

TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONİZE RADYASYONUN KULLANILMASI

1. GİRİŞ

Bu kılavuz; tıbbi ürün üretiminde iyonize radyasyon kullanmak isteyen başvuru sahipleri için hazırlanmıştır. Radyasyon ışınlaması; bakteriyel dekontaminasyon, sterilizasyon ve diğer uygulamalar için kullanılabilir. Bir çok farklı materyal veya ürün ışınlanabilir: başlangıç maddeleri, ambalaj materyalleri, ara ürünler, ambalaj öncesi ürünler (bulk products) ve bitmiş ürünler ışınlamaya tabi tutulabilir.

Yetkili otoritenin, üretim alt prosesinin etkili olup olmadığını ve ışınlanmış ürünün hasta için güvenli olup olmadığını değerlendirebilmesi için yeterli detayda bilgi sunulmalıdır.

Tıbbi ürün üretiminde iyonize radyasyon kullanan üreticilerin; İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzunda, özellikle de iyonize radyasyon konusundaki eki ve uygunsu steril tıbbi ürün üretimi ile ilgili ekine başvurmaları gerekmektedir.

2. İDARİ VERİLER

- a) Işınlamaya tabi tutulan ürünün, ambalaj materyali de dahil isim ve özelliklerinin verilmesi gerekir. Şekli, büyüklüğü ve bileşimi (her bir maddenin tipi ve kantitesi) detaylı bir şekilde tanımlanmalıdır. Ayrıca, başlangıç maddesinin, ambalaj materyalinin, ara ürünlerin, ambalaj öncesi ürünlerin (bulk products) veya bitmiş ürünün ışınlanıp ışınlanmayacağı açık bir şekilde belirtilmelidir. Üretim serisi (batch) ve ışınlama serisinin belirtilmesi gerekmektedir. Kesintisiz işlemlerde, bir seri (batch), belirlenen bir zamanda işlem gören ünite sayısını temsil eder.
- b) Işınlamanın amacının açıklanması gerekir. Bu amacı karşılayabilecek minimum dozun ve izin verilen maksimum dozun yazılması gerekmektedir.
- c) Ürünle alakalı bütün üreticilerin isim ve adreslerinin verilmesinin yanında ışınlama tesisinin adı ve adresi verilerek hangi işlemin nerede yapılacağının açıkça belirtilmesi gerekir.
- d) Işınlama tesisine verilmiş ruhsatın bir kopyasının da başvuruya eklenmesi gerekmektedir.

3. ÜRETİM PROSESİ

Tıbbi bir ürünün ışınlaması, o ürünün üretim prosesinin bir parçasıdır ve bu işlemlerin bir parçası olarak da yeterli bir şekilde detaylandırılmalıdır. Başvuru aşağıdaki bilgileri kapsamalıdır:

3.1 Işınlama tesisinin tanımlanması

- a) Tesisin tipi (radyonüklid kaynağı, elektron jeneratörü) ve ışınlama tesisini kimin inşa ettiği;
- b) İşlem modu (seri veya kesintisiz mod) ;
- c) Ruhsatı hangi gerekçe için aldığı veya radyasyon kaynağındaki radyonüklidin (GBq) esas işlevi veya uygunsa maksimum ve minimum elektron enerjisi (MeV);
- d) Ürünün işlem sırasında izleyeceği safha ve yollar, ışınlama kaynağının bulunduğu yer ve geometrisi ile ışın nakil sistemi, radyasyon kaynağına geçiş mekanizması dahil, çizimler de kullanılarak ışınlama tesisinin düzgün ve açık bir şekilde tanımlanması.

3.2 Işınlama prosesinin tanımlanması

- a) Işınlamaya tabi tutulacak materyalin özellikleri, (varsa) biyoburden (mikroorganizma yükü) limiti ve biyoburdeni sınırlandırma veya kontrol altına alma prosesi dahil edilmelidir. Biyoburden limiti aşılmış olursa yapılacak işlem tanımlanmalıdır.
- b) Işınlama ünitesinde kaldığı toplam süre içinde, ışınlama konteynırının radyasyon kaynağına göre konumlarının sayısı ve ışınlama konteynırının hareket metodunun tanımlanması gerekmektedir.
- c) Işınlama konteynırılarının imal edildiği materyal ve ebatlarının belirtilmesi gerekir.
- d) Ürünün azami toplam ışınlama zamanı ve ışınlama ünitesinde asgari kalma süresinin belirtilmesi gerekir.
- e) “Maket ürün (boş koliler veya ışınlanacak ürün taşımayan boş koliler)” kullanılarak yapılan doz haritalama çalışmalarının sonuçlarının da verilmesi gerekir.
- f) Her ürünün, ışınlama konteynırına yerleşim düzeni muhakkak belirtilmelidir. Konteynıra bir defada farklı ürünler yerleştirilecekse, konteynırın tüm muhtevasının ve konteynırdaki yerleşim yerlerinin belirtilmesi gerekir. Konteynır yükünün ortalama yük yoğunluğu ve kabul edilebilir maksimum yoğunluğu belirtilmelidir. Yeni bir doz haritalaması yapıldığının ve maksimum ve minimum doz sınırlarının aşılmadığının gösterildiği durumlarda, konteynır yükleme düzeninde değişiklik yapılmasına izin verilebilir.

- g) Ürünün ışınlama konteynırına yükleme düzeni belirlenince, ışınlama konteynırı tarafından soğurulan dozun dağılımı ve maksimum ve minimum dozu alan yerlerin gösterilmesi için yeterli sayıda ve uygun dozimetreler kullanılarak doz haritalama işleminin yapılması gerekir. Doz haritalamasının birçok ışınlama konteynırını temsil etmesi ve birçok konteynerin soğurma dozu arasındaki varyasyonu ve birçok konteynır arasındaki farkı göstermesi gerekmektedir.

Not: Her ürün veya ürün kategorisi için ve ürünün geçtiğı her proses sonu konumu için ayrı doz haritalaması uygulanmalıdır.

- h) Yazılı standart bir işletim sisteminin, aşağıdaki minimum durumları da ele alacak şekilde oluşturulması gerekir:

- Ürün veya ürünlerin ışınlama konteynırına yükleme düzeni;
- Bir ışınlama serisinde, kesintisiz prosesde belirlenen ışınlama zaman süresi içerisinde, kullanılacak rutin dozimetrelerin tipi, sayısı ve yerleşim yerleri;
- Minimum ve maksimum soğurulan doz konumlarını belirlemek için rutin dozimetre işlemi sırasında yapılabilecek herhangi bir ayarlama işlemi;
- Dozimetrelerin deneysel olarak belirlenmiş hatasını da içerecek şekilde minimum ve maksimum soğurulan dozların belirtilmesi;
- Tekrarlanan uygulamalara izin verilsin veya verilmesin, ürünlerin ışınlanmasında tekrarlanan uygulamalara hangi şartlarda izin verildiğı ve belirli bir seri için hangi sıklıkla tekrarlanan uygulamaya izin verildiğı;
- Elektron ışını ile ışınlama söz konusu ise; elektron enerjisi, ortalama ışın akımı, ışın genişliğı ve ışın göndericisinin hızı, kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır.

Not: Belirtilen minimum, doz hedeflenen amaç için gerekli olan, belirtilen maksimum doz ise ürün ve/veya ambalajlamadan doğan veya resmi sınırlamalar tarafından belirlenen ışınlamaya maruz kalma durumundan kaynaklanan kabul edilemez değişiklikleri ifade etmektedir.

En az 25 kGy miktarda emilen bir doz düşük bir başlangıç biyoburden ve ışınlama etkisine duyarlı sporları bulunmayan farmasötik bileşen veya ürünlerin sterilizasyonu için yeterli sayılabilir. Biyolojik bir validasyonun gerçekleştirilmiş olması koşuluyla diğer dozlar da kullanılabilir.

4. IŞINLAMA PROSEDÜRÜNÜN VALİDASYONU

4.1 Işınlama prosedürü ve doza göre validasyon

- Elektron ışınlamasıyla; maksimum elektron enerjisinin 10 MeV'i geçmesi durumunda, ürünün üzerinde hiç bir radyonüklidin gelişmediğinin gösterilmesi gerekir;
- Konteynıra yükleme düzeninde; deneysel çalışmalardan elde edilen kabul edilebilir varyasyon değerlerinin de belirtilmesi gerekir;
- Dozimetrelerin gerek tipinden gerekse işlem sırasındaki yerleşimlerinden kaynaklanan hatalara ait bilgilerin verilmesi gerekir;
- Uç sınırlardaki soğurulan dozları alan konteynır konumları ile dozimetrelerin yerleşim yerleri arasındaki ilişkinin belirtilmesi gerekir.

4.2 Işınlamanın amacına göre validasyon (bölüm 2.b'ye bakınız)

Biyoburdenin azaltılması ve/veya sterilizasyon amacıyla:

- Uygun olan her yerde, ürününün ışınlama öncesi biyoburden konumunun birçok seriden tespit edilen biyoburden seviyesi ve sıklıkla karşılaşılan mikroorganizma türüne ait verilerle birlikte sunulmalıdır;
- Farklı ışınlama dozlarındaki biyoburden azaltılmasına dair veriler, minimum dozunda verilmesi şartıyla en azından 2 seri için sunulmalıdır;
- Yukarıdaki veriler kullanılarak elde edilecek bir inaktivasyon eğrisi de sunulmalıdır. Eğer test edilen materyal düşük biyoburdene sahip ise; test materyali deneysel olarak $>10^7$ cfu/single unit olacak şekilde bir mikroorganizma ile kontamine edilmelidir. Tercihen üründe orijinal olarak da bulunan ve D değeri minimum 3kGy olan bir mikroorganizma kullanılmalıdır;
- Işınlama öncesi ürünün biyoburden sınırlarına, a - c şıkları dayanak olmalıdır.

Diğer bütün durumlarda, deneysel veriler ışınlamanın amacına ulaştığını göstermelidir.

4.3 Ürünün kalitesine göre validasyon

- Işınlama nedeniyle üründe oluşabilecek her hangi bir kalitatif ve kantitatif değişikliğin, paketlenme dahil, belirtilmesi gerekmektedir;

Not: Kantite belirleme için kullanılan metotlar, Analitik *Prosedürün Validasyonu: Metodoloji* Kılavuz Notu'na göre valide edilmelidir.

- b) Herhangi bir radyoliz, degradasyon veya etkileşim ürününün oluşumuna dair bilgilerin belirtilmesi gerekmektedir. Mümkünse radyoliz ürünlerinin isimleri verilmelidir;
- c) Maksimum dozu belirlemek için yapılan yüksek doz kullanılarak yapılan radyasyon çalışmaları sonuçları sunulmalıdır;
- d) Üründe oluşabilecek herhangi bir değişikliğin, ciddiyetine dair değerlendirme raporlarının sunulması gerekir;
- e) Işınlamanın, ürünün stabilitesine olan etkisine dair bilgileri verilmelidir. Dolayısıyla, maksimum doza maruz kalmış ürünlerin stabilite çalışmalarının yapılmış olması gerekmektedir.

Not: Işınlamanın ürün üzerinde oluşturduğu kalitatif bir değişiklikle ilgili konular ve bu değişikliğin hastanın sağlık ve güvenliği açısından değerlendirilmesinin yapıldığı bir tartışmanın eklenmesi gerekir. Işınlanmış bir üründen kaynaklanabilecek toksikolojik riskler de değerlendirilmelidir. Hastalarda kullanılan ışınlanmış ürünün güvenliği uzman raporlarında tartışılmalıdır.

TANIMLAR

Soğurulan doz (Absorbed dose)

Materyalin her kütle ünitesine soğurulmuş radyasyon enerjisinin kantite değeridir. Soğurulan dozunun ünite değeri Gray (gy) dir ve 1 Gray, maddenin 1 kilogramına soğurulmuş 1 Joule (J.kg-1) enerjiye eşittir.

Seri (Batch)

İşlemler sırasında madde ve materyal miktarının homojen olabilmesi için başlangıç materyali, ambalaj materyali veya prosese tabi bir ürünün bir proses veya proses serileri için belirlenmiş kantite değeridir.

Not: Üretimin belirli aşamalarını tamamlamak için bir seriyi belirli sayıda alt serilere bölmek gerekebilir. Fakat bunlar daha sonra bir araya getirilerek homojen bir nihai seri oluşturulur. Kesintisiz üretim durumunda bir seri, üretimin belirli bir zaman dilimine denk gelmeli ve amaçlanan homojinite ile ifade edilmelidir.

Bitmiş tıbbi ürünün kontrolü Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin ekinde yer aldığı gibi: "Bitmiş tıbbi ürünün kontrolüne esas, bir seri tıbbi ürün, bir farmasötik formun aynı miktarlardaki başlangıç maddelerinden yapılmış olan ve aynı üretim ve/veya sterilizasyon işlemleri veya kesintisiz üretim prosesi kullanıyor ise belli bir sürede üretilen tüm miktarlarını kapsar. "

Biyoburden (bioburden)

Ürünün gram veya ünitesi başına koloni oluşturan birim (cfu) olarak ifade edilir ve toplam canlı aerobik bakteri, maya ve küf sayısıdır.

Ambalaj öncesi ürün (bulk product)

Nihai ambalajının içine konulmamış fakat bütün üretim aşamalarından geçmiş ürünü ifade eder.

Doz haritalaması (dose mapping)

İşinlama sırasında belirli konfigürasyonlardaki tıbbi ürünün veya belirli yoğunluktaki maket ürünün (boş kolinin) her bir yerindeki soğurulan dozu tespit etmek için işinlama ekipmanında yapılan bir işlem.

Dozimetre (dosimetre)

Radyasyonun varlığında, tekrarlanabilir ölçümler veren ve ele alınan her bir maddede soğurulan dozu ölçebilen bir alet veya sistemdir.

Maket Ürün (dummy product)

İyonize radyasyonla ilgili doz dağılım çalışmalarında kullanılmak üzere ışınlama konteynırına yerleştirilen belirli yoğunluktaki homojen materyal.

Bitmiş Ürün (finished product)

Ambalajlama işlemi de dahil bütün üretim iřlemlerinden geęmiř tıbbi ürün.

Ara Ürün (intermediate product)

Kısmi olarak işlem görmüş fakat ambalaj öncesi ürün haline gelebilmek için ilave üretim aşamasından geçmesi gereken materyal.

İşinlama Konteynırı (irradiation container)

İşinlamak için, içine ürün konulan konteynır.

Ambalaj Materyali (packaging material)

Bir ürünün ambalajı için kullanılan herhangi bir materyal. Nakliyat için kullanılan en dıştaki materyaller hariğ. Ambalaj materyalleri; direkt ürünle temas edip etmediklerine göre primer ve sekonder ambalaj materyali olarak düşünülürler.

Bařlangıę Materyali (starting material)

Ambalaj materyali hariğ bir ürünün imalatında kullanılan her hangi bir madde.