

POUŽÍVANIE IONIZUJÚCEHO ŽIARENIA VO VÝROBE LIEKOV**Aktuálna verzia***Poznámka*

Žiadateľ/držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku, pri spracovaní ktorého sa používa ožarovanie, sa má taktiež riadiť dokumentom "Committee for Proprietary Medicinal Products", ktorý súčasne obsahuje pokyny vzťahujúce sa na ionizujúce žiarenie vo výrobe liekov.

Úvod

Ionizujúce žiarenie sa môže vo výrobnom procese používať na viaceré účely, vrátane zníženia kontaminácie mikroorganizmami a sterilizácie vstupných materiálov, obalových materiálov alebo výrobkov a pri úprave výrobkov z krvi.

Existujú dva druhy ožarovacích procesov: žiarenie gama, ktoré vychádza z rádioaktívneho zdroja, a žiarenie beta, t.j. ožarovanie elektrónmi s vysokou energiou, produkovanými urýchľovačom.

Pri gama – žiarení sa môžu používať dva spôsoby ožarovania:

- (i). šaržový spôsob: výrobok sa ukladá v určitom usporiadaní okolo zdroja radiácie, v čase, keď je zdroj odkrytý, sa produkt nedá vkladať ani odoberať,
- (ii). kontinuálny spôsob: výrobok sa dopravuje automatickým dopravníkom do radiačného priestoru, na páse prechádza po určenej dráhe a určenou rýchlosťou okolo odkrytého zdroja žiarenia a vychádza von z ožarovacieho priestoru.

Elektrónové ožarovanie: výrobok prechádza na páse okolo zdroja kontinuálneho alebo pulzujúceho paprsku elektrónov s vysokou energiou (žiarenie beta), ktorý pravidelne prechádza sem a tam krížom cez dráhu výrobku.

Zodpovednosť

1. Úpravu výrobku ožiarení môže uskutočňovať buď samotný farmaceutický výrobca, alebo na základe zmluvy špecializované radiačné pracovisko (zmluvný výrobca). V oboch prípadoch musia mať tieto osoby príslušné povolenie na výrobu liekov.
2. Farmaceutický výrobca zodpovedá za kvalitu výrobku i za to, či sa ožiarení dosiahol predpokladaný cieľ. Zmluvný výrobca, ktorý robí ožarovanie výrobku, zodpovedá za to, že obalová jednotka určená na ožiarenie (t.j.vonkajší obal, v ktorom sa nachádzajú výrobky na ožiarenie), je vystavená žiareniu v dávke, ktorú požaduje výrobca (objednávateľ).
3. Požadovaná dávka žiarenia, vrátane zdôvodnených limitov, bude uvedená v registračnej dokumentácii lieku.

Dozimetria

4. Dozimetria sa definuje ako meranie absorbovanej dávky žiarenia pomocou dozimetrov. Pochopenie a správne používanie tejto metodiky, je podstatné pre validáciu, kolaudáciu na prevádzku a kontrolu postupu ožarovania.
5. Kalibrácia každej šarže rutinne používaných dozimetrov má byť metrologicky nadviazaná na národný alebo medzinárodný štandard. Má sa stanoviť, zdôvodniť a dodržiavať doba platnosti kalibrácie.
6. Pri premeriavaní kalibračnej krivky rutinných dozimetrov a zisťovaní zmien ich absorbančie po ožiarení by sa mal používať rovnaký prístroj. Ak sa používa iný prístroj, mala by sa u oboch prístrojov stanoviť absolútna hodnota nameraných absorbančie.
7. Na základe typu používaných dozimetrov treba brať do úvahy možné zdroje nepresnosti, kam patria zmeny v obsahu vlhkosti, zmeny teploty, čas, ktorý uplynul medzi ožiarení a meraním, a intenzita dávky.

8. V intervaloch stanovených na základe stability, účelu a použitia sa má pravidelne kontrolovať kalibrácia vlnovej dĺžky pri prístrojoch používaných na meranie zmeny absorpcie dozimetrom a pri prístrojoch, ktoré sa používajú na meranie ich hrúbky.

Validácia

9. Validácia je činnosť, ktorá preukáže, že daný proces, t.j. dodanie požadovanej dávky, ktorú má výrobok absorbovať, naozaj vedie k predpokladanému výsledku. Požiadavky na túto validáciu sú podrobnejšie uvedené v pokynoch pre „Použitie ionizujúceho žiarenia pri výrobe liekov“ (pozri poznámka vyššie).

10. Validácia má zahŕňať i mapovanie dávky, ktorá zabezpečuje distribúciu absorbovanej dávky v balení určenom na ožarovanie, pri definovanom priestorovom usporiadaní (konfigurácia) výrobku v balení.

11. Špecifikácia procesu ožarovania zahŕňa minimálne nasledujúce údaje:

- a. podrobné údaje o tom, ako je výrobok balený,
- b. popis priestorového usporiadania výrobku v balení na ožarovanie; osobitnú pozornosť treba venovať prípadom, keď je v jednom balení na ožarovanie zmes výrobkov, aby tie s vyššou hustotou nedostali nižšiu dávku, alebo aby nedošlo k zatienu iných výrobkov, výrobkami s vyššou hustotou; každé usporiadanie kombinácie s viacerými výrobkami sa musí špecifikovať a validovať,
- c. popis usporiadania, v akom sa majú jednotlivé balenia na ožarovanie poukladať okolo zdroja žiarenia (pri šaržovom spôsobe) alebo dráhy ožarovacej komory (pri kontinuálnom spôsobe),
- d. maximálne a minimálne limity pre absorbovanú dávku, akú dostane výrobok, vrátane príslušnej rutinej dozimetrie,
- e. maximálne a minimálne limity pre absorbovanú dávku, akú dostane balenie pre ožarovanie, vrátane príslušnej rutinej dozimetrie,
- f. ďalšie parametre procesu, ako intenzita dávky, maximálna doba expozície, počet expozícií, atď.

Ak sa ožarovanie uskutočňuje na základe zmluvy, potom sú súčasťou zmluvy minimálne body (d) a (e) špecifikácie procesu ožarovania.

KOLAUDÁCIA

Všeobecne

12. Kolaudácia predstavuje činnosti za účelom získania a zdokumentovania dôkazov, že ožarovacia jednotka bude pri dodržiavaní špecifikácie procesu ožarovania trvalo poskytovať výsledky na základe vopred stanovených hraníc. V tomto Doplnku sa pod pojmom „vopred stanovené hranice“ rozumie minimálna a maximálna dávka, ktorú by malo balenie na základe návrhu absorbovať pri ožarovaní. Nesmie dochádzať ku kolísaniu funkcie ožarovacej jednotky, ktoré by bez vedomia obsluhy presahovalo túto hranicu pre dávku, ktorú dostáva balenie určené na ožarovanie.

13. Kolaudácia zahŕňa nasledujúce prvky:

- a) technický návrh,
- b) mapovanie dávky,
- c) dokumentáciu,
- d) požiadavky na opakovanú kolaudáciu.

Ožarovanie gama - paprskami

Technický návrh

14. Absorbovaná dávka, ktorú dostane určitá časť balenia určená na ožarovanie a ktorá sa nachádza na istom mieste v ožarovacom priestore, závisí hlavne od týchto faktorov:

- a) aktivita a geometria zdroja,
- b) vzdialenosť medzi zdrojom žiarenia a balením určeným na ožarovanie,
- c) doba ožiarovania, ktorá je riadená buď nastavením časového spínača, alebo rýchlosťou dopravníkového pásu,
- d) zloženie a hustota materiálov, vrátane ostatných výrobkov, medzi zdrojom žiarenia a príslušnou časťou balenia.

15. Celková absorbovaná dávka bude taktiež závisieť od dráhy, po ktorej prechádza kontinuálnym ožarovacím zariadením balenie určené na ožarovanie, alebo od usporiadanie náplne v šaržovom ožarovacom zariadení, i od počtu ožarovacích cyklov.

16. Pri kontinuálne fungujúcom ožarovacom zariadení, ktorým materiál prechádza stále po tej istej dráhe, alebo pri šaržovom zariadení, do ktorého sa vkladá materiál vždy v rovnakom geometrickom usporiadaní – pri danej aktivite zdroja a pri rovnakom druhu materiálu - sú hlavnými parametrami, ktoré musí obsluha sledovať, buď rýchlosť dopravníkového pásu, alebo nastavenie časového spínača.

Mapovanie dávky

17. Pri postupe mapovania dávky sa ožarovaná jednotka plní baleniami určenými na ožarovanie modelovým výrobkom alebo reprezentatívnym výrobkom s rovnakou hustotou. Vo vnútri minimálne troch naplnených balení určených na ožarovanie sa rozmiestnia dozimetre, a tieto balenia sa nechajú prejsť ožarovacou jednotkou, obklopené podobnými baleniami alebo modelovými výrobkami. Ak výrobok nie je v baleniach rovnomerne rozložený, majú sa dozimetre rozmiestniť do väčšieho počtu balení.

18. Rozmiestnenie dozimetrov vo vnútri balenia závisí od jeho rozmerov. Napr. pri balení s rozmerom do 1 x 1 x 0,5 m možno za vyhovujúce považovať rozmiestnenie v uzlových bodoch priestorovej siete, ktoré sa nachádzajú vo vzdialenosti 20 cm od seba, vrátane povrchu balenia. Ak na základe predchádzajúcich prevádzkových charakteristík ožarovacej jednotky vieme, na ktorých miestach možno očakávať minimálnu a maximálnu dávku žiarenia, možno časť dozimetrov premiestniť z miesta, kde možno očakávať priemernú dávku žiarenia, do miest, kde predpokladáme hraničné hodnoty tak, aby tu vytvárali trojrozmernú sieť so vzdialenosťou 10 cm jednotlivých dozimetrov od seba.

19. Výsledkom tohto postupu bude poznanie absorbovaných minimálnych a maximálnych dávok vo vnútri produktu a na povrchu balenia určeného na ožarovanie pre danú zostavu prevádzkových parametrov, hustotu produktu a geometrického rozmiestnenia náplne.

20. V ideálnom prípade by sa pri mapovaní dávok mali používať referenčné dozimetre, ktoré sú presnejšie. Možno použiť rutinné dozimetre, odporúča sa však dať do ich blízkosti aj referenčné dozimetre a to tam, kde sa očakáva minimálna a maximálna dávka a do rutinných monitorovacích miest v každom rovnakom balení, ktoré je určené na ožarovanie. Namerané hodnoty dávky žiarenia budú vykazovať združenú náhodnú neistotu, ktorú bude možno odhadnúť z odchýlok zdvojených meraní.

21. Minimálna zistená dávka žiarenia, nameraná rutinnými dozimetrami, ktorá je nevyhnutná k tomu, aby sa zabezpečilo, že všetky balenia určené na ožarovanie dostanú požadovanú minimálnu dávku, bude stanovená na základe znalosti o náhodnom kolísaní používaných rutinných dozimetrov.

22. Pri mapovaní dávky treba udržiavať konštantné všetky parametre ožarovania, monitorovať ich a zaznamenávať. Tieto záznamy, spolu s výsledkami dozimetrických meraní a všetkými ďalšími vytváranými záznamami, sa majú uchovávať.

Žiariče, ktoré pracujú s paprskom elektrónov

Technické vyhotovenie

23. Absorbovaná dávka, ktorú dostane určitá časť ožarovaného produktu, závisí najmä od týchto faktorov:

- a) charakteristiky paprsku - energia elektrónov, priemerný paprskový prúd, šírka a rovnomernosť „skenu“ (scan width, scan uniformity), a rovnomernosť tohto vychýlenia,
- b) rýchlosť dopravníkového pásu,
- c) zloženie a hustota produktu,
- d) zloženie, hustota a hrúbka materiálu, medzi výstupným okienkom zdroja žiarenia a príslušnou časťou produktu,
- e) vzdialenosť medzi výstupným okienkom zdroja a balením určeným na ožarovanie.

24. Hlavné parametre, ktoré obsluha zariadenia môže ovládať, sú charakteristiky paprsku a rýchlosť dopravníkového pásu.

Mapovanie dávky

25. Na vstup mapovania dávky sa majú dozimetre rozmiestniť medzi vrstvy homogénne absorbujúceho materiálu, napodobňujúceho výrobok, alebo medzi vrstvami reprezentatívneho produktu s rovnakou hustotou tak, aby sa urobilo minimálne desať meraní vo vnútri maximálneho rozmedzia elektrónov. Postupovať sa má tiež podľa odsekov 18 až 21.

26. Pri mapovaní dávky treba udržiavať konštantné všetky parametre žiariča, monitorovať a zaznamenávať ich. Tieto záznamy, spolu s výsledkami dozimetrických meraní a všetkými ďalšími vytváranými záznamami, sa majú uchovávať.

Opakovaná kolaudácia

27. Kolaudácia sa opakuje, ak dochádza ku zmene procesu alebo žiariča, čo by mohlo ovplyvniť distribúciu dávky do balenia určeného na ožarovanie (napr. výmena článkov zdroja). Rozsah opakovanej kolaudácie závisí od rozsahu zmien žiariča alebo od zmien náplne. Ak existujú pochybnosti, urobí sa opakovaná kolaudácia.

Priestory

28. Priestory sa majú riešiť a prevádzkovať tak, aby boli oddelené ožiarené balenia od neožiarených balení určených na ožarovanie, a tak sa zabránilo ich zámene a zmiešaniu. Tam, kde sa s materiálmi manipuluje v uzatvorených baleniach určených na ožarovanie, nemusia sa nevyhnutne oddeľovať farmaceutické a nefarmaceutické materiály, ak neexistuje riziko, že by sa farmaceutické výrobky mohli kontaminovať nefarmaceutickými výrobkami.

Musí sa vylúčiť akákoľvek možnosť, že by sa ožarované výrobky skontaminovali rádionuklidmi, ktoré pochádzajú zo zdroja žiarenia.

Spracovanie

29. Balenie určené na ožarovanie sa balí v súlade so špecifikovaným priestorovým usporiadaním náplne, stanoveným počas validácie.

30. Počas ožarovacieho procesu sa dávka žiarenia, ktorému sú vystavené balenia určené na ožarovanie, monitoruje validovaným postupom dozimetrického merania. Vzťah medzi touto dávkou a dávkou absorbovanou výrobkom vo vnútri balenia určeného na ožarovanie, sa musí stanoviť počas validácie a kolaudácie.

31. Indikátory ožiarenia sa majú použiť ako pomôcka na rozlišovanie ožiarených a neožiarených balení určených na ožarovanie. Nemožno ich však používať ako jediný prostriedok tohto rozlíšenia, a tiež nie ako dôkaz dostatočného ožiarenia.

32. Spracovanie zmiešaných náplní balení určených na ožarovanie v ožarovacej komore sa môže uskutočniť len vtedy, ak sa to overilo pri kolaudácii, alebo ak existujú iné dôkazy o tom, že dávka žiarenia, ktorú dostali jednotlivé balenia určené na ožarovanie, zostáva v špecifikovanom rozpätí.

33. Ak je podľa návrhu postupu potrebné pre dosiahnutie požadovanej dávky viac ako jedna expozícia alebo viac ako jeden prechod cez ožarovacie zariadenie, má sa to stať so súhlasom držiteľa Rozhodnutia o registrácii, a vo vopred stanovenom časovom intervale. Neplánované prerušenia počas ožarovania sa oznamujú držiteľovi Rozhodnutia o registrácii, ak sa tým predĺžil vopred dohodnutý časový interval procesu ožarovania.

34. Neožiarené výrobky musia byť neustále oddelené od ožiarených. Medzi spôsoby, ako to zabezpečiť, patrí používanie indikátorov ožiarenia (31) a vhodné priestorové usporiadanie (28).

Gama žiariče

35. Pri kontinuálnom spôsobe spracovania sa dozimetre majú rozmiestňovať tak, aby boli najmenej dva neustále vystavené ožarovaniu.

36. Pri šaržovom spôsobe, majú byť minimálne dva dozimetre vystavené dávke žiarenia v mieste, ktoré zodpovedá miestu s minimálnou dávkou.
37. Pri kontinuálnom spôsobe spracovania má existovať pozitívna indikácia správneho umiestnenia zdroja a vzájomného prepojenia umiestnenia zdroja s pohybom dopravníka. Rýchlosť dopravníka sa kontinuálne monitoruje a zaznamenáva.
38. Pri šaržovom spôsobe spracovania sa pri každej šarži monitoruje a zaznamenáva pohyb zdroja a čas expozície.
39. Na dosiahnutie požadovanej dávky žiarenia treba upraviť nastavenie časového spínača alebo rýchlosti dopravníka podľa stavu zdroja žiarenia – vyžiarenie, doplnenie. Doba platnosti nastavenia časového spínača alebo rýchlosti dopravníka sa zaznamenáva a dodržiava.

Žiariče s paprskom elektrónov

40. Na každom balení, ktoré je určené na ožarovanie, sa umiestni dozimeter.
41. Kontinuálne sa zaznamenáva priemerný prúd paprskov, energia elektrónov, šírka „skenu“ a rýchlosť dopravníka. Tieto premenné, okrem rýchlosti dopravníka, je potrebné kontrolovať v rámci definovaného rozpätia stanoveného počas kolaudácie, lebo podliehajú okamžitým zmenám.

Dokumentácia

42. Treba skontrolovať počty dodaných, ožiarených a odoslaných balení určených na ožarovanie, či súhlasia navzájom a tiež so sprievodnými dokumentami. Akékoľvek odchýlky treba neodkladne nahlásiť a objasniť.
43. Prevádzkovateľ ožarovaného pracoviska písomne osvedčí rozpätie dávok, ktoré dostalo každé ožiarené balenie v rámci šarže alebo dodávky.

44. Výrobné a kontrolné záznamy pre každú ožarovaciu šaržu kontroluje a podpíše poverená zodpovedná osoba, tieto záznamy sa uchovávajú. Spôsob a miesto uchovávania dokumentov je stanovené ako súčasť dohody medzi prevádzkovateľom ožarovacieho zariadenia a medzi držiteľom Rozhodnutia o registrácii.

45. Dokumentácia, ktorá sa vzťahuje na validáciu procesu a na kolaudáciu, sa uchováva 1 rok po uplynutí doby použiteľnosti, alebo najmenej 5 rokov po prepustení posledného výrobku spracovaného na danom pracovisku, podľa toho, ktorá doba je dlhšia.

Mikrobiologické monitorovanie

46. Mikrobiologické monitorovanie spadá do zodpovednosti farmaceutického výrobcu. Môže zahŕňať monitoring prostredia, v ktorom sa produkt vyrába, a monitorovanie produktu pred ožiarením tak, ako je to uvedené v registračnej dokumentácii.