

ANEXA 12

UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE ÎN FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICINALE

Notă: Posesorul sau solicitantul unei autorizații de comercializare a unui produs medicinal a cărui procesare include iradierea trebuie să facă referire, de asemenea, la ghidul emis de Comitetul pentru Produse Medicinale Brevetate care oferă îndrumare privind „Radițiile ionizante în fabricația produselor medicinale”.

Introducere

Radiațiile ionizante pot fi folosite în timpul procesului de fabricație în diferite scopuri, incluzând reducerea încărcăturii microbiene și sterilizarea materiilor prime, componentelor de ambalare sau a produselor și tratarea produselor din sânge.

Există două tipuri de procese de iradiere: iradierea Gama provenită dintr-o sursă radioactivă și iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiație Beta), provenit de la un accelerator.

Iradierea Gama - pot fi folosite două moduri de procesare diferite:

- modul în serie: produsul este aranjat în lăcașuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce este expus la sursa de radiații;

- modul continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, le trece prin sursa de radiații expusă de-a lungul unei traiectorii definite și cu o viteză adecvată și le scoate din celulă.

Iradierea cu fascicul de electroni: produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiație Beta) care este baleiat înainte și înapoi de-a lungul traiectoriei produsului.

Responsabilități

1. Tratamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de produse medicinale sau de către un operator al unei instalații de iradiere, sub contract (un „fabricant sub contract”); amândoi trebuie să dețină o autorizație de fabricație corespunzătoare.

2. Fabricantul de produse medicinale este responsabil de calitatea produsului medicinal, inclusiv de atingerea obiectivului iradierii. Operatorul instalației de iradiere sub contract are responsabilitatea de a furniza pentru iradierea recipientului (adică a exteriorului recipientului în care produsele medicinale sunt iradiate) doza cerută de fabricant.

3. Doza necesară, inclusiv limitele justificate, va fi declarată în autorizația de comercializare a produselor medicinale.

Dozimetrie

4. Dozimetria este definită ca măsurarea dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Atât înțelegerea, cât și corecta utilizare a acestei tehnici sunt esențiale pentru validarea, punerea în funcțiune și controlul procesului.

5. Calibrarea fiecărei serii de dozimetre obișnuite trebuie să fie identificabilă față de un standard național sau internațional. Perioada de valabilitate a calibrării trebuie să fie declarată, justificată și respectată.

6. Același instrument trebuie să fie utilizat în mod normal pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor obișnuite și pentru a măsura schimbarea absorbantei lor după iradiere. Dacă este folosit un instrument diferit, trebuie să fie stabilită absorbanta absolută a fiecărui instrument.

7. În funcție de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerare posibilele cauze ale inexactității, inclusiv schimbarea conținutului umidității, schimbarea temperaturii, a timpului scurs între iradiere și măsurare și a ratei dozei.

8. Lungimea de undă a instrumentului folosit pentru a măsura modificarea absorbantei dozimetrelor și instrumentul folosit pentru a măsura grosimea lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate ale calibrării la intervale stabilite pe baza stabilității, scopului și utilizării.

Validarea procesului

9. Validarea este acțiunea prin care se demonstrează că procesul, de exemplu furnizarea dozei absorbite dorite produsului, va da rezultatele

așteptate. Cerințele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în ghidul privind „utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor”.

10. Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuției dozei absorbite în interiorul recipientului pentru iradiere, încărcat cu produsul într-o configurație definită.

11. Specificația unui proces de iradiere trebuie să cuprindă cel puțin următoarele:

- a. detalii cu privire la ambalajul produsului;
- b. modelul/modelele de încărcare a/ale produsului în recipientul de iradiere. O atenție specială trebuie să se acorde când în recipientul de iradiere este permis un amestec de produse, pentru a nu exista o subdozare a iradierii produselor dense sau o mascare a unor produse de către produsele dense. Orice schemă de dispunere a unui amestec de produse trebuie specificată și validată;
- c. modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (modul în serie) sau traiectoria prin celulă (modul continuu);
- d. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de produs (și dozimetria de rutină asociată);
- e. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
- f. alți parametri de proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.

Când iradierea este furnizată prin contract, cel puțin punctele d) și e) ale specificației procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

Punerea în funcțiune a instalației

Generalități

12. Punerea în funcțiune este operația de obținere și documentare a dovezilor că instalația de iradiere operează consecvent în limitele prestabilite, atunci când se lucrează în conformitate cu specificația procesului. În contextul acestei anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime destinate a fi absorbite de recipientul de iradiere. Nu

trebuie să fie posibilă producerea de variații în operarea instalației, care să dea recipientului o doză în afara acestor limite, fără știința operatorului.

13. Punerea în funcțiune trebuie să cuprindă următoarele elemente:
- proiectare;
 - diagrama dozelor;
 - documentație;
 - cerințe pentru repunere în funcțiune.

Surse de radiații Gama

Proiectare

14. Doza absorbită de o anumită parte a unui recipient de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiații depinde în primul rând de următorii factori:

- activitatea și geometria sursei;
- distanța de la sursă la recipient;
- durata de iradiere, controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
- compoziția și densitatea materialului, incluzând alte produse între sursă și o anumită parte a recipientului.

15. Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria recipientelor printr-o sursă de radiații continuă sau de modelul de încărcare în sursa de radiații serie și de numărul de cicluri de expunere.

16. În cazul sursei de radiații continue cu traiectorie fixă sau al sursei de radiații serie cu model de încărcare fix, cu o putere dată și un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalației, care trebuie controlat de către operator, este viteza de transport sau setarea programatorului de timp.

Diagrama dozelor

17. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, sursa de radiații trebuie umplută cu recipiente de iradiere care conțin produse de simulare sau un produs reprezentativ cu densitate uniformă. Dozimetrele trebuie amplasate în minim trei recipiente încărcate pentru iradiere, care sunt trecute prin sursa de radiații, înconjurate de recipiente similare sau produse de

simulare. Dacă produsul nu este ambalat uniform, dozimetrele trebuie amplasate într-un număr mai mare de recipiente.

18. Poziționarea dozimetrelor depinde de mărimea recipientului de iradiere. De exemplu, pentru recipiente de până la 1 x 1 x 0,5 m, poate fi adecvată o grilă tridimensională de 20 cm prin recipient, inclusiv pe suprafețele exterioare. Dacă pozițiile estimate pentru doza minimă și maximă sunt cunoscute în urma unei caracterizări anterioare a performanței de iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile cu doză medie și reamplasate în regiunile cu doză extremă, pentru a forma o grilă de 10 cm.

19. Rezultatele acestei proceduri vor furniza dozele minime și maxime absorbite de produs și de pe suprafața recipientului, pentru un set dat de parametri ai instalației, pentru densitatea produsului și pentru modelul de încărcare.

20. În mod ideal, dozimetre de referință trebuie folosite pentru întocmirea diagramei dozelor datorită preciziei lor mai mari. Dozimetre obișnuite sunt permise, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre de referință în vecinătatea lor, în pozițiile în care se estimează doza minimă și maximă, în poziția obișnuită de monitorizare în fiecare din recipientele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatoare care poate fi estimată din variațiile măsurărilor repetate.

21. Doza minimă observată, așa cum e măsurată cu dozimetrele obișnuite, necesară pentru a garanta că toate recipientele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcție de cunoașterea variabilității aleatoare a dozimetrelor de rutină utilizate.

22. Parametrii sursei de radiații trebuie să fie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Înregistrările, rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute trebuie să fie păstrate.

Sursa de radiații cu fascicul de electroni

Proiectare

23. Doza absorbită recepționată de o anumită porțiune a produsului iradiat depinde în primul rând de următorii factori:

- a. caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea și uniformitatea baleiajului;
 - b. viteza de transport;
 - c. compoziția și densitatea produsului;
 - d. compoziția, densitatea și grosimea materialului dintre fanta de ieșire și o anumită parte a produsului;
 - e. distanța dintre fanta de ieșire și recipient.
24. Parametrii cheie controlați de operator sunt caracteristicile fasciculului și viteza de transport.

Diagrama dozelor

25. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie așezate între straturi de hârtie absorbantă omogenă, realizând un produs de simulare, sau între straturi de produse reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să poată fi efectuate cel puțin 10 măsurători în limita maximă a electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la punctele 18-21.

26. Parametrii sursei de radiații trebuie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Trebuie să fie păstrate înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute.

Repunerea în funcțiune

27. Punerea în funcțiune trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiații, care ar putea afecta distribuția dozei în recipientul de iradiere (de exemplu schimbarea barelor sursei). Extinderea repunerii în funcțiune depinde de dimensiunea schimbării survenite în sursa de radiații sau în încărcătură. Se procedează la repunere în funcțiune ori de câte ori există dubii.

Localuri

28. Localurile trebuie proiectate și realizate astfel încât să separe recipientele iradiate de cele neiradiate, pentru a evita contaminarea lor încrucișată. Când materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise poate să nu fie necesar să se separe materialele farmaceutice de cele

nefarmaceutice, cu condiția să nu existe nici un risc ca primele să fie contaminate de celelalte.

Orice posibilitate de contaminare a produselor de către radionuclidul din sursă trebuie să fie exclusă.

Procesarea

29. Recipientele de iradiere trebuie să fie ambalate în conformitate cu modelul/modelele de încărcare specific/specifice stabilit/stabilite în timpul validării.

30. În timpul procesului, doza de radiații pentru recipientele de iradiere trebuie să fie monitorizată folosind procedee dozimetrice validate. Relația dintre această doză și doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului și punerii în funcțiune a instalației.

31. Indicatori de radiații trebuie folosiți ca un ajutor pentru a diferenția recipientele iradiate de cele neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiți ca unice mijloace de diferențiere sau ca indicii ale procesării satisfăcătoare.

32. Procesarea unor încărcături mixte de recipiente în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaște din experimentele de la punerea în funcțiune sau din alte evidențe că doza de radiație primită de recipiente individuale rămâne în limitele specificate.

33. Când doza de radiație necesară este dată, conform proiectării, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalație, trebuie să se obțină acordul deținătorului autorizației de punere pe piață și să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute din timpul iradierii trebuie să fie anunțate deținătorului autorizației de punere pe piață, dacă acestea prelungesc procesul de iradiere peste perioada stabilită anterior.

34. Produsele neiradiate trebuie separate tot timpul de produsele iradiate. Metodele utilizate pentru aceasta includ folosirea indicatorilor de iradiere (punctul 31) și proiectarea adecvată a localurilor (punctul 28).

Sursa de radiații gama

35. Pentru modurile de procesare continuă, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puțin două să fie expuse tot timpul iradierii.
36. Pentru modurile de procesare în serie, cel puțin două dozimetre trebuie expuse în pozițiile asociate cu poziția dozei minime.
37. Pentru modurile de procesare continuă trebuie să existe o indicație pozitivă a poziției corecte a sursei de iradiere și un dispozitiv de interblocare între poziția sursei și mișcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie monitorizată continuu și înregistrată.
38. Pentru modurile de procesare în serie trebuie monitorizate și înregistrate deplasarea sursei și timpii de expunere, pentru fiecare serie.
39. Pentru o doză dorită dată, stabilirea timpului sau vitezei de transport impune ajustarea dezintegrării sursei și suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a setării vitezei de transport trebuie înregistrată și respectată.

Sursa de radiații cu fascicul de electroni

40. Trebuie amplasat un dozimetru pe fiecare recipient.
41. Trebuie să existe înregistrări permanente ale fluxului mediu al fasciculului, ale energiei electronilor, ale întinderii baleiajului și ale vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepția vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul punerii în funcțiune, întrucât ele sunt predispuse la schimbări instantanee.

Documentația

42. Numărul recipientelor primite, iradiate și expediate trebuie să se reconcilieze între ele și să fie în concordanță cu documentația asociată. Orice diferență trebuie raportată și rezolvată.
43. Operatorul instalației de iradiere trebuie să confirme în scris gama de doze primită de fiecare recipient iradiat dintr-o serie sau dintr-o livrare.

44. Înregistrările procesului și controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate și semnate de o persoană responsabilă desemnată, și păstrate. Metoda și locul de păstrare trebuie decise de comun acord de operatorul instalației și deținătorul autorizației de comercializare.

45. Documentația validării și punerii în funcțiune a instalației trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puțin cinci ani după eliberarea ultimului produs procesat în instalație, alegându-se cea mai lungă perioadă.

Monitorizarea microbiologică

46. Monitorizarea microbiologică este responsabilitatea fabricantului de produse medicinale. Aceasta poate include monitorizarea mediului în care este fabricat produsul și monitorizarea produsului medicinal înainte de iradiere, așa cum se specifică în autorizația de comercializare.