

Wyznaczenie dawki sterylizacyjnej

Iwona Kałuska

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
Zakład Chemii i Techniki Radiacyjnej
Pracownia Sterylizacji Radiacyjnej



Obowiązująca norma dotycząca sterylizacji radiacyjnej

EN ISO 11137:2006

Odpowiedzialności

- Wytwórca produktu leczniczego jest odpowiedzialny za jakość tego produktu, łącznie z doborem odpowiedniej dawki sterylizacyjnej
- Operator stacji sterylizacji jest odpowiedzialny za napromieniowanie produktu uzgodnioną z wytwórcą dawką.

Dawka sterylizacyjna



Minimalna dawka pochłonięta wymagana do osiągnięcia założonego poziomu zapewnienia sterylności

Zmienne, które wpływają na zanieczyszczenie mikrobiologiczne

- Surowce,
- Składniki,
- Kształt produktu i jego wielkość,
- Proces produkcyjny,
- Urządzenia produkcyjne,
- Środowisko produkcyjne,
- Lokalizacja produkcji.

Wybór produktu do określenia dawki sterylizacyjnej

- Część produktu przeznaczona do badań [sample item portion (SIP)] - przykłady

Podstawa do obliczeń SIP	Przykłady produktów
Pole powierzchni	Implanty (nieabsorbowalne)
Masa	Proszki Obłożenia Implanty (absorbowalne)
Długość	Rurki (o podobnej średnicy)
Objętość	Płyny

Metody postępowania przy określaniu dawki sterylizacyjnej

- Na podstawie znajomości ilości lub oporności radiacyjnej populacji mikrobiologicznej obecnej w produkcie leczniczym. Wybrana dawka sterylizacyjna jest dawką specyficzną dla danego produktu.
- Dawka sterylizacyjna 25 kGy lub 15 kGy jest wybrana i udowodniona jej skuteczność.

Jeżeli będzie się stosować specyficzną dawkę dla danego wyrobu, należy ją wyznaczyć zgodnie z jedną w następujących metod:

- Metoda 1 dla wielokrotnych i pojedynczych serii
- Metoda 2A
- Metoda 2B
- Metoda dająca pewność osiągnięcia wymaganego poziomu zapewnienia sterylności.

Skuteczność dawki sterylizacyjnej może być udowodniana jedną z następujących metod:

b) Dla produktów ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym z zakresie 0,1 do 1000

1. Metoda VD_{\max}^{25}
2. Metoda 1
3. Metoda 2
4. Metoda zapewniająca osiągnięcie SAL 10^{-6}

Skuteczność dawki sterylizacyjnej może być udowodniana jedną z następujących metod:

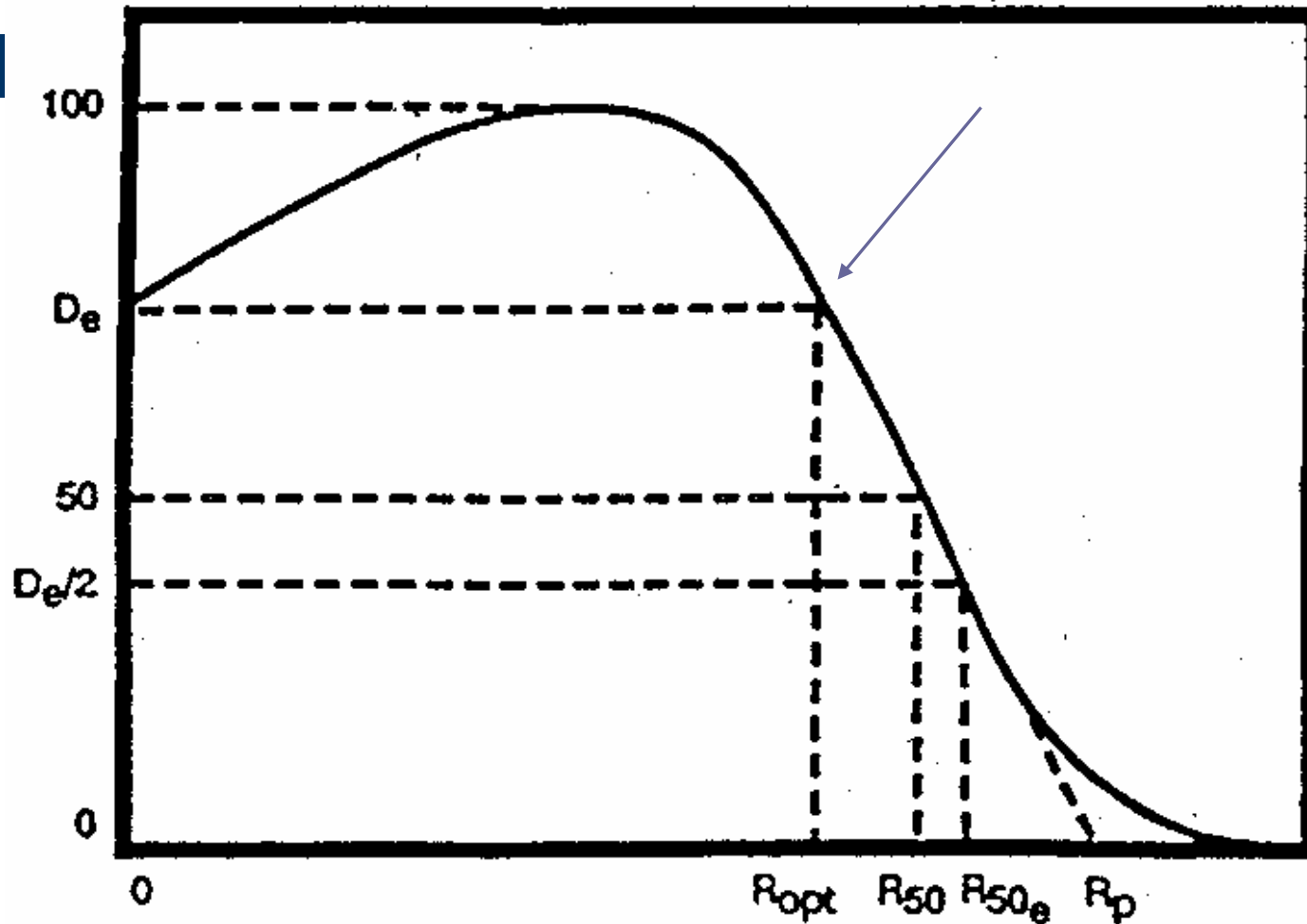
b) Dla produktów ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym z zakresie 0,1 do 1,5

1. Metoda VD_{\max}^{15}
2. Metoda 1
3. Metoda 2
4. Metoda zapewniająca osiągnięcie SAL 10^{-6}

Procedura Metody 1

1. Wybrać losowo po 10 próbek wyrobów z trzech różnych serii produkcyjnych
2. Oznaczyć zanieczyszczenie mikrobiologiczne tych próbek
3. Określić dawkę weryfikacyjną na podstawie średniego zanieczyszczenia mikrobiologicznego korzystając z tabeli podanej w normie EN ISO 11137
4. Przeprowadzić eksperyment dawki weryfikacyjnej napromieniowując 100 produktów dawką wyznaczoną w punkcie 3.
5. Określić dawkę sterylizacyjną

Rozkład dawki głębinowej dla wiązki elektronowej



**Produkt ze średnim zanieczyszczeniem mikrobiologicznym w zakresie 0,1 do 0,9;
dla wielokrotnych lub pojedynczych serii**

Procedura określenia dawki sterylizacyjnej stosując Metodę 1, powinna być taka sama jak poprzednio omawiana, z wyjątkiem:

- Do badań brany jest cały produkt,
- Należy zastosować współczynnik korekcyjny przy określaniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego,
- Stosuje się inną tabelę do wyznaczenia dawki pozwalającej osiągnąć założony SAL.

Metoda 2

- Istnieją dwie procedury walidacji Metody 2
 - Metoda **2A** przeznaczona dla produktów o wstępnym zanieczyszczeniu mikrobiologicznym, którego można się spodziewać po normalnym procesie produkcyjnym
 - Metoda **2B** przeznaczona dla produktów o bardzo niskim zanieczyszczeniu mikrobiologicznym

Procedura dla Metody 2A

1. Wybrać po **280** produktów z trzech serii produkcyjnych
2. Napromieniować po **20** produktów z każdej z trzech serii produkcyjnych wzrastającymi dawkami. Seria tych dawek nie powinna być mniejsza niż **9**, należy zacząć od 2 kGy, następnie dawki zwiększać o 2 kGy.
3. Przeprowadzić testy sterylności tych napromieniowanych próbek. Wyniki z tych testów są wykorzystane do oszacowania wartości D_{10} i stanowią podstawę do ekstrapolacji do SAL 10^{-2} .
4. Napromieniować 100 produktów dawką wyznaczoną w punkcie 3 i przeprowadzić badania sterylności.

Dawka sterylizacyjna

$$\text{Dawka sterylizacyjna} = \\ = D^{**} \text{ kGy} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] (\text{DS}) \text{ kGy}$$

gdzie:

D^{**} kGy – wyznaczona dawka, która powinna zagwarantować osiągnięcie SAL 10^{-2}

SAL - wybrany poziom zapewnienia sterylności

SIP – część produktu przeznaczona do badań wyznaczających dawki D^{**} i DS kGy

DS kGy – wyznaczona dawka wymagana do inaktywacji 90% organizmów przeżywających D^{**} kGy.

Metoda VD_{max}

- Metoda ta jest przeznaczona do udowodnienia skuteczności wybranej dawki sterylizacyjnej.
- Przeprowadzając ten dowód, zakłada się, że zanieczyszczenie mikrobiologiczne znajdujące się na produkcie przed sterylizacją jest mniej odporne niż populacja mikrobiologiczna o maksymalnej oporności, dla której było wyznaczone SAL przy danej dawce sterylizacyjnej.
- Weryfikację przeprowadza się dla $SAL = 10^{-1}$, napromieniowując i badając mikrobiologicznie 10 próbek.

Metoda VD_{max}

- Metody VD_{max} podane w ISO 11137-2:2006 dotyczą wybranych dawek sterylizacyjnych 25 kGy i 15 kGy. Metoda dla 25 kGy jest stosowana do produktów posiadających średnie zanieczyszczenie mikrobiologiczne w zakresie 0,1 do 1000, natomiast stosowanie dawki 15 kGy jest do produktów posiadających zanieczyszczenia mikrobiologiczne w zakresie od 0,1 do 1,5.

Procedura dla VD_{\max}^{25}

1. Wybrać próbki do badań (przy najmniej 10 produktów z 3 niezależnych serii produkcyjnych)
2. Wyznaczyć ich zanieczyszczenie mikrobiologiczne.
3. Wyznaczyć VD_{\max}^{25} z tabeli podanej w normie
 - Dla $SIP = 1$, jeżeli wartość zanieczyszczenia nie jest podana w tabeli, wziąć do obliczeń najbliższą wartość, która jest większa od obliczonej
 - Dla $SIP < 1$, obliczyć zanieczyszczenie mikrobiologiczne dla całego przedmiotu poprzez podzielenie otrzymanej wartości zanieczyszczenia przez ułamek dziesiętny SIP. Zastosować poniższe równanie do obliczenia $SIP = VD_{\max}^{25}$

$$SIP \cdot VD_{\max}^{25} = (SIP = 1,0 \cdot VD_{\max}^{25}) + (SIP \cdot \text{Współczynnik Redukcji Dawki} \cdot \log SIP)$$

4. Przeprowadzić eksperyment dawki weryfikacyjnej (napromieniować 10 produktów dawką VD_{\max}^{25})
5. Interpretacja wyników
 - Jeżeli jest nie więcej niż 1 dodatni wynik badań – weryfikacja jest zaakceptowana,
 - Jeżeli są 2 dodatnie wyniki badań – przeprowadzić potwierdzenie eksperymentu dawki weryfikacyjnej
 - Jeżeli jest >2 dodatnie wyniki badań – weryfikacja jest nie akceptowana.

Potwierdzenie eksperymentu dawki weryfikacyjnej

- Napromieniować 10 produktów dawką VD_{\max}^{25}
- Interpretacja wyników
- Jeżeli nie ma pozytywnych wyników, to dawka 25 kGy jest potwierdzona jako dawka sterylizacyjna
- Jeżeli jest jakiś pozytywny wynik i nie można go wytłumaczyć jakąś nieprawidłowością podczas napromieniowania lub oznaczania sterylności, to nie można potwierdzić dawki 25 kGy jako dawki sterylizacyjnej.

Procedura dla Metody VD_{\max}^{15}

Ogólne

- Średnie zanieczyszczenie mikrobiologiczne musi być określone poprzez zastosowanie współczynnika korekcji
- Należy badać produkt w całości (SIP=1)

Porównanie metod wyznaczających dawkę

	Metoda 1	Metoda 2 A i B	VD_{max}^{25}	VD_{max}^{15}
Założenia	Wyznaczając dawkę dla SAL = 10^{-2} , ekstrapolacja do wymaganego SAL	Określenie dawki poprzez napromieniowanie wzrastającymi dawkami, obliczenie dawki by osiągnąć wymagane SAL	Założenie, że przy dawce 25 kGy osiągnie SAL= 10^{-6}	Założenie, że przy dawce 15 kGy osiągnie SAL= 10^{-6}
Wielkość serii produkcyjnej	Każda	Średnia - duża	Każda	Każda
Częstotliwość produkcji	Każda	Duża	Każda	Każda
Górny limit zanieczyszczenia mikrobiologicznego	1,000,000	Nie ma	≤ 1000	1,5
Ilość próbek do badań (sztuk)	130	Metoda 2A -840 Metoda 2B -780	40	40



Dziękuję za uwagę