Pharmacia- JTPA
31 (2), 77-89, 1991

# FARMASÖTİK MADDELERİN İYONİZE RADYASYON İLE STERİLİZASYONU

Yasemin YAZAN(*)

*ÖZET*

*Sterilizasyon mutlaka gerekli olan, ısıya duyarlı ve etilen oksit ile geçimsiz farmasötik maddelerin radyasyon (yüksek enerjili elektronlar ve γ-ışınları) ile sterilizasyonu, son 15 yılda önem kazanmıştır. Basitliği, kısa süreli olması, üretim işleminin sürekliliğini sağlaması, ışınların penetrasyon yeteneğinin yüksek olmasından dolayı ambalajlanmış ürünlere de uygulanabilmesi, birçok farmasötik maddenin ışınlara dayanıklı olması, bu yöntemi diğerlerinden üstün kılmaktadır. Burada, son 10 yılda yapılan çalışmalardan ulaşılabilenler gözden geçirilmiştir.*

*RADIATION STERILIZATION OF PHARMACEUTICALS*

*SUMMER*

*Radiation sterilization, in the form of high energy electrons as well as γ-radiation, has gained importance in the last 15-years as a promising method for many heat sensitive and ethylene oxide incompatible pharmaceuticals. The simplicity, less time-consumption providing the continuity of the manufacturing process, high penetration capability of rays, applicability to packaged products as well as bulk drugs, and the general radiation stability of many pharmaceuticals under particular conditions have featured the radiation sterilization with of sterilization covering the recent period of 10-years.*

***Key Words:*** *Radiation Sterilization Pharmaceuticals.*

## GİRİŞ

Parenteral yoldan ilaç verilmesi, 1600'lerde denenmeye başlanmasına rağmen, 1906'da NF'nin beşinci baskısı ve daha sonra 1932'de BP'nin kabul etmesi ile ilk parenteraller kullanılmaya başlanmıştır (1). Sterilite, parenteral ürünün taşıması gereken en önemli özelliklerin başında gelir. Sterilizasyon, yaşayan mikroorganizmalardan arındırma tekniğidir. Enteral yoldan verilenin aksine, parenteral (Grekçe para enter-on= bağırsağın yanına) olarar verilen ilaçlar, vücudun birçok koruyucu engeli ile karşılaşmaz (2). Bu nedenle enjektabl preparatların sterilizasyonunun sağlanması, içerdikleri ilaçların stabilitesi göz önüne alınarak, tek amaç olmalıdır.

Radyasyon tekniğinden çok önceleri, kuru ısı, buhar, filtrasyon, etilen oksit, vd kullanılarak sterilizasyon işlemi yapılmakta idi. Bu tekniklerin maddeler için uygun olanının seçiminde, maddelerin katı veya sıvı, yağlı veya sulu, ısıya duyarlı veya dayanıklı olması gibi fizikokimyasal özellikleri rol oynamaktadır. Kuru ve yaş ısı ile sterilizasyonda, mikroorganizmaların ölmesi, yıkıcı oksidasyon, proteinlerin denaturasyonu, enzimatik aktivitenin kaybı gibi nedenlerle gerçekleşmektedir. Etilen oksit kullanıldığında ise, etilen oksit ile mikroorganizmaların protein ve enzim moleküllerinin -NH2, -SH, -OH, -COOH gibi reaktif gruplarının hareketli hidrojen atomunun etkileşmesi, mikroorganizmaların ölümüne yol açmaktadır (3). Gopal (3), yazdığı derlemede geleneksel sterilizasyon yöntemleri hakkında kısa bilgi verdikten sonra, son yıllarda önem kazanan radyasyon ile sterilizasyon konusunda yapılan çalışmaları özetlemiştir.

Shuettler (4) ve ark., 55 ilacın ve yardımcı maddenin radyasyonla sterilizasyonunun yapılabileceğini literatür araştırması sonucu ortaya koşmuştur. Tal'roze (5) ve ark., radyasyonla sterilize edilen farmasötik formülasyonlarda karşılaşılabilecek sorunları derlemesinde tartışmıştır. Jacobs (6), yazdığı derlemede, ilaçları ve polimerleri sınıflandırarak, γ-ışınlarının etkilerini belirtmiştir. Zalemski (7) ve ark., 311 ilaç ve yardımcı maddenin γ-ışınları ile sterilizasyonunun sonuçlarını özetlemişlerdir.

## RADYASYON İLE STERİLİZASYON

Radyasyon terimi, enerjinin elektromanyetik ışınlar olarak hareket etmesi anlamında kullanılır (1). Radyasyon enerjisi bir cisim ile karşılaştığında, bir kısmı emilirken bir kısmı geçiş yapar. Hem iyonize olan hem de iyonize olmayan ışınların kullanımı daha eskidir ve infrared ve ultraviyole olmak üzere iki önemli şekli vardır (3): İnfrared, yaydığı ısı ile mikroorganizmaları öldürür. Yeterli doz ultraviyole ışını, mikroorganizmaların hem vejetatif hem de spor şekillerine etkilidir. Bu ışınların maksimum bakteristit etkileri 240 ve 280mm arasındaki dalgaboyları ile gerçekleşir (8). Ultraviyole ışınlar, bu dalgaboylarında, canlı hücre komponetlerini ve özellikle nükleik asitleri inaktive eerek mikroorganizmaları öldürürler. Her iki radyasyonun da penetrasyon yetenekleri oldukça düşüktür. Selektif olarak

kullanılmalarına karşın, genellikle bazı farmasötiklerde ve cerrahi malzemede istenmeyen kimyasal reaksiyonlara neden olurlar (3). UV radyasyonu, havanın, suyun ve kontamine olmuş yüzeylerin dezenfeksiyonunda faydalı bir şekilde kullanılmıştır. Geçirgenlik, havada, ve demir tuzlarının var olmaması koşuluyla durgun suda çok yüksektir. Kirli suda, penetrasyon 50 inch'e kadarken, distile suda bu değer 10 feet'e yükselir (9). Abshire (9), üç farklı UV-lambasının sterilizasyon etkisini, biyolojik indikatör olarak **Bacillus pumilus**'u kullanarak, incelemiş ve belirli koşullar altında, UV-radyasyonunun farmasötik endüstri için mükemmel bir sterilizasyon yöntemi olabileceğini öne sürmüştür. Ageenkov (10) ve ark., <40°C sıcaklıkta, kuru denebilecek koşullarda, birçok ilaç ve yardımcı maddenin UV ile sterilize edilebileceğini göstermişlerdir.

İyonize olan ışınlar, özellikle yüksek enerjili elektronlar ve gama ışınları, mikroorganizmalar için öldürücüdür. Radyoaktif maddeler, üç türlü ışın yayınlarlar. Bunlar manyetik alandaki sapmalarına göre, α, β, γ ışınlarıdır ve α ve β ışınları elektriksel alanda ters yönde sapma gösterirlerken, γ ışınları sapmazlar. γ ışınları yüksüz, oldukça kısa boylu, elektromanyetik dalgalardır. X-ışınlarına çok benzemesine karşın, enerjisi çok daha yüksektir. β ışınlarının penetrasyonu, α ışınlarının penetrasyonunun 100 katıdır. Oysa γ ışınlarınınki bunlardan çok daha fazladır (11).

γ-radyasyon, enerjilerine ve maddenin atom sayısına bağlı olarak madde ile üç şekilde etkileşir (12,13):Fotoelektrik absorpsiyon, Compton saçılması ve iyon çifti oluşumu, Farmasötik ürünlerin çoğu C, H, N, O, Cl, P, S gibi elementler içerir. Co-60'ın 1.17 ve 1.33 MeV enerjiye sahip γ-ışınları öncelikle Compton saçılması gösterir. Düşük enerjili (0.1 MeV) Compton ışınları maddede ve kazanların duvarlarında fotoelektrik absorpsiyona neden olur.Compton elektronları, hızlandırıcılardan çıkan elektronlar gibi, maddeden geçerken, molekülleri uyarırlar ve iyionize ederler. Ortalama 32 eV'luk enerjinin iyon çifti oluşumuna yol açtığı söylenmektedir. İyonizasyon potansiyeli ise yaklaşık 10-16 eV'dur. Dolayısıyla moleküler uyarılmaya 16 eV kadar harcanır :AB → AB*. Eğer uyarılan moleküllerin enerjileri iyonizasyon potansiyelinden büyük ise, bu tip moleküller radikallere bölünürler: AB* → A'+B'. Serbest radikallerin bazıları kısa ömürlü bazıları da uzun ömürlüdür. Kısa ömürlü radikaller, depolimerizasyon, çapraz-bağlanma, rekombinasyon, oksidasyon, doymamışlık, vb'i gibi reaksiyonlarla yok olurlar. Uzun ömürlü radikaller ise ışınlama bittikten birkaç gün sonra bile saptanabilir ve ışınlama sonrası bozunmaya neden olabilirler.Bu tip etkiler ışınlama sonrası işlemler ile yok edilerek serbest radikaller uzaklaştırılabilir ve bu şekilde radyasyon ile sterilizasyonun yeterliliği arttırılabilir. İyonizasyon ve uyarılma tüm maddelerde ayni şekilde gelişir. Oysa diğer reaksiyonlar maddenin katı, sıvı veya gaz olmasına bağlıdır. Bunun nedeni, primer taneciklerin difüzyon olasılığının farklı olmasıdır. Birçok reaksiyon az miktarda parçalanma ürününün oluşumuna neden olup, kimyasal tayin sınırının da altındadır.

Suyun radyoliz ürünleri artık çok iyi bilinmektedir. Işınlamadan $10^{-9}$ saniye sonra, ortalama H, HO,$H_3O^+$, $H_2$, $H_2O_2$ var olacaktır. Bu radyoliz ürünlerinin çözünmüş maddelerle reaksiyona girmesi için gerekli süre, çözünmüş maddenin konsantrasyonuna bağlıdır. Çözünmüş maddeleri korumak için, serbest radikaller, özel maddelerle ($H^+$, $N_2O$, $O_2$, $HCOO^-$, glutatyon, sistamin, sistein gibi) toplanabilir. Toplayıcı maddeler ve onların reaksiyon ürünleri non-toksik olmalıdır. Genelde bu tip maddeler eklenirken çok dikkatli davranılmalıdır (3).

İyonize olan ışınların mikroorganizmalara olan letal etkisi çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır (3, 14) : Bunlardan ilki, DNA'nın direkt olarak parçalandığını öne süren hedef (Direkt Etki) teorisidir. Diğeri ise, DNA mülekülünde zincirleme reaksiyon sonucu ortamda sekonder olarak serbest radikal oluşumunun yol açtığı inaktivasyonu öne süren difüzyon (İndirekt Etki) teorisidir.

İyonlaştırıcı radyasyonlar (15): a) katılara etki ederek, kristal yapıyı değiştirirler, renk merkezleri oluşumuna neden olurlar; b) sıvılara etki ederek onları ayrıştırırlar ve radikal oluşumu dolayısıyla çözeltilerde $H_2O_2$,$H_2$, CO, $CO_2$ gibi oluşumlara yol açarlar; c) gazlara etki ederek uyarma ve iyonlaşmaya neden olurlar. Birçok gaz reaksiyonlarını katalize ederler; d) organik maddelere etki ederek ayrışmalarını ve birçok değişikliklere uğramalarına yol açarlar. Aromatik bileşikler alifatiklere oranla radyasyona daha dayanıklıdır. Bunun nedeni ise, aromatik bileşiklerde rezonans olasılığının daha fazla olmasıdır; e) polimerizasyon reaksiyonlarını kolayca başlatırlar. Polimer maddelerin ışınlanması ile önemli ve faydalı değişiklikler oluşur; bunun nedeni uzun polimer zincirleri arasında yandan bağ oluşumudur.Gazlarda, sıvılarda ve kovalan bağ içeren katı maddelerde iyonize ışınların kimyasal etkisi hemen tamamen moleküllerin iyonizasyon. uyarılma ve disosiyasyon yeteneğine bağlıdır. Gazlarda bu etki radyasyonun cinsine bağlı değildir. Oysa yoğun sistemlerde (sıvılar ve katılar) radyasyonların kimyasal etkisi, iyonlaşma yoğunluğuna dolayısıyla radyasyonun cinsine bağlıdır. Örneğin, X, $\gamma$ ve $\beta$ ışınlarının iyonlaşma yoğunluğu az, $\alpha$ parçacıklarının ki ise çoktur(15).

İyonize radyasyonda temel olarak iki tip alet kullanılır (3, 16):Elektron hızlandırıcıları ve gama radyasyon sterilizatörleri. a) Elektron Hızlandırıcıları. Van de Graff aleti, 1-3 MeV elektronlar verirken, mikrodalga lineer hızlandırıcılar 3-15 MeV elektron verir. Doz hızı öylesine yüksektir ki, sterilizasyon 1 saniyeden daha kısa sürede olur. Düşük enerjili elektronlar (50-200 keV) yüzeylerin sterilizasyonu için kullanılır. Yüksek derecede hızlandırılmış elektronlar (>1 MeV) büyük hacimdeki ürünler için kullanılabilir. Pavlov (17)ve ark., yüksek voltajlı transformasyon hızlandırıcılarının verdiği elektronların 1-2 saniyede sterilizasyonu gerçekleştirdiğini ve bu yöntemin farmasötik dozaj formlar, özellikle enjeksiyonluk preparatlar için uygun olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. b) Gama Radyasyon Steri-

lizatörleri. Gama radyasyon, aralarında Kobalt-60 ve Sezyum 137'nin en uygun bulunduğu birçok radyoaktif izotop tarafından yayılabilir. Kobalt metalinin nötronlanması ile Kobalt-60, uranyum'un füzyon ürünü olarakta Sezyum-137 elde edilir. İlkinin yarı ömrü 5.26 yıl iken, diğerinin 30 yıldır. Cs-137'nin hazırlanması daha güç olduğu için, Co-60'ın endüstirideki kullanımı çok daha yaygındır. Co-60'ın gama ışınları ile radyasyon, üründe radyoaktiviteye yol açmaz. Değişik ülkelerde işlev gören 65 gama radyasyon aletivardır. Coğrafik açıdan bunları yaklaşık %60'ı Avrupa'da, %21.5'i Amerika katısında, % 9.2'si Asya'da ve %6.1'i Avusturalya ve Yeni Zelanda'da kurulmuştur (3).

İyonize ışınlar, ısıya duyarlı ve etilen oksit ile geçimsiz maddelerin sterilizasyonunun yanısıra, ambalajlanmış üründen de geçirgenliğinin çok olması nedeniyle paketlenmiş ürünler için de kullanılabilir. Büyük çapta yapılan üretim sırasında, ürünün hazırlanması, paketlenmesi ve sterilize edilmesi işlemlerinde süreklilik sağlanabilir. Diğer sterilizasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında, işlem değişkenleri azdır. Örneğin buhar ile sterilizasyonda sıcaklık, nem ve zaman'ın kontrolu gerekirken, radyasyonun tek bir değişkeni-radyasyon dozu- vardır. Değişken sayısının düşük olması, sistemin kontrolünü daha kolay kılmaktadır. Radyasyon dozu rad olarak hesaplanır: 1 rad, maddenin 1 gramı tarafından emilen 100 erg enerjidir (14). Genellikle sterilizasyonda kullanılan miktar 2.5 Mrad'dır (18,19).

Radyasyonla sterilize edilmiş ilaçların klinik kullanıma sunulması, oldukça yavaş yürümektedir. Bunun nedeni, kısmen, yönetmelikleri belirleyen otoritelerin ve farmasötik endüstrinin tutucu yaklaşımındandır. Bunun yanısıra, radyasyon işlemini yapabilmek için gerekli kuruluşun başlangıçta çok detaylı ve pahalı çalışma yapması gerektiğidir. Örneğin, 1961 ve 1978'teki Federal Alman Yönetmeliği, ışınlanmış ilaçlarla radyofarmasötikleri eşdeğer kılarak, ilaçların ışınlarla sterilizasyonunu yasaklamıştır. İngiltere'de 1960'dan bu yana iyonize radyasyonla sterilizasyon geçerli sayılmasına karşın, 1968'de kurulan İlaç Güvenliği Komitesi, sterilizasyon güvenliğinin yanısıra ilacın etkenliğinin radyasyondan etkilenmediği ve tehlikeli ve parçalanma ürünü olmadığına ait incelemelerde bulunmaktadır. Benzer olarak, İngiliz Farmakopesi, γ-radyasyonu uygun bir sterilizasyon işlemi olarak kabul etmiş ancak üründe herhangibir parçalanma olmadığını ispatlamanın üreticiye ait olduğunu belirtmiştir. B.P., bazı toz maddelerin iyonize ışınlarla sterilizasyonunun yapılabileceğini önermektedir (20). B.P.C. ise, bu işlemin cam ve metal aletlere, plastik kaplara, sulu çözeltilere ve suspansiyonlara, tozlara ve cerrahi malzemeye uygulanabileceğini belirtmektidir (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde de, F.D.A., radyasyonla sterilize edilmiş ilaca 'yeni ürün' gözüyle bakmakta ve ilacın güvenirliğini sağlamanın üreticinin görevi olduğunu bildirmiştir. Fakat bu, A.B.D.'de radyasyonla sterilizasyona gösterilen ilginin eksikliği anlamında değildir. U.S.P. XXI'de radyasyon dozunun, başlangıçtaki miktarına ve istenen sterilite güvenlik düzeyine bağlı olarak hesaplanmasına izin veril-

miştir. Tüm bu yönetmeliklere uygun olarak, bugün oldukça fazla sayıda ilaç radyasyonla sterilize edilmektedir. Bunun yanısıra küçük radyasyon dozu uygulanan birçok ürün veya hammadde, ticari nedenlerle açıklanmamaktadır. Öncü farmasötik şirketlerin radyasyonla sterilize ettiği ve halk sağlığı otoritelerinin onayladığı preparatların bir kısmı aşağıda gösterilmiştir (3):

| | |
|---|---|
| Sulfasetamid Sodyum Göz Merhemi | %6 |
| Atropin Sülfat Göz Merhemi | %0.5 |
| Enjeksiyonluk Tetrasiklin Tozu | (IM,IV) |
| Tetrasiklin Göz Merhemi | %1 |
| Tetrasiklin Topik Merhemi | %3 |
| Tetrasiklin Offtalmik Yağlı Suspansiyonu | %1 |
| Öromisin Göz Merhemi | %1 |
| Kloramfenikol Merhemi | %1 |
| Klortetrasiklin Oftalmik Merhemi | %1 |
| Tetrasiklin Oftalmik Merhemi | %1 |
| Travaz Merhemi | |

Radyasyon ile sterilizasyonun yeterliliği, kısmen de olsa ürünün yoğunluğuna, organizmanın hidrasyon derecesine, oksijen varlığına, vb'ne bağlıdır. İşlemin yeterliliği, ya *Bacillus pumilus* sporlarının inaktivasyonu ya da *Bacillus sphaericus*'un inaktivasyon faktörlerinin saptanması ile kontrol edilir (22). Buhar, kuru ısı, etilen oksit ve radyasyon ile sterilizasyonu kontrol etmek için biyolojik indikatörler önerilmesine rağmen, ışınlar ile sterilizasyondan sonra dozimetri (ışınlanan ürün tarafından emilen dozun ölçümü) daha güvenilir görünmektedir.

Genellikle, toz haldeki ilaçlar, ışınlarla sterilize edildiklerinde, sulu ortamdakine oranla daha kararlıdır. Oftalmik merhem sıvağındaki ilaçlar da, radyasyon ile sterilizasyon dozlarına dayanıklıdır.

Işınlarla sterilize edilen ilaçlarla ilgili birçok çalışma vardır. Burada, son 10-yılda yayınlanan ve ulaşılabilen bir kısım literatürden söz edilecektir.

## İLAÇLAR

Jacobs (23), 1979'da yaptığı çalışmada, amoksisilin, flukloksasilin sodyum, metisilin sodyum ve fenetisilin potasyum gibi yarı-sentetik penisilinleri kuru halde iken γ-radyasyonla sterilize etmiş ve 5Mrad'lık dozun çok az bozunmaya neden olsa da sterilizasyon için uygun olduğunu göstermiştir. Oysa karbenisilin'in, çok düşük kontaminasyon ile, 1 Mrad dozla sterilize edilebileceği aynı çalışmada belirtilmiştir.

Gopal (24) ve ark., üre, kloramfenikol merhemi, tetrasiklin hidroklorür ve merheminin γ-ışınları ile sterilizasyonundan sonra içeriklerinde hiçbir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.

Aynı yıl, basınçla doldurulan dozaj şekilleri üzerinde deneme yapılmış, ve $N_2O$, Co-60'ın γ-ışınları ile 2.5 Mrad'lık doz kullanılarak sterilize edilmiş ve kabul edilebilir oranda $NO_2$ oluştuğu gözlenmiştir (25).

Birçok yarı-sentetik penisilin'in yüksek sıcaklıklarda hidrolize yol açabileceği kuşkusu, bakterisit ile ısıtma ve otoklav ile sterilizasyonunu olanaksız kılmaktadır. Diğer birçok yöntemde pahalı olduğu ve aseptik koşullar gerektirdiği için, γ-ışınları ile sterilizasyon iyi bir seçenek gibi gözükmektedir. Bu amaçla toz halde olan anti-psödomonal yarı-sentetiklerden bazılarına radyasonla sterilizasyon uygulanmıştır (26). İyonize olan ışınların bozulmaya yol açma olasılığına karşı herbir madde tek tek denenmelidir. Jacobs'ın (26) yaptığı bu çalışmada, azlosilin sodyum, mezlosilin sodyum, karfesilin sodyum, tikarsilin disodyum ve piperasilin sodyum, Cs-137 kaynağı kullanılarak 2.5 ve 5 Mrad doz ile ışınlanmıştır. Erime noktaları, optik çevirme ve pH ölçümleri, UV-spektrofotometre ve TLC ile bozunma olup olmadığı kontrol edilmiştir. Genelde kabul edilen 2.5 Mrad'lık setirilizasyon dozu, karfesilin sodyum ve piperasilin sodyum için güvenlikle kullanılabilirken; azlosilin sodyum, mezlosilin sodyum ve tikarsilin disodyum'un bu dozdaki ışınlarla kimyasal yapılarında bozunmaya uğradıkları gözlenmiştir.

Jacobs (27) bir başka çalışmasında, yarı-sentetik penisilinlerden karindasilin sodyum, episilin mesillinam ve nafsilin sodyum'a 2.5 Mrad ve 10 Mrad'lık Cs-137 kaynaklı γ-ışınları uygulanmış ve bir önceki çalışmasında kullandığı analiz yöntemleri ile bozunma olup olmadığını izlemiştir. Nafsilin sodyum ve mesillinam'ın 10 Mrad'da bile bozunma göstermezken; karindasilin sodyum ve episilin'in 2.5 Mrad'da değişime uğradığını belirtmiştir.

Simeonova (28) ve ark., yağlı bir taşıyıcı içindeki testosteron propiyanat'a bakterisit dozda Co-60 kaynaklı γ-radyasyon uygulanmış ve polarimetri, IR ve UV-spektrofotometre ile analiz sonucu herhangibir bozunma olmadığını gözlemişlerdir.

Enzim preparatlarının sterilizasyonu, ısı ile bozundukları ve bakteriyal kontaminasyona yatkın oldukları için, oldukça güçtür. Radyasyon ile sterilizasyon, ambalajlanmış maddelere, ve soğukta uygulanabildiğinden, Morimoto (29) ve ark., tripsin, kimotripsin, kalikrein ve bromelen'in kuru tozuna, laktozla karışımına, su veya etanol içeren enzim, laktoz karışımına ve tuzlu çözeltilerine, 10 krad'dan 1 Mrad'a kadar dozlarda Co-60 kaynaklı γ-radyasyon uygulamışlardır. Escherichia coli ve Staphylococcus aureus kullanarak yaptıkları mikrobiyolojik testlerle, sterilizasyonun yeterliliğini ölçmüşler ve ışınlarla sterilizasyonun enzim çözeltileri için değil, toz haldeki enzimler veya laktoz-enzim karışımlarına uygun olacağı sonucuna varmışlardır.

Soboleva (30) ve ark., düşük sıcaklıkta (-196°C), 0.75-3.3 Mrad dozdaki γ-ışınları ile insülin çözeltilerini ve süspansiyonları sterilize etmiş ve çıkan-

kağıt-kromatografisi, UV-spektrofotometre, ve farelerde yapılan biyolojik testlerle bu yöntemin sağlıklı bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Jacobs (31), 1981'de bir β-laktam antibiyotiği olan sefeksidin sodyum tozunun γ-ışınları ile sterilizasyon olanaklarını incelemiştir. Bu amaç ile Cs-137 kaynaklı ışını 2.5-5 Mrad dozda kullanmış ve erime noktası ve optik çevirme ölçümleri, UV-spektrofotometre, mikrobiyolojik inceleme sonucunda 50 kGy'nin bile hiçbir bozunmaya neden olmadan sterilizasyon için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Vorontsovo (32) ve ark., 1 Mrad'dan düşük dozda, oda sıcaklığında sterilize edilen insülin çözeltilerinde, molekül ağırlığında bir artış olduğunu ve bu artışın biyolojik etkenlikteki düşüş ile paralellik göstermesi nedeni ile, insülin'in etkenliğinin saptanmasında kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Analjin tablet'in formülasyonunda kullanılan talk, nişasta, etken madde ve bitmiş ürünün herbirinin Co-60 kaynaklı γ-ışınları ile sterilizasyonu yapılmış ve sırası ile 1.34, 2.7, 2.01 ve 2.5 Mrad'lık dozların yeterli olduğu bulunmuştur (33).

Tsuji (34) ve ark., penisilin G, neomisin, novobiosin, ve dihidrostreptomisin'in sterilizasyonu içen Co-60 kaynaklı γ-ışınları kullanmışlar ve mikrobiyolojik testler sonucunda, 1.14 Mrad'lık dozun sterilizasyonu sağladığını bulmuşlardır. Bu antibiyotiklerin parçalanma ürünlerinin, asidik, bazik, hidrolitik veya oksidatif bozunmaya benzer olduğu, HPLC yöntemi kullanılarak gözlenmiştir.

1984 yılında, pankreatin toz preparatlarının içindeki amilaz, lipaz, ve proteaz'ın, 50 krad ile 80 Mrad arasındaki dozlarda γ-ışınları ile sterilizasyonu sonucu enzim aktivitesinde, sıcaklıktan bağımsız, düşüş olduğu belirtilmiştir (35).

Jacobs'ın (31) çalışmasının bir benzeri olan başka bir çalışmada, yarısentetik betalaktam antibiyotiği olan ampisilin trihidrat, ampisilin anhidr ve amoksisilin'e, sırası ile, 0.5, 2.5 ve 2.5 Mrad'lık doz ile γ-ışınları uygulanmış; IR, NMR ve mikrobiyolojik inceleme sonucu maddelerin hidroliz olduğu bulunmuştur (36). Belki de daha düşük dozlarda yapılacak olan sterilizasyon, bu maddelerin γ-radyasyon ile güvenilir biçimde sterilize edilebilmesini sağlayacaktır.

Lipozomların sterilizasyonu konusunda Gregoriadis'in önerdiği iyonize ışınların kullanılması, hiçbir deneysel sonuç içermemesi ve pirojenik maddelerin uzaklaştırılamamaları açısından uygun görünmemektedir (37).

Ossman (38) ve ark., Vitamin K ampulleri üzerinde yaptıkları çalışmada 1 Mrad'lık dozun güvenilir olarak sterilizasyon için kullanılabileceğini yaptıkları biyolojik ve kimyasal testler sonucu göstermişlerdir.

Radyasyon ile sterilizasyonun, son yıllarda, geçerli yöntemlere alterna-

tif olarak kullanımı artmaktadır. Rusya'da bu konuya gösterilen ilgi dikkat çekicidir. Düşük ısıda çalışıldığı için viskozite sorunu çıkarmadığından ve kısa sürede büyük hacimler uygulanabildiğinden dolayı, yağlı kafur (39) ve trisamin ampulleri (40), heparin (41) ve göz preparatlarını da içeren 30'dan fazla ilaç (42) bu yöntemle uygun bir şekilde sterilize edilebilmiştir.

## POLİMERLER

Isıya duyarlı maddelerin sterilizasyonu için iki seçenek vardır; etilen oksit ve radyasyon. etilen oksit ile sterilizasyonda gazın tutulması tehlikesi vardır. Bu nedenle birçok ülkede radyasyon kullanılmaktadır. Radyasyon uygulanabilen bazı polimerik maddeler şunlardır: (i) viniller (plastize edilmiş veya edilmemiş PVC), (ii) olefinler (düşük ve yüksek yoğunlukta polietilen, polimetilpenten ve etilen/vinil asetat), (iii) polistiren, (iv) poliamidler (naylon), (v) polyester (polietilen tereftalat), (vi) epoksit reçineleri ve (vii) silikon lastikleri (3).

Gopal (24) ve ark., içerdiği plastize ediciye bağlı olarak, PVC'nin radyasyonla sterilizasyona farklı etki gösterebileceğini rapor etmişlerdir.

Bunun yanısıra, yüksek derecede hidrofilik bir dekstran polimeri olan Debrisan (43), PEG 400, 1500 ve 4000 (44) ve şeffaf birer termoplastik olan polikarbonat ve poliftalat korbonat (45), 2.5 Mrad dozdaki ışınlarla sterilize edildiğinde, kimyasal özelliklerinde anlamlı bir farklılık göstermemişlerdir. Polistiren ile ise, ancak oksijen varlığında 2.5 Mrad'lık doz ile bozunma oluşur; bunun dışında 4-5 Mrad'lık doz polistiren'in kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerinde bir değişime neden olmamıştır (3).

## KOZMETİK MADDELER

Kozmetik endüstride, talk, kaolen, titanyum dioksit, nişasta, demir oksitler, mika, renklendirici tozlar, kozmetik fırçalar ve diğer uygulayıcılar, mikroorganizmalardan arındırılmaları için radyasyonla sterilize edilebilirler (14).

Radyasyonla sterilizasyon, kozmetik hammaddelerinin yanısıra, bitmiş ürünler için de kullanılabilir. Basitliği, daha kısa süreli ve ekonomik olması ve birçok kozmetik maddede bozunmaya yol açmaması, bu yöntemi diğerlerinden üstün kılmaktadır.

## SONUÇ

Radyasyon ile sterilizasyon, yüksek miktarda üretim işlemi sırasında üretim, ambalajlama ve sterilizasyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Diğer sterilizasyon yöntemlerine oranla, fazla sayıda değişken gerektirmediğinden -yalnızca radyasyon dozu- kullanılması kolaydır.

Radyasyonun maddelerde hiç veya çok düşük düzeyde bozunmaya neden olması, kullanımın güngeçtikçe artmasına yol açmaktadır (19, 46). Ste-

rilizasyon işleminin oksijen olmayan ortamda veya düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmesi bozunmayı engellemekte veya azaltmaktadır.

Sterilizasyon için genelde kullanılan doz 2.5 Mrad olmasına karşın, daha düşük dozların da etkin olabileceği akılda tutulmalı ve herbir made için saptanmalıdır. Katı maddeler, çözeltilere oranla ve dondurulmuş çözeltiler sıvı hallerine oranla radyasyona daha dayanıklıdır. Fizikokimyasal, farmakolojik, biyolojik ve toksisite testleri ile bu sterilizasyon yönteminin güvenilirlikle kullanılabileceği saptanmalıdır. Bunun yanısıra, sulu çözeltiler için uzun süreli stabilite çalışmalarına gerek duyulabilir.

KAYNAKLAR


1. Avis, K.E., Lachman, L., Lieberman, H.A., (1984), Pharmaceutical Dosage Forms. Parenteral Medications, Vol. 1, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.
2. Akers, J., (1985), Parenteral Quality Control, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.
3. Gopal, N. G.S., (1978), Radiation Sterilization of Pharmaceuticals and Polymers, Radiat. Phys. Chem., 12, 35-50.
4. Shuettler, C., Boegl, K.W., Stockhausen, K., (1979), The Effect of Radiation Treatment on Drugs and Adjuvants. A Literature Study. Part III, STH-Ber. 1978, 11, 165 pp.; C.A. 92, 28426 s (1980).
5. Tal'roze, V. L., Trafimov, V. I., (1983), Problems in Radiation-Induced Sterilization, Khim. Vys. Energ, 17 (3), 233-43; C.A. 99, 43344 b (1983).
6. Jacobs, G.P., (1985) A Review: Radiation Sterilization of Pharmaceuticals, Radiat. Phys. Chem., 26 (2), 133-42
7. Zalemski, C., Shuettler, C., Boegl, K. W., (1988), Effect of Radiation Treatment on Pharmaceuticals and Excipients. A Literature Study. Summary Observations of Parts 1-111., ISH-Heft, 121, 437 pp.; C. A. 110, 218862 u (1989).
8. Sykes, G., (1958), Disinfection and Sterilization, pp. 138-49, D. Van Nostrand Co., Princeton, NJ.
9. Abshire, R., (1988), Ultraviolet Radiation: A Method of Sterilization in the Pharmaceutical Industry, Ozone Sci. and Engineering, 10, 25-38.
10. Ageenkov, A. D., Arutyunov, A. S., Barashov, P.P., Tyrina, E.A., (1984), Decreasing Bacterial Contamination of Drugs and Excipients by Ultraviolet Light Treatment, Khim.-Farm. Zh., 18(2), 209-13; C. A. 100, 215485 f (1984).

11. Mahan, B.H., (1969), University Chemistry, 2nd Ed., pp. 786-800,Addison-Wesley Publishing Company, Manila.

12. O'Donnel, J. H., Sangster, D. F., (1970), Principles of Radiation Chemistry, Arnold, London.

13. Connoly, T.J., (1978), Foundations of Nuclear Enineering, John Wiley and Sons, Inc., USA.

14. Maher, W. J., Dietz, G.R., (1981), Radiation Sterilization in the Cosmetic Industry, Cosm. Toilet., 96, 53-58.

15. Dünya Atom Enerjisi Komisyonu Fuarı Notları, Mayıs 1969, Diyarbakır.

16. Şenvar, C.B., (1964), Atomistik ve Çekirdek Kimyası, Kutulmuş Matbaası, İstanbul.

17. Pavlov, E.P., Tushov, E.G., Grinev, M.P., Radzievski, G.B., (1989), Efficiency of Drug Sterilization Using Electron Radiation Generated by High Volt Tansformation Accelerators, Khim.-Farm. Zh., 23 (3), 330-2; C.A. 110, 219061 u (1989).

18. British Pharmaceutical Codex 1973, p.921, The Pharmaceutical Press, London.

19. Jacobs, G.P., (1985), Current Trends in the Radio-Sterilization of Pharmaceuticals, Isr.Pharm. J., 25 (1), 25-30.

20. British Pharmacopoeia 1973, HMSO, London, A 137, Appendix XXII.

21. British Pharmaceuticl Codex 1973, Ibid, pp. 921-27.

22. United States Pharmacopoeia XIX, (1975), pg. 710, Mack Pubhlishing Co., Easton, USA.

23. Jacobs, G.P., (1979), The Radiation Sterilization of Semi-synthetic penicillins, Int. J. Appl. Radiat. Isot., 30 (7), 417-21.

24. Gopal, N.G.S., Rafagopalan, S., Sharma, G., Tantry, M., (1977), Radiation Sterilization of Plasticized PVC and Some Pharmaceuticals, Natl. Symp. Isot. Appl. Ind., 294-308; C.A. 91, 163031 d (1979).

25. Sebert, P., Bardon, J., Rollet, M., (1977), Radiosterilization of Pressurized Forms; Test and Applications to the Sterilization of Propellants, Expo.-Congr. Int. Technol. Pharm.; C.A. 90, 61218 g (1979).

26. Jacobs, G. P., (1980), The Sterilization of Five New Antipseudomonal Semisynthetic Penicillins by gamma rays, Drug Dev. Ind. Pharm., 6 (6), 547-68.

27. Jacobs, G. P., (1980), The Effect of γ-Rays on Semi-Synthetic penicillin powders, Int. J. Pharm., 4, 299-307.

28., Simeonova, K., Grigorova, P., Ovcharov, R., Khristova, M., (1979), Effect of Gamma Rays (Cobalt 60) in Bactericidal Doses on Hormone Preparations, Farmatsiya, 29 (6), 52-6; C. A. 93, 31697 g (1980).

29. Morimoto, K., Kimura, S., Inamori, Y., Morisaka, K., (1980), Stability of Enzyme Preparations on Radiosterilization, Chem. Pharm. Bull., 28 (4), 1304-6.

30. Soboleva, N.N., Inanova, A. I., Talrose, V. L., Trofimov, V. I., Fedotov, V. P., (1981), Radiation Resistivity of Frozen Insulin Solutions and Suspensions, Int. J. Appl. Rad. Isot., 32, 753-6.

31. Jacobs, G.P., (1981), The Radiation Sterilization of Cefoxitin Sodium, Int. J. Pharm., 7, 279-83.

32. Vorontsovo, I. A., Sholevo, N.N., Trofimov, V. I., (1982), Determination of the Increase in the Molecular Weight of Insulin in Response to g-Irridation of its Solution, Khim.-Farm. Zh. 16 (11), 1373-5; C. A. 98, 40524 d (1983).

33. Grigorova, P., Manakhilov, R., Ovcharov, R., Ivanova, Z., (1983), Model of Radiaosterilization of Analgin, Farmatsiya, 33 (4), 29-32; C. A. 100, 10908t (1984).

34. Tsuji, K., Rahn, P.D., Steindler, K.A., (1983), $^{60}$Co-Irridation as an Alternate Method for Sterilization of Penicillin G, Neomycin,Novobiocin, and Dihydrostreptomycin, J. Pharm. Sci., 72 (1), 23-6.

35. Kimura, S., Sako, M., Kanboshi, T., Jo, H., Koide, H., (1984), Radiation Sterilization of Pancratin Preparation, Radiosotopes, 33 (11), 760-7; C. A. 102, 209214 s (1985).

36. Ovcharova, G., Dimitrova, D., Manakhilov, R., Grigorova, P., Kuneva, K., (1984), Izu.-Durzh. Inst. Kontrol Lek. Sredstva, 17, 72-7; C.A. 101, 136996 r (1984).

37. Freise, J., (1984), The Preparation of Sterile Drug-containing Liposome Technol., 1, 131-7.

38. Ossman, A.R.E., Roushdy, H.M., Safwat, H.M., El Enany, A.H., (1986), Assessment of Changes in Chemical Structure of Vitamin K, due to g-Radiosterilization, Pharm. Ind., 48 (4), 395-9.

39. Pavlov, E.P., Tushov, E. G., (1989), Sterilization of Camphor Solutions by Using Ion-emission, Khim.-Farm. Zh., 23 (4), 477-8; C.A. 110, 237111 q (1989).

40. Safarov, S.A., Kotlyarov, L.M., Pavlov, E.P., Sedov, V.V., (1985), Radiation Sterilization of Trisamine Injection Solutions,Khim.-Farm. Zh. 19 (1), 95-7; C.A. 102, 137773 y (1985).

41. Concharov, A.A., Manina, I.M., Ionova, M.D., Iseava, I.V., Trafimov, V.I., (1986), Possibility for Radiation Sterilization of Heparin, Khim.-Farm. Zh., 20 (5), 619-23; C.A. 105, 48875 c(1986).

42. Safarov, S.A., Sedov, V.V., Grigoreva, O.L., Ginzburg, S.F., (1987), Physicochemical, Pharmacological and Toxicological Studies of Pasteurization and Sterilization of Some Solid Drug Dosage Forms by Ionizing Radiation, Khim.-Farm. Zh., 21 (6), 733-9; C.A. 107, 102612 w (1987).

43. Emoto, H., Kaneshiro, T., Koyama, M., Kagitani, Y., (1980), Sterilization of Dextronomer (Debrisan) Beads by Gamma Irradiation, Iyakuhin Kenkyu, 11 (1), 103-13; C.A. 92, 185901 k (1980).

44. Bhalla, H.L., Menon, M.R., Gopal,N.G.S., (1983), Radiation Sterilization of Polyethylene Glycols, Int., J. Pharm., 17 (2-3), 351-5.

45. Miller-Mizia, R., (1986), The Sterilizability of Polycarbonate and Polyphthalate Carbonate, Med.Device Diagn. Ind., 8 (11), 34, 36-7; C.A. 106, 9344 e (1989).

46. Chen, C. C., Fu, Y.K., Tsai, C. M., Wu, S.C., (1982), Effect of Sterilization by Irridation, Autoclaving and Dry Heat on Tetracycline Hydrochloride, K'o Hseuh Fa Chan Yeuuh K'un, 10 (10), 890-8; C.A. 98, 40482 p (1983).