

Aneks 12

UPOTREBA JONIZUJUĆEG ZRAČENJA U PROIZVODNJI LJEKOVA

Napomena:

Nosilac ili podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet koja kao dio proizvodnje uključuje zračenje, treba da se pozove na smjernicu "Jonizujuće zračenje u proizvodnji lijekova" datu od strane Komiteta za zaštićene lijekove (CPMP - EMEA).

Načelo

Jonizujuće zračenje se može koristiti tokom proizvodnog procesa u različite svrhe, uključujući smanjenje biološke kontaminacije i sterilizaciju polaznih materijala, komponenti pakovanja ili proizvoda, kao i tretman proizvoda od krvi.

Postoje dva tipa procesa ozračivanja: gama ozračivanje iz radioaktivnog izvora i ozračivanje elektronima visoke energije (beta zračenje) primjenom akceleratora.

Gama ozračivanje: mogu se primjeniti dva različita načina:

- i) Stacionarni način: proizvod je smješten na fiksnim mjestima oko izvora zračenja i ne može se stavljati i uklanjati dok je izložen dejstvu izvora zračenja.
- ii) Kontinualni način: automatskim sistemom proizvodi se prenose u ćeliju za ozračivanje, određenom putanjom i odgovarajućom brzinom prolaze pored izvora zračenja i izlaze iz ćelije.

Ozračivanje elektronima: proizvod se kreće pored kontinualnog ili impulsnog snopa elektrona visoke energije (beta zračenje), pomjerajući se naprijed-nazad po putanji.

Odgovornosti

1. Postupak ozračivanja može izvoditi proizvođač lijekova ili operater na postrojenju za zračenje na osnovu ugovora ("ugovorni proizvođač"), pri čemu oba moraju posjedovati odgovarajuću dozvolu za proizvodnju.
2. Proizvođač lijekova odgovoran je za kvalitet proizvoda uključujući i postizanje cilja ozračivanja. Ugovorni operater na postrojenju za zračenje odgovoran je da obezbijedi da kontejner za ozračivanje (krajnji kontejner u kome se proizvodi ozračuju) bude izložen dozi zračenja koju zahtijeva proizvođač.
3. Zahtijevana doza, uključujući potvrđene granice, treba da bude navedena u dozvoli za stavljanje lijeka u promet.

Dozimetrija

4. Dozimetrija se definiše kao mjerenje apsorbovane doze pomoću dozimetara. Razumijevanje i pravilno korišćenje tehnike su od suštinskog značaja za validaciju, puštanje postrojenja u rad i kontrolu procesa.
5. Kalibracija svih rutinskih dozimetara treba da bude sljedljiva do nacionalnih ili međunarodnih standarda. Rok važnosti kalibracije mora da bude naveden, potvrđen i ispoštovan.
6. Isti instrument treba da se koristi za postavljanje kalibracione krive rutinskih dozimetara, kao i za mjerenje promjena njihove apsorbancije poslije ozračivanja. Ako se koriste različiti instrumenti, treba da se utvrdi apsolutna apsorbancija svakog instrumenta.
7. Zavisno od vrste korišćenog dozimetra, treba da se vodi računa o mogućim uzrocima nepreciznosti, uključujući promjenu sadržaja vlage, promjenu temperature, vrijeme proteklo između ozračivanja i mjerenja, kao i jačinu doze.
8. Talasna dužina instrumenta koji se koristi za mjerenje promjena apsorbancije dozimetara i instrument koji se koristi za mjerenje njihove debljine, treba da budu redovno kalibrisani u intervalima utvrđenim na osnovu njihove stabilnosti, namjene i korišćenja.

Validacija procesa

9. Validacija je postupak kojim se dokazuje da će se u procesu postići očekivani rezultati, tj. postići željena apsorbovana doza proizvoda. Zahtjevi u pogledu validacije procesa su opširnije iznijeti u preporukama "Korišćenje jonizujućeg zračenja u proizvodnji lijekova".
10. Validacija treba da uključi izradu mape doza, kako bi se ustanovila distribucija apsorbovane doze u kontejneru za ozračivanje, kad je napunjen proizvodom po definisanoj šemi.
11. Specifikacija za proces ozračivanja treba da sadrži:
 - a) detalje o pakovanju proizvoda;
 - b) šemu punjenja proizvoda unutar kontejnera za ozračivanje. Posebno treba da se obrati pažnja kada se u kontejner za ozračivanje stavljaju različiti proizvodi, da ne dođe do smanjenog doziranja zračenja u proizvodima veće gustine ili da proizvod veće gustine ne zakloni druge proizvode. Svako punjenje kontejnera za ozračivanje različitim proizvodima mora biti specificirano i validirano;
 - c) šemu postavljanja kontejnera za ozračivanje oko izvora (stacionarni način) ili duž putanje kroz ćeliju (kontinualni način);
 - d) maksimalne i minimalne granice apsorbovane doze u lijeku (i odgovarajuću rutinsku dozimetriju);
 - e) maksimalne i minimalne granice apsorbovane doze u kontejneru za ozračivanje i odgovarajuću rutinsku dozimetriju za praćenje te apsorbovane doze;

- f) ostale parametre procesa, uključujući jačinu doze, maksimalno vrijeme izlaganja, broj izlaganja i sl.

Kad se ozračivanje vrši kao povjerena aktivnost (po ugovoru), u ugovoru treba najmanje da budu tačke (d) i (e) specifikacije za proces ozračivanja.

Puštanje postrojenja u rad

Opšte odredbe

12. Puštanje postrojenja u rad je postupak dobijanja dokumentovanju dokaza da će postrojenje za ozračivanje dosljedno raditi u okvirima prethodno određenih granica kad se postupa po specifikaciji procesa. U smislu ovog aneksa, prethodno određene granice su maksimalne i minimalne doze koje treba da apsorbuje kontejner za ozračivanje. Isključuje se mogućnost da se pojave variranja u radu postrojenja koja bi dovela do toga da kontejner primi dozu izvan tih granica, bez znanja operatera.
13. Puštanje postrojenja u rad uključuje sljedeće elemente:
- a) dizajn;
 - b) izradu mape doza;
 - c) dokumentaciju;
 - d) zahtjev za ponovno puštanje postrojenja u rad.

Gama radijaciona jedinica

Dizajn

14. Apsorbovana doza koju je primio određeni dio kontejnera za ozračivanje u bilo kojoj poziciji u radijacionoj jedinici, zavisi prvenstveno od sljedećih činilaca:
- a) aktivnosti i geometrije izvora;
 - b) razdaljine od izvora do kontejnera;
 - c) trajanja ozračivanja, kontrolisanog pomoću tajmera ili brzine prenošenja;
 - d) sastava i gustine materijala, uključujući ostale proizvode, između izvora i određenog dijela kontejnera.
15. Ukupna apsorbovana doza dodatno će zavisiti od putanje kontejnera kroz radijacionu jedinicu sa kontinualnim načinom ozračivanja ili od mjesta postavljanja u radijacionoj jedinici sa stacionarnim načinom ozračivanja, kao i od broja ciklusa izlaganja.
16. Za radijacionu jedinicu sa kontinualnim načinom ozračivanja sa fiksnom putanjom ili za radijacionu jedinicu sa stacionarnim načinom ozračivanja, sa fiksnim mjestom postavljanja i pri datoj jačini izvora i vrstom proizvoda, ključni parametar postrojenja koji treba da kontroliše operater je brzina prenošenja ili podešavanje tajmera.

Izrada mape doza

17. Za proceduru izrade mape doza, radijaciona jedinica treba da bude napunjena kontejnerima za ozračivanje koji su ispunjeni modelima proizvoda ili reprezentativnim proizvodima ravnomjerne gustine. Dozimetri treba da budu postavljeni u najmanje tri napunjena kontejnera za ozračivanje koji prolaze kroz radijacionu jedinicu, okruženi sličnim kontejnerima ili modelima proizvoda. Ako proizvod nije uniformno zapakovan, dozimetri treba da se postave u veliki broj kontejnera.
18. Postavljanje dozimetara zavisiće od veličine kontejnera za ozračivanje. Na primjer, za kontejnere do veličine od 1x1x0,5 m pogodna je trodimenzionalna rešetka stranice od 20 cm, duž kontejnera, uključujući spoljašnje površine. Ako su očekivane vrijednosti maksimalnih i minimalnih doza poznate iz prethodnih karakterizacija osobina radijacione jedinice, neki dozimetri se mogu premjestiti iz zona prosječnih doza i postaviti u zone ekstremnih doza, tako da obrazuju rešetku stranice od 10 cm.
19. Rezultati ovog postupka daće minimalne i maksimalne apsorbirane doze u proizvodu i na površini kontejnera za dati set parametara postrojenja, gustinu proizvoda i šeme punjenja.
20. Za izradu mape doza idealno je koristiti referentne dozimetre zbog njihove veće preciznosti. Mogu se koristiti rutinski dozimetri, ali se savjetuje da se pored njih postave referentni dozimetri na očekivanim mjestima minimalne i maksimalne doze, kao i na mjestu rutinskog praćenja pri svakom ponovnom ozračivanju kontejnera. Posmatrane vrijednosti doza imaće zajedničku slučajnu nepouzdanost, koja se može procijeniti iz variranja ponovljenih mjerenja.
21. Minimalna doza, izmjerena rutinskim dozimetrima, koja obezbjeđuje da svi kontejneri za ozračivanje prime minimalnu zahtijevanu dozu, uzima u obzir i slučajnu varijabilnost rutinskih dozimetara koji se koriste.
22. Parametri radijacione jedinice treba da se održavaju konstantnim, prate i bilježe tokom izrade mape doza. Zapisi, zajedno sa rezultatima dozimetrije i svim drugim prikupljenim zapisima treba da budu sačuvani.

Ozračivanje snopom elektrona

Dizajn

23. Apsorbirana doza koju je primio određeni dio ozračenog lijeka zavisi prvenstveno od sljedećih činilaca:
 - a) karakteristika snopa: energije elektrona, srednje vrijednosti struje snopa, širine i uniformnosti snopa;
 - b) brzine konvejera;
 - c) sastava i gustine proizvoda;
 - d) sastava, gustine i debljine materijala između izlaznog prozora i određenog dijela proizvoda;
 - e) razdaljine između izlaznog prozora i kontejnera.

24. Ključni parametri koje kontroliše operater su karakteristike snopa i brzina konvejera.

Izrada mape doza

25. Za proceduru izrade mape doza dozimetri treba da se postave između slojeva homogenih listova apsorbera koji čine model lijeka, ili između slojeva reprezentativnog lijeka ravnomjerne gustine tako da bude moguće da se obavi najmanje deset mjerenja unutar maksimalnog dometa elektrona. Mora se voditi računa i o tačkama: 18 do 21.

26. Parametri radijacione jedinice treba da se održavaju konstantnim, prate i bilježe tokom izrade mape doza. Zapisi, zajedno sa rezultatima dozimetrije i svim drugim prikupljenim zapisima, treba da budu sačuvani.

Ponovno puštanje postrojenja u rad

27. Puštanje postrojenja u rad treba da bude ponovljena ako postoji promjena u procesu ili radijacionoj jedinici koja bi mogla da utiče na distribuciju doze u kontejneru za ozračivanje (tj. promjena izvora). Obim ponovnog puštanja u rad zavisi od stepena promjene u radijacionoj jedinici ili rasporedu punjenja kontejnera. Ako postoji sumnja, vrši se ponovno puštanje u rad.

Prostorije

28. Prostorije treba da budu projektovane i korišćene tako da se razdvoje ozračeni od neozračenih kontejnera, kako bi se izbjegla njihova unakrsna kontaminacija. Kad se rukuje sa materijalima u zatvorenim kontejnerima za ozračivanje, nije neophodno da se razdvajaju farmaceutski od drugih materijala, pod uslovom da nema rizika da dođe do kontaminacije farmaceutskih materijala drugim materijalima.

Mora se isključiti svaka mogućnost kontaminacije proizvoda radionuklidima iz izvora.

Proces

29. Kontejneri za ozračivanje treba da budu postavljeni prema specifikovanoj šemi punjenja uspostavljenoj tokom validacije.

30. Tokom procesa, doze zračenja u kontejnerima za ozračivanje treba da se prate primjenom validiranih postupaka dozimetrije. Odnos između ove doze i doze apsorbovane u proizvodu unutar kontejnera mora da bude ustanovljen tokom validacije procesa i puštanja postrojenja u rad.

31. Indikatori zračenja treba da se koriste kao pomoć za razlikovanje ozračenih od neozračenih kontejnera. Oni ne treba da se koriste kao jedino sredstvo za razlikovanje ili kao znak zadovoljavajućeg toka procesa.

32. Postupak sa mješovitim sadržajem kontejnera unutar ćelije za ozračivanje treba da se izvede samo kada je, poslije proba tokom puštanja u rad ili na osnovu drugih dokaza, poznato da

se doza zračenja koju su primili pojedinačni kontejneri nalazi u okviru specifikovanih granica.

33. Kada je planirano davanje zahtjevane doze zračenja tokom više od jednog izlaganja ili prolaska kroz postrojenje, to treba da bude uz saglasnost nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet i da se vrši u prethodno određenom vremenskom periodu. O neplaniranim prekidima tokom ozračivanja, ako oni produžavaju proces ozračivanja preko prethodno ugovorenog perioda, treba da bude obavješten nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet.
34. Neozračeni proizvodi moraju biti razdvojeni od ozračenih proizvoda. Metode kojima se ovo postiže uključuju korišćenje indikatora zračenja (vidjeti 31) i odgovarajuću konstrukciju prostorija (vidjeti 28).

Gama ozračivanje

35. Za kontinualni način, dozimetri treba da budu postavljeni tako da su najmanje dva dozimetra izložena zračenju sve vrijeme.
36. Za stacionarni način, najmanje dva dozimetra treba da budu izložena u položajima koji odgovaraju položajima sa minimumom doze.
37. Za kontinualni način treba da postoji nedvosmisleni znak tačnog položaja izvora i blokada između položaja izvora i kretanja prenosnog sistema. Brzina prenosnog sistema treba stalno da se prati i zapisuje.
38. Za stacionarni način, kretanje i vrijeme izlaganja svake serije treba da se prate i zapisuju.
39. Za datu željenu dozu, podešavanje tajmera ili brzine prenosnog sistema zahtjevaju korekciju zbog opadanja ili dopune izvora. Rok važnosti podešavanja ili brzine treba da bude zapisan i ispoštovan.

Ozračivanje snopom elektrona

40. Dozimetar treba da se postavi na svaki kontejner.
41. Srednja vrijednost struje snopa, energija elektrona, širina skeniranja i brzina prenosnog sistema treba stalno da se zapisuju. Ove promjenljive, osim brzine prenosnog sistema, treba da se kontrolišu u definisanim granicama ustanovljenim prilikom puštanja u rad, zbog njihove sklonosti trenutnoj promjeni.

Dokumentacija

42. Broj primljenih, ozračenih i otpremljenih kontejnera treba da bude usklađen međusobno i sa pripadajućom dokumentacijom. Svaka neusaglašenost treba da se prijavi i reši.
43. Operater na postrojenju za ozračivanje treba pismeno da potvrdi opseg doza koje je primio svaki ozračeni kontejner u seriji ili isporuci.

44. Zapisi o postupku i kontroli za svaku ozračenu seriju treba da budu pregledani, potpisani od imenovane odgovorne osobe i sačuvani. O načinu i mjestu čuvanja treba da se dogovore operater postrojenja i nosilac dozvole za stavljanje u promet.
45. Dokumentacija, zajedno sa dokumentacijom o validaciji i puštanju postrojenja u rad treba da se čuva godinu dana po isteku roka upotrebe lijeka ili najmanje pet godina od puštanja u promet posljednjeg proizvoda koji je obrađen u postrojenju, ili bilo koji duži rok.

Mikrobiološki monitoring

46. Mikrobiološki monitoring je obaveza proizvođača lijeka. On treba da obuhvati praćenje uslova sredine u kojoj je lijek proizveden i praćenje lijeka prije ozračivanja, kao što je naznačeno u dozvoli za stavljanje u promet.