

динамическим методом без болуса. Предварительно радиохромная пленка была откалибрована на протонном пучке различной дозой с шагом 0,25 Гр. После облучения пленка была отсканирована на сканере и дозовое распределение восстановлено в цифровом виде. Более подробно с методикой работы с радиохромной пленкой можно ознакомиться в работе [6]. Результаты эксперимента представлены на рис. 4.

Сравнение дозовых распределений при разных методах облучения показывает отсутствие «хвостов» переоблучения на второй и третьей пленках. На это указывают графики поперечного профиля пучка на проксимальной границе мишени. На первом профиле видно наличие хвостов с уровнем дозы около 100 % по обоим краям плато. На втором и третьем графике хвосты отсутствуют, уровень дозы плато – около 90 %. Уровень гомогенности дозы в медианной плоскости мишени по профилю пучка составил не более $\pm 5\%$ во всех трех случаях. Дистальный спад дозы по уровню 20...80 % составил: для первого распределения – 1,2 см; для второго – 1,3 см; для третьего – 1,1 см. Значения латерального спада дозы по уровню 20...80 % в области расположения мишени составили: для первого распределения – 0,8 см; для второго – 0,9 см; для третьего – 1 см.

В третьем дозовом распределении при облучении мишени динамическим методом без использования болуса присутствует область дозы на уровне 80...95 % за дистальной границей мишени, что говорит о меньшей степени конформности по сравнению с методами облучения с применением болуса. Значение латеральных и дистального градиентов спада дозы сравнимы во всех трех случаях и указывают на примерно одинаковое качество сформированных полей. Полученные при помощи радиохромных пленок распределения удовлетворительно воспроизводят запланированное распределение дозы.

Заключение

Результаты эксперимента подтвердили, что разработанная методика динамического облучения способна устранить «хвосты» переоблучения, возникающие при использовании стандартной пассивной трехмерной терапии в МТК, и улучшить степень конформности при облучении с одного направления. Динамический метод упрощает предлучевую подготовку к облучению, так как нет необходимости в изготовлении индивидуальных фигурных коллиматоров и, в некоторых случаях, болусов. Также экспериментальная проверка показала работоспособность всей системы динамического облучения, ее точность и простоту в эксплуатации.

Разработанные замедлитель переменной толщины и многолепестковый коллиматор являются универсальными устройствами. Помимо метода динамического облучения, их можно применить в системе формирования пучков при стандартном методе трехмерной конформной терапии.

Дальнейшая разработка динамического метода облучения в МТК заключается в создании полноразмерного МЛК, проведении дополнительных дозиметрических измерений с использованием антропоморфного фантома и внедрении нового метода в практику протонной радиотерапии.

Список литературы:

1. Агапов А.В. и др. Методика трехмерной протонной лучевой терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2005. Т. 2. № 6 (129). С. 80-86.
2. Воробьев Н.А. и др. Возможности протонной терапии. Клинические аспекты // Русский медицинский журнал. 2017. № 16. С. 1175-1180.
3. Агапов А.В., Мицын Г.В., Шипулин К.Н. Автоматизированный замедлитель переменной толщины для протонной терапии // Медицинская техника. 2016. № 4. С. 39-41.
4. Агапов А.В. Многолепестковый коллиматор для протонной лучевой терапии / Патент RU 2499621 C2 от 29.02.2012.
5. Agapov A.V., Borowicz D.M., Mitsyn G.V., Shipulin K.N. Verification of Homemade TPS Using Radiochromic Films // Int. J. Part. Ther. 2016. Vol. 3 (1). P. 209.
6. Borowicz D., Malicki J., Mytsin G., Shipulin K. Dose distribution at the Bragg peak: Dose measurements using EBT and RTQA gafchromic film set at two positions to the central beam axis // Med. Phys. 2017. Vol. 44. PP. 1538-1544.

Алексей Валерьевич Агапов,
научный сотрудник,
Геннадий Валентинович Мицын,
канд. техн. наук, начальник,
НХП «Отдел фазотрона»,
Объединенный институт
ядерных исследований,
г. Дубна,
e-mail: agapov@jinr.ru

Н.А. Словеснов, С.Ф. Мирсаитов, В.В. Светличный

Контроль стерильности оборудования асептического производства

Аннотация

Рассмотрены существующие методы стерилизации оборудования посредством пара под давлением, а также методы подтверждения стерильности оборудования. Предложены метод определения стерильности на основе критерия летальности и структурная схема информационно-измерительной системы, необходимой для проведения безразборной стерилизации оборудования.

Введение

Стерильное оборудование – это первый шаг к асептическому производству. Если оборудование нестерильно или невозможно доказать его стерильность, то речи об асептическом производстве лекарственных средств быть не может.

Стерилизация (иногда – деконтаминация) – освобождение какого-либо предмета или материала от всех видов микроорганизмов (включая бактерии и их споры, грибы, вирусы и прионы) либо их уничтожение.

Стерилизация (sterilization) – валидированный процесс освобождения продукта от всех форм жизнеспособных микроорганизмов [1].

При стерилизации процесс отмирания микроорганизмов описывается экспоненциальным законом. Следовательно, наличие жизнеспособных микроорганизмов на каждом отдельном изделии может быть выражено в терминах вероятности. Эта вероятность может быть снижена до очень малых чисел, но никогда не может быть доведена до нуля.

Для возможности использования технологического оборуду-

дования в процессе асептического производства необходимо провести его стерилизацию. В большинстве случаев для данной цели применяют один из видов термической стерилизации.

Термическая стерилизация – это нагрев и выдержка при определенных температурах, которые в течение определенного времени вызывают гибель вегетативных клеток микроорганизмов и их спор.

Стерилизация на месте (sterilization in place, SIP) – метод стерилизации внутренних поверхностей оборудования или всей системы «на месте» без ее разборки с применением стерилизующих средств, в качестве которых обычно используют пар под давлением [2], [3].

Процесс стерилизации паром под давлением представляет собой подачу сухого, насыщенного и неперегретого пара, который используется в качестве стерилизующего средства, в оборудование таким образом, чтобы пар контактировал с рабочими поверхностями технологического оборудования, контактирующими впоследствии с лекарственным средством. Данный процесс состоит из нескольких фаз. Количество этих фаз зависит от метода стерилизации паром под давлением. Стерилизация паром под давлением может проводиться двумя методами:

- гравитационный метод (удаление воздуха путем вытеснения его паром);
- метод с вакуумированием (удаление воздуха при помощи вакуумного насоса) [4].

Удаление воздуха из системы необходимо для обеспечения полноценного контакта пара с рабочими поверхностями оборудования, а также для предотвращения конденсации пара в оборудовании во время процесса стерилизации [3].

При использовании гравитационного метода процесс стерилизации состоит из трех фаз (рис. 1):

- 1) *фаза нагрева*. На этой стадии в оборудование подается насыщенный пар, при этом удаляется воздух и происходит нагрев поверхности оборудования;
- 2) *фаза выдержки*. Начало этой фазы определяется по значению температуры и давления. При достижении заданной температуры обеспечивается ее поддержание в течение заданного времени путем периодической подачи насыщенного пара;
- 3) *фаза охлаждения*. В этой фазе в оборудование подается чистый (фильтрованный) сжатый воздух для охлаждения поверхностей оборудования.

Типовой график температуры и давления при таком методе имеет вид, представленный на рис. 1.

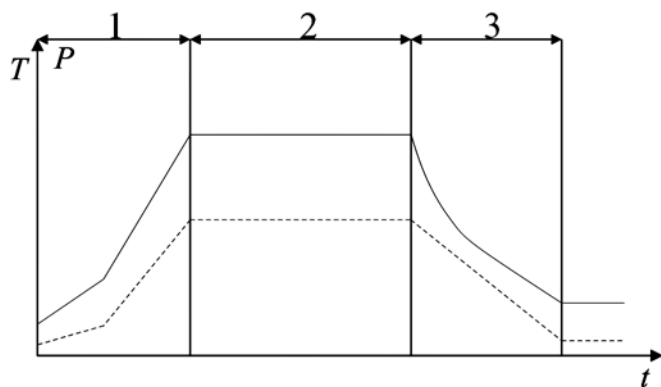


Рис. 1. Профиль температуры и давления при процессе стерилизации гравитационным методом: T – ось температур; P – ось давлений; t – ось времени; (—) – температура насыщенного пара; (---) – давление насыщенного пара; 1 – фаза нагрева; 2 – фаза выдержки; 3 – охлаждения

При использовании метода с вакуумированием процесс стерилизации состоит из шести фаз (рис. 2):

- 1) *фаза удаления воздуха*. Происходит удаление воздуха при помощи вакуумирующих устройств;

- 2) *фаза нагрева*. На этой стадии в оборудование подается насыщенный пар, при этом удаляется воздух и происходит нагрев поверхности оборудования;
- 3) *фаза выдержки*. Начало этой фазы определяется по значению температуры и давления. При достижении заданной температуры обеспечивается ее поддержание в течение заданного времени путем периодической подачи насыщенного пара;
- 4) *фаза удаления пара*. Происходит сброс пара и вакуумирование до определенной глубины;
- 5) *фаза сушки*. Путем поддержания определенной глубины вакуума достигается сушка поверхностей оборудования;
- 6) *фаза сброса вакуума*. В этой фазе в оборудование подается чистый (фильтрованный) сжатый воздух [1].

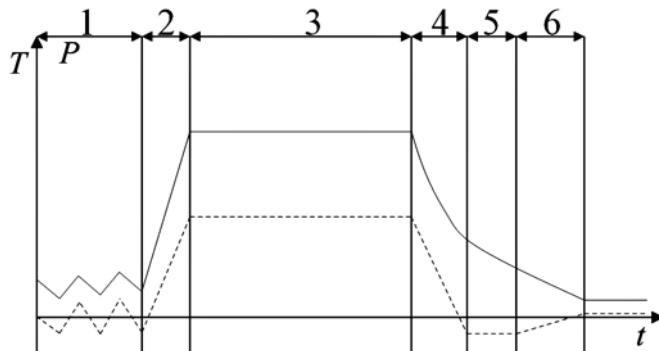


Рис. 2. Профиль температуры и давления при процессе стерилизации с вакуумированием: T – ось температур; P – ось давлений; t – ось времени; (—) – температура насыщенного пара; (---) – давление насыщенного пара; 1 – фаза вакуумирования; 2 – фаза нагрева; 3 – фаза выдержки; 4 – фаза удаления пара; 5 – фаза сушки; 6 – фаза сброса вакуума

Для стерилизации на месте (SIP) оборудования обычно используют гравитационный метод, так как технологически и физически он менее затратный.

Материалы и методы

После окончания процесса стерилизации необходимо понять, успешно ли завершен этот процесс или же оборудование осталось нестерильным. Для подтверждения и контроля стерильности существует несколько методов [5], [6]:

- 1) *химические индикаторы*. Это вещества, которые при выдержке определенного температурного режима изменяют свой цвет или агрегатное состояние. Соответственно, если после процесса стерилизации индикатор поменял цвет на нужный, то цикл завершен успешно;
- 2) *биологические индикаторы*. Биологический индикатор представляет собой препарат из патогенных спорообразующих микроорганизмов с известной высокой устойчивостью к данному типу стерилизационного процесса. Задачей биологических индикаторов является подтверждение способности стерилизационного процесса убивать устойчивые микробные споры. Это наиболее критичный и достоверный тест стерилизационного процесса;
- 3) *физический метод* подтверждения стерилизации заключается в измерении таких параметров, как температура, давление и время стерилизации. Любое отклонение от стандартных режимов стерилизации является сигналом для оператора о вероятном сбое аппаратуры. Время подбирается экспериментальным путем при периодической квалификации автоматизированных систем управления с использованием химических и биологических индикаторов. В дальнейшем при штатной работе необходимо придерживаться именно такого цикла стерилизации, который был применен при квалификации;
- 4) *аналитический метод*. При этом методе подтверждения стерилизации рассчитывается коэффициент (критерий) летальности F_0 , который показывает, насколько глубоко проведена стерилизация.

Все описанные методы контроля (подтверждения) стерилизации, кроме физического, используются только при проведении периодической квалификации процесса стерилизации оборудования. При проведении этой квалификации подтверждаются режимы (температура и время выдержки) стерилизации при помощи химических и биологических индикаторов и растворов. В режиме производства для подтверждения стерилизации используют лишь физический метод, т. е. контролируют соответствие температуры и времени выдержки тем, которые были утверждены после проведения последней квалификации.

Предлагается рассмотреть возможность контроля проведения процесса стерилизации по критерию летальности F_0 во время производственного цикла.

Критерий летальности F_0 – мера способности тепловой стерилизационной обработки инактивировать микроорганизмы, рассчитанная при температуре 121,1 °С, величине Z , равной 10 °С, и величине D , равной 1 мин [7]. Общепринятой мерой летального воздействия на микроорганизмы во время процесса стерилизации влажным теплом является величина F_0 (время тепловой гибели) [8]. В соответствии с Европейской фармакопеей значение F_0 насыщенного пара в процессе стерилизации – это поражающее действие, выраженное в терминах, эквивалентных времени в минутах при температуре 121,1 °С, т. е. величина F_0 определяется как время, в течение которого достигается такой же стерилизационный эффект, как при референтной температуре 121,1 °С. Для определения F_0 используют следующую формулу расчета:

$$F_0 = dt \sum 10^{\frac{T-121,1}{Z}}, \quad (1)$$

где F_0 – время стерилизации, эквивалентное времени стерилизации при 121,1 °С, мин; dt – период времени между двумя измерениями температуры, мин; T – температура в момент времени t , °С; 121,1 – эталонная температура, °С; Z – Z -число – изменение температуры, необходимое для изменения D -числа на 10, т. е. температура, вызывающая 10-кратное уменьшение концентрации микроорганизмов за 1 мин.

Наиболее широко используется значение Z для разрушения спор влажным теплом, которое составляет 10. Это значение основывается на практических результатах, полученных для таких терморезистентных микроорганизмов, как *Geobacillus stearothermophilus* и *Clostridium botulinum*.

Общее значение F_0 процесса, включающего в себя стадию нагревания и остывания, может быть рассчитано объединением смертельных норм относительно времени в дискретных температурных интервалах. В расчете летальности цикла учитывается весь температурный диапазон, включая время нагрева, охлаждения, а также температурные колебания на стадии выдержки. Учитываются временные интервалы с температурой выше 100 °С, поскольку количество теплоты, полученное при более низких температурах, незначительно и оказывает малое влияние на суммарное F_0 процесса [8].

Исходя из сказанного выше, подтверждение стерилизации аналитическим методом имеет следующие преимущества по сравнению с физическим:

- 1) проводить стерилизацию оборудования возможно не только на определенных (прошедших квалификацию) режимах работы, а соответственно не требуется проводить квалификационные испытания для разных режимов стерилизации, что значительно экономит время и ресурсы;
- 2) при подтверждении стерилизации оборудования аналитическим методом используется критерий F_0 в качестве количественной оценки проведенной стерилизации;
- 3) благодаря расчету критерия F_0 в процессе стерилизации, возможно значительно сократить временные и экономические затраты, так как процесс будет завершен по достижении требуемой величины F_0 .

Результаты

Исходя из определения F_0 предлагается следующее.

1. Использовать информационно-измерительную систему, построенную по структурной схеме, представленной на рис. 3.

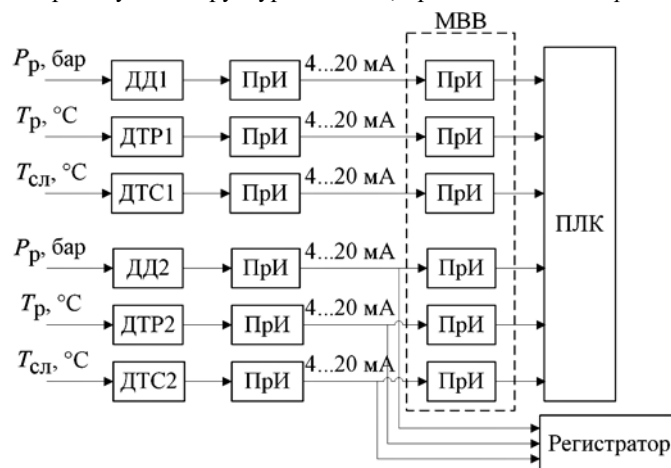


Рис. 3. Структурная схема ИИС: P_p – давление среды при SIP, бар; T_p – температура поверхности оборудования, °С; $T_{сл}$ – температура в нижней точке (на сливе в дренаж), °С; ДД1 – датчик давления контура регулирования; ДТР1 – датчик температуры поверхности оборудования контура регулирования; ДТС1 – датчик температуры нижней точки контура регулирования; ДД2 – датчик давления контура регистрации; ДТР2 – датчик температуры поверхности оборудования контура регистрации; ДТС2 – датчик температуры нижней точки контура регистрации; При – преобразователь интерфейса; ПЛК – промышленный логический контроллер; MBV – модуль ввода-вывода ПЛК

Как видно из структурной схемы (рис. 3), разрабатываемая система имеет два контура, в каждый из которых входят три канала измерения: контур регулирования (ДД1, ДТР1, ДТС1) и контур регистрации (ДД2, ДТР2, ДТС2). Каждый канал измерения имеет датчик и преобразователь интерфейса, при помощи которого сигнал от датчика преобразуется в сигнал токовой петли. Все каналы измерения контура регулирования подключены непосредственно к модулю ввода-вывода, который имеет АЦП для преобразования сигнала токовой петли в цифровой, удобный для дальнейшей обработки ПЛК. Каналы контура регистрации при помощи интерфейса токовой петли подключены к ПЛК и к регистратору. На регистраторе ведется запись технологических параметров во время процесса стерилизации с периодом 1 с. Каналы контура регистрации подключены к ПЛК для обеспечения самодиагностики всех измерительных каналов ИИС посредством сравнения сигналов с датчиков, измеряющих один и тот же параметр [9].

2. Производить расчет величины F_0 для контроля и подтверждения успешного завершения процесса стерилизации.

Исходя из представленной выше формулы (1) видно, что мы имеем две переменные величины: период времени, который фиксируется действующая температура, и само значение температуры. Для обеспечения большей точности измерения в качестве периода времени примем значение 1 с. Но применять в формуле фактические значения температуры, измеряемые с заданным периодом, не совсем верно. В отличие от типовых графиков стерилизации, представленных на рис. 1 и 2, реальный график имеет пики и спады во время фазы выдержки, соответственно фактическая температура в определенный момент может быть не равна температуре выдержки в период времени между измерениями. Исходя из определения величины F_0 нам необходимо знать, какое значение температуры было между точками измерения температуры. Если брать в расчет только фактические значения, то погрешность расчета увеличится. Исходя из этого предлагается определить среднее квадратическое двух последних измерений и использовать его при расчете величины F_0 :

$$T_{cp} = \sqrt{\frac{T_1^2 + T_2^2}{2}}; \quad (2)$$

$$F_0 = dt \sum 10^{\frac{T_{cp}-121,1}{Z}}, \quad (3)$$

где T_1 – температура в момент времени t_1 ; T_2 – температура в момент времени t_2 ; T_{cp} – среднее квадратичное значение температур T_1 и T_2 .

На рис. 4 представлена функциональная схема определения величины F_0 .

Заключение

В статье рассмотрены принципы стерилизации паром под давлением, методы подтверждения успешного завершения процесса стерилизации (методы подтверждения стерильности). Выбран метод, при помощи которого обеспечивается определение стерильности в процессе стерилизации без применения биологических и химических индикаторов, использование которых при стерилизации оборудования перед производством невозможно. Определены методы подсчета величины F_0 , по величине которого судят об успешном прохождении процесса стерилизации и соответственно о стерильности температуры. В дальнейшем необходимо определить погрешность расчета критерия F_0 и свести ее к минимуму.

На данный момент в автоматизированных системах контроль фазы выдержки ведется по отсчету времени (физическим методом). В дальнейшем предлагается во время фазы выдержки учитывать не время, а именно критерий летальности F_0 .

Список литературы:

1. ГОСТ Р ИСО 17665-1–2016 (ISO/TS 17665-2:2016) Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий.
2. Agalloco J. Steam Sterilization-in-Place Technology // Journal of Parenteral Science and Technology. 1990. Vol. 44. № 5. P. 253.
3. ГОСТ Р ИСО 13408-5–2011 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте.
4. ГОСТ Р 56893–2016 (ISO/TS 17665-2:2009) Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 2. Руководство по применению ИСО 17665-1.

5. Dion M., Parker W. Steam Sterilization Principles // Pharmaceutical Engineering. 2013. Vol. 33. № 6. PP. 3-5.
6. Flickinger M.C. Downstream Industrial Biotechnology: Recovery and Purification. – North Carolina: Wiley, 2013. P. 750.
7. Nordhauser F.M., Olson W.P. Sterilization of Drugs and Devices Technologies for the 2000th. – London: Taylor & Francis group, 2000. PP. 55-59.
8. Paul R.S., Heldman D.R. Introduction to Food Engineering. – Amsterdam: Elsevier, 2009. PP. 435-440.
9. Словеснов Н.А., Мирсаитов С.Ф., Светличный В.В. Разработка автоматической системы очистки и стерилизации мобильных реакторов фармацевтического назначения / Материалы конференции «Приоритетные дискуссии XXI века: междисциплинарные исследования современности». 2019. С. 95-98.

Никита Александрович Словеснов,
аспирант,
Сергей Фаритович Мирсаитов,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра КБ-6 «Приборы и
информационно-измерительные системы»,
ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет»,
г. Москва,
Владимир Викторович Светличный,
ведущий инженер,
ЗАО «ФармФирма «Сотекс»,
г. Сергиев Посад,
e-mail: slovesnnik@gmail.com

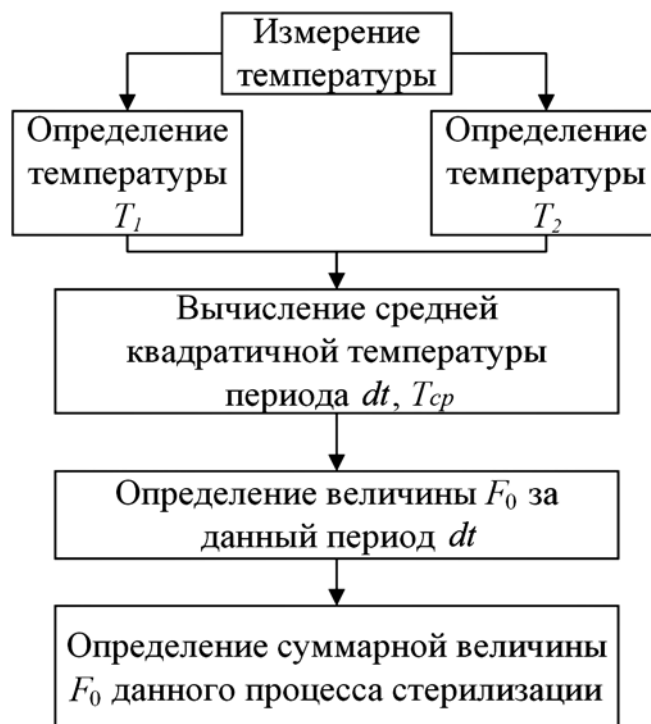


Рис. 4. Функциональная схема определения величины F_0