3 · 10	менее 10	менее 10
6 недель	10 <sup>4</sup>	2 · 10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	30 – 40
12 месяцев	10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup>	менее 10	менее 10
24 месяца	10 <sup>7</sup>	10 <sup>4</sup>	менее 10	менее 10

ставляется возможным рассчитать глубину проникновения ЭППР в полимерный материал [7]. Расчеты показали, что при энергии свыше 40 КэВ размеры блистеров находятся в пределах  $r = 5 - 20$  мкМ, т.е. со-

ответствуют размерам мезо- и макропор, площадь которых составляет в необлученном ЭППР лигнине  $20 - 70$  м<sup>2</sup>/г и  $0,5 - 2$  м<sup>2</sup>/г, соответственно.

Поступила 28.12.04

## ENTEROSORBENT DECONTAMINATION UNDER THE ACTION OF ACCELERATED ELECTRONS

L. E. Neumyvakin<sup>1</sup>, O. A. Zinov'ev<sup>2</sup>, M. S. Zimina<sup>1</sup>, I. S. Khromov<sup>1</sup>, V. V. Petrenko<sup>2</sup>, and G. Ya., Pizhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kurchatov Institute, Russian Research Center, Moscow, Russia

Medicinals not sterilized in the course of their production can be contaminated by microorganisms. The level of microbial contamination of nonsterile medicinal preparations (NSMPs) provides one of the most important criteria for the quality control of pharmaceuticals. Various methods are used in order to ensure proper microbiological purity of NSMPs. In this study, decontamination of the lignin enterosorbent polyphedan by pasteurization was compared to the treatment of the same preparation with high-energy electrons of the bunch-beam discharge (EBBD). The treatment with high-energy EBBD was shown to provide a higher level of microbiological purity and its retention during the whole storage life of the preparation. In addition the EBBD treatment increases the adsorption capacity of the enterosorbent. The proposed decontamination technology allows the preparation to be decontaminated inside its shipping package and can be readily used in routine pharmaceutical practice.