



TNTD, İyi Radyofarmasi Uygulamaları için Sıcak Laboratuvar Tasarımı ve Standartları

TSNM; Good Radiopharmacy Practice Design and Standards for the Hot Laboratory

© Ayfer Asiye Akit

Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

Öz

Radyofarmasi laboratuvarı (sıcak laboratuvar) radyofarmasötiklerin radyasyon güvenliği ve aseptik çalışma kurallarına uygun olarak hazırlandığı, muhafaza edildiği ve hasta dozlarının dağıtıldığı bir laboratuvardır. Radyofarmasi laboratuvarlarının tasarımıyla ilgili kurallarda ülkeler arası farklılıklar göze çarpmakla birlikte genel olarak iyi üretim kuralları, aseptik çalışma koşulları ve radyasyondan korunma prensipleri birlikte dikkate alınmalıdır. Bu temel kavramlardan uzaklaşmadan kullanılacak radyoaktif maddelerin türü ve aktivitesi, planlanan faaliyetler, yerleşim, bölümler ve boyutları ile ilgili konular dikkate alınarak tüm yasal düzenlemelere uygun bir tasarım gerçekleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasi laboratuvarı, sıcak laboratuvar, iyi radyofarmasi uygulamaları

Abstract

Radiopharmacy laboratory (hot laboratory) is a laboratory where radiopharmaceuticals are prepared, stored and patient doses are dispensed in accordance with the radiation safety and aseptic working rules. Although differences are observed in the rules for design of radiopharmacy laboratory among various countries, in general the good manufacturing practices, aseptic working conditions and radiation safety principles should all be taken into consideration. A design that is in compliance with all regulations should be realized by considering also the type and activity of the radionuclides to be used, planned activities, location and dimensions.

Keywords: Radiopharmacy laboratory, hot laboratory, good radiopharmacy practice

I. Giriş

Radyofarmasi laboratuvarının (sıcak laboratuvar) tasarımıyla ilgili kurallarda ülkeler arası farklılıklar göze çarpmakla birlikte genel olarak planlanan faaliyetler, iyi üretim kuralları, aseptik çalışma koşulları ve radyasyondan korunma prensipleri göz önüne alınmalıdır.

II. Amaç

Bu kılavuzun amacı iyi üretim uygulamalarına (GMP) uygun olarak radyofarmasi laboratuvarı tasarımı ve standartlarının genel hatlarını belirlemektir.

Radyofarmasötiklerin endüstriyel üretimi bu kılavuza dahil edilmemiştir.

III. Tanımlar

Radyofarmasi laboratuvarı: Radyofarmasötiklerin radyasyon güvenliği ve aseptik çalışma kurallarına uygun olarak hazırlandığı, muhafaza edildiği ve hasta dozlarının dağıtıldığı bir laboratuvardır.

Denetimli alan: Radyasyondan korunmayı sağlamak veya radyoaktif bulaşmanın yayılmasını önlemek amacı ile özel kuralların uygulandığı ve giriş çıkışların denetime tabi olduğu alanlardır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ayfer Asiye Akit, Danışman, Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

E-posta: ayfer.soylu@monrol.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4176-5969

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İyi radyofarmasi uygulamaları (good radiopharmaceutical practices-GRPP): Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında uygulanan kalite standartlarını belirtir.

Hazırlama: Ruhsatlı bir radyonüklitik solüsyon ile ruhsatlı bir kitin üretici talimatına uygun olarak birleştirilmesidir.

Üretim: Bir ürünün ticari olarak ruhsatlı merkezlerde güvenilirliği ulusal otorite tarafından denetlenmek koşuluyla üretilmesidir. Ürünle birlikte prospektüs ve kullanma talimatı bulunmalıdır.

Dağıtım: Tek doz veya çoklu doz içeren onaylı bir radyofarmasötik şişesinden enjektöre tek hasta dozu çekmek, hastaya özel dozu uygun bir seyreltilmeyle seyreltmek ve enjektörü etiketlemek işlemlerini belirtir.

IV. Genel Bilgiler

Radyofarmasi laboratuvarında sadece uygun eğitimi almış personelin çalışmasına izin verilmelidir. Tüm personelin radyasyondan korunma ve aseptik çalışma koşullarıyla ilgili eğitim alması ve her elemanın kendi göreviyle ilgili kalite güvence bilgisine sahip olması gerekir. Gerek işe girişteki ilk eğitimler, gerekse tekrarlanan takip eğitimleri kayıt altına alınarak muhafaza edilmelidir.

Radyofarmasi laboratuvarının kurulmasında göz önüne alınacak noktalar aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

- A. Radyoaktivite
- B. İşlemler
- C. Yerleşim ve Boyutlar
- D. Ekipman

A. Radyoaktivite

Radyofarmasi laboratuvarı, radyoaktif maddeyle çalışma koşulları açısından "denetimli alan" sınıfına girmesi nedeniyle bazı özel koşulları taşımak durumundadır (1,2,3).

Taban, tavan, zemin, duvar ve tezgah gibi yüzeyler emici olmayan, pürüzsüz ve kolay temizlenebilir malzemeyle, devamlı ve köşeler yuvarlatılmış olarak kaplanmalıdır. Zeminin ağır zırhlama malzemelerinden zarar görmeyecek şekilde sağlam olduğundan emin olunmalıdır. Havalandırma ve baca sistemi radyoaktiviteyle çalışmaya uygun, lavabolar dirseksiz, kapı kolu ve musluklar ise mümkünse el değmeden açılacak şekilde olmalıdır.

Radyofarmasi laboratuvarında genel olarak, aktivite kaynaklarının tek tek zırhlaması yeterli olmakla birlikte bazı özel durumlarda duvar zırhlaması da gerekebilir.

Çalışılan radyonüklitlerin türüne ve aktivitesine bağlı olmakla birlikte zaman, mesafe ve zırlama ile ilgili temel radyasyondan korunma prensipleri radyofarmasi laboratuvarları için de geçerlidir.

Girişin kartlı geçiş veya benzeri sistemlerle kontrol altında tutulması, hatta bu alana girmesine izin verilecek kişilerin özel bir renk veya işaret taşıyan giysiler giymesi ve giysi değişimi için bir alan yaratılması gibi daha ileri önlemler alınması hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik açıdan gereklidir (4). Personelin aldığı dozun devamlı olarak kullanacakları kişisel dozimetrelerle ölçülmesi, belli aralıklarla takibi ve kaydedilmesi şarttır (1,4). Jeneratörler, radyofarmasötik şişeleri, hasta dozunun çekildiği enjektörler ve kapalı kalibrasyon kaynakları içerdikleri radyonüklitin yaydığı radyasyon türüne, enerjisine ve aktivitesine göre uygun kalınlıktaki kurşun, tungsten, plastik, vb. materyalle zırhlmalıdır.

Laboratuvar çalışanları radyoaktif maddeyle muhatap olacakları işlemleri kurşun zırh arkasında gerçekleştirmelidir. Kurşun zırhlı çalışma kabini mevcut olmadığı durumlarda üst tarafına eğimli olarak kurşun camı yerleştirilmiş "L" şeklindeki "göğüs zırhı" arkasında çalışmalıdır. Pozitron yayıcı radyonüklitler ile çalışıldığında 511 keV enerjileri dolayısıyla tek foton yayıcılara kıyasla daha kalın kurşun zırh kullanılmalıdır.

Çalışma sonrası hem personel hem de çalışma alanları radyoaktif kontaminasyon açısından uygun monitörlerle kontrol edilmelidir. Kontaminasyon tespit edilmesi durumunda gerekli önlemler alınarak dekontaminasyon işlemi uygulanmalı veya radyoaktivite sıfırlanana kadar uygun zırhlama yapılmalı ve alan kullanıma kapatılmalıdır (4).

Radyofarmasi laboratuvarında günlük olarak çıkan radyoaktif atıklar çalışma alanındaki zırhlı bir kap içinde toplanmalı ve daha sonra uygun koşullardaki toplu bekletme alanına aktarılmalıdır. Etkin bir atık yönetimi için radyoaktif atıkların yarı ömürlerine göre farklı kurşun zırhlı kaplarda biriktirilmesi; tarih, izotopun cinsi ve ölçülen yüzey aktivitesinin belirtildiği etiketlerin yapıştırılması ve yeterince yıkılıma uğradığında ölçüm alınarak "tıbbi atık" olarak ilgili kuruluşa verilmesi gerekir. Tüm aşamalarda kayıt alınmalı ve son aşamada radyoaktivite işareti içeren etiketler çıkarılmalıdır.

B. İşlemler

Radyofarmasi laboratuvarının tasarımında bu laboratuvarda gerçekleştirilmesi planlanan işlemler göz önüne alınarak radyofarmasötüğün hazırlanması, kalite kontrolü, depolama ve ofis işlemleri için alanlar

ayrılmalı ve gerekli ekipman temin edilmelidir. Her işlem için farklı bir alan yaratılmadığı durumlarda mevcut alan en verimli şekilde kullanılmalı ve özellikle ürünlerin birbirine karışmasını, kontaminasyonu ve yanlış kullanımı engelleyecek önlemlerin alınması sağlanmalıdır. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) tarafından yayınlanan bir kılavuzda, işlemlere göre radyofarmasi laboratuvarı sınıfları tanımlanmakta ve her sınıf laboratuvarında bulunması gereken cihazlarla, yasal gereklilikler ayrıntılı olarak belirtilmektedir (2).

Hazırlama:

Radyofarmasötikler uygun şekilde zırhlanmış ve aseptik koşulları sağlayan, "A" sınıfı bir çalışma kabini veya laminar akım kabini içinde hazırlanmalıdır. Jeneratör sağımının ve işaretleme işleminin bu kabin içinde yapılması hem ürün hem çalışan güvenliğini sağlayacaktır. Bu kabin temizlik olarak en az "D" sınıfı bir alanda bulunmalıdır (4,5,6). HEPA filtreden geçen havayı üfleyen bir hava perdesiyle kaplanmış bir laminar akım kabini ile de uygun koşullar sağlanabilir. Her bir aseptik çalışma kabininin egzoz sistemi bağımsız olmalıdır (5,6). Tc-99m jeneratörü çalışma kabinine entegre olmalı ve personeli korumak amacıyla ayrıca zırhlanmalıdır.

Iyot-131 gibi kolay buharlaşan radyoizotoplarla çalışıldığında, işlemler gazların emniyetli bir şekilde doğrudan dışarı atıldığı bir bacaya sahip biyolojik güvenlik kabini veya çeker ocak altında gerçekleştirilmelidir.

Kalite Kontrol:

Hazırlanan radyofarmasötiklerin kalite kontrolü yapılarak ürün kalitesinden emin olunmak suretiyle hastaya verilmesi gerekir. Kalite kontrol işlemleri ayrı bir oda, eğer bu mümkün değilse, ayrı bir bölme veya tezgahta yapılmalıdır. Laboratuvarında düzeni sağlamanın yanı sıra, çevredeki yüksek aktivitenin kalite kontrol testlerinde kullanılan ve çok küçük aktiviteleri detekte etmek üzere tasarlanmış, hassas cihazları etkilemeyeceğinden emin olunacağı bir alan seçilmelidir.

Depolama:

Radyoaktiviteyle çalışılması ve genel olarak hazırlanan ürünün anında kullanılıyor olması nedeniyle radyofarmasi laboratuvarlarının depolama alanında standart depolama kuralları bazı durumlarda farklılaşmaktadır. Enjektör, etiket, şişe, plastik ve cam eşya gibi radyoaktif olmayan malzemeler radyofarmasötik hazırlama alanı dışında muhafaza edilmelidir. Bu malzeme tüketilirken son kullanma tarihleri göz önüne alınmalıdır. Radyofarmasi laboratuvarında radyoaktif işaretlemesi yapılacak, kullanıma hazır olarak temin edilen kitler uygun sıcaklık,

nem ve ışık koşullarında, çoğunlukla buzdolabında, tutulmalıdır.

Buzdolabının sıcaklık takibi yapılarak kaydedilmelidir.

Ba-133, Co-57, Cs-137 gibi kapalı kalibrasyon kaynakları ve hemen kullanılmayacak Cr-51, I-131, Tl-201, Ga-67 gibi göreceli olarak uzun yarı ömürlü radyonüklitlerle işaretlenmiş, kullanıma hazır radyofarmasötikler; gerek bu ürünlerin güvenliği gerekse radyasyon güvenliği nedenleriyle radyoaktif uyarı işareti taşıyan, muhafazalı ayrı bir odada veya çalışma alanı içerisinde kurşun zırhlı ve kilitli bir dolap içinde tutulmalıdır.

Kayıtlar:

Kayıtların tutulması ve personelin zaman zaman radyasyondan uzaklaşması için laboratuvarından uzak olmayan bir ofis alanı yaratılmalıdır. Gerçekleştirilen işlemler, belli bir düzen içinde, malzeme temininden başlayıp hasta dozunun verilmesine kadar tüm aşamalarıyla kaydedilmelidir.

Kullanılan tüm yöntem ve talimatlar laboratuvarında yazılı şekilde bulundurulmalı ve gerektiğinde (en çok iki yılda bir) güncellenmelidir (4). Radyoaktif olan ve olmayan tüm malzemenin depoya giriş ve çıkışı tarihleriyle birlikte kaydedilmelidir. Günlük jeneratör sağım aktiviteleri, kullanılan kitlerin seri numarası, her kite eklenen aktivite ve hacim, bitmiş ürün kalite kontrol sonuçları, dağıtılan hasta dozları ve hasta isimleri de kayıt altına alınmalıdır.

Cihaz kalibrasyon ve bakım bilgileri, laboratuvar temizliği, ortamın radyasyon, nem, sıcaklık ve mikrobiyal takibinin yanı sıra radyoaktif atıklarla ilgili kayıtlar da düzenli olarak alınmalıdır.

Personelin başlangıç ve takip eğitimleri ile aldığı kişisel radyasyon dozları da kaydedilmelidir.

C. Yerleşim ve Boyutlar

Radyofarmasi laboratuvarının hastane içindeki yerleşimi nükleer tıp bölümü içinde, yoğun olarak kullanılan koridorlardan uzak, hasta ve çalışanların bulunduğu bölümlerden radyoaktif madde taşınması yapılmayacak şekilde ve yetkisi olmayan kişilerin kolayca ulaşamayacağı bir konumda olmalıdır. Enjeksiyon odasına yakın olması, mümkün olan durumlarda radyofarmasi laboratuvarı ile enjeksiyon odasının bitişik olması ve hasta dozları çıkışının sadece laboratuvar tarafından açılabilen hava kilitli bir geçiş yoluyla olması tercih edilmelidir (7).

Sıcak odanın bitişikindeki bölümlerde uzun süre çalışan kişi, radyasyondan etkilenecek film deposu, görüntüleme cihazları, düşük aktivite sayım cihazları

bulunmamalıdır. Zorunluluk durumunda gerekli duvar ve kapı zırhlamaları yapılmalıdır.

Dışarıdan gelen radyoaktif ve diğer malzemenin kabulü için mümkünse doğrudan binanın dışına açılan ayrı bir çıkış tasarlanmalıdır.

Bir radyofarmasi laboratuvarının boyutları mevcut duruma ve gelecekte gerçekleştirilmesi planlanan işlemlere uygun olmalıdır. Gerekğinde birkaç kişinin rahatlıkla çalışabileceği şekilde, sıcak odadan önce mutlaka kontrollü bir giriş ve ofis bölümü içeren, radyoaktif madde ve atık depolama alanlarının hazırlama alanı içinde bulunmayacağı ve mümkünse 4x4 metreden başlayan ölçülerde bir alan tasarlanmalıdır (8).

D. Ekipman

Radyofarmasi laboratuvarında ihtiyaç duyulacak ekipmanlar, gerçekleştirilecek işlemlere bağlı olmakla birlikte, genel olarak radyofarmasötik hazırlama, kalite kontrolü ve radyasyon güvenliği başlıkları altında toplanabilir. Bu alanda bulunan cihazlar sadece radyofarmasötikler için kullanılmalıdır (4). Yeni temin edilen laboratuvar cihazlarının ilk kullanım öncesi kalifikasyonunun yapılması; daha sonra da uygun aralıklarla temizlik, bakım ve kalibrasyonlarının gerçekleştirilerek kayıt altına alınması gerekir.

Hazırlama alanında temel olarak aseptik çalışma kabini ve doz kalibratörüne ek olarak su banyosu veya kuru ısıtıcı, terazi ve santrifüj gibi standart laboratuvar aletleri bulunmalıdır. Doz kalibratörü, genelde çalışma kabini içine yerleştirilir ve doğru ölçüm için arka plan radyasyonunu düşürmek, yüksek enerji ve aktiviteye sahip radyoizotopların ölçümü sırasında personeli korumak amacıyla zırhlanır. Referans kaynaklarıyla günlük kalibrasyon yapıldıktan sonra gün içinde her ölçüm öncesi arka plan radyasyonu kontrol edilmeli, ayrıca cihazın yıl boyunca yapılması gereken doğrusalılık vb. testleri gerçekleştirilerek kaydedilmelidir.

Kalite kontrol işlemleri için bulunması gereken cihazlar ise pH metre, kuyu tipi sayaç, radyokromatogram tarayıcı ve gerektiğinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, gama spektrometredir.

Alan monitörleri, taşınabilir radyasyon ölçerler, kişisel dozimetrelere gibi radyasyon güvenliği ekipmanı ve kurşun camlı göğüs zırhı, kurşun tuğla ve levhalar, kurşun veya tungstenden imal edilmiş enjektör taşıyıcılar, şişe ve enjektör zırhları gibi radyasyondan korunma aksamı da böyle bir laboratuvarında bulunmak zorundadır (1).

Tek kullanımlık enjektör, alkollü swab, milipor filtre, steril vakumlu şişe, pH kağıdı, kromatografi kağıt ve plakları gibi sarf malzemesi de temin edilerek depolanmalıdır.

Kaynaklar

1. Kontrollü Alanlarda Çalışan Harici Görevlilerin İyonlaştırıcı Radyasyondan Kaynaklanabilecek Risklere Karşı Korunmasına Dair Yönetmelik: TAEK, Resmi Gazete, 10 Haziran 2011;27968.
2. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy – A Safe and Effective Approach Vienna: International Atomic Energy Agency, Pub. 1342, 2008. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1342/Pub1342_web.pdf
3. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards. General Safety Requirements. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X; no. GSR Part 3) STI/PUB/1578, ISBN 978-92-0-135310-8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf
4. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. European Association of Nuclear Medicine, Version 2, March 2007, EANM Radiopharmacy Committee. Available from: https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf
5. EC, 2003. Eudralex Guidelines, Volume 4 – Medicinal Products for Human & Veterinary Use: Good Manufacturing Practice, Chapter 3 & Annex 3, Luxembourg: European Commission. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
6. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1049-1062.
7. Department of Health, UK, Medicines Management: Health Building Note 14 01: Pharmacy and Radiopharmacy facilities. London: The Stationery Office 2007. Available from : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147883/HBN_14-01_Final.pdf
8. The Radiopharmacy- A Technologist's Guide: European Association of Nuclear Medicine, 2008. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf