

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 12

POUŽÍVÁNÍ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ VE VÝROBĚ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

VYDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

Poznámka

Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, při jehož zpracování se využívá ozařování, se má také odkazovat na pokyny, vypracované Committee for Proprietary Medicinal Products, v nichž jsou rovněž obsaženy pokyny vztahující se k ionizujícímu záření ve výrobě léčivých přípravků.

Úvod

Ionizujícího záření se může ve výrobním procesu používat z více důvodů, včetně snížení kontaminace mikroorganismy a sterilizace výchozích materiálů, obalových materiálů nebo produktů a při ošetření přípravků z krve.

Jsou dva druhy ozařovacích procesů: záření gama vycházející z radioaktivního zdroje, a záření beta, tj. ozařování elektrony o vysoké energii, produkovanými urychlovačem.

U gama – záření se mohou používat dva způsoby ozařování:

- a) šaržový způsob: produkt se ukládá v určitém uspořádání kolem zdroje radiace, v době, kdy je zdroj odkryt, se produkt nedá vkládat ani odebírat,
- b) kontinuální způsob: produkt je dopravován automatickým dopravníkem do radiačního prostoru, prochází na pásu po určené dráze a určenou rychlostí kolem odkrytého zdroje záření a vychází ven z ozařovacího prostoru.

Elektronové ozařování: produkt prochází na pásu kolem zdroje kontinuálního nebo pulzujícího paprsku elektronů o vysoké energii (záření beta), který pravidelně přejíždí sem a tam napříč dráhy produktu.

Odpovědnosti

1. Ošetření produktu ozářením může provádět buď sám farmaceutický výrobce nebo na základě smlouvy specializované radiační pracoviště (smluvní výrobce). V obou případech musí mít tyto osoby příslušné povolení k výrobě léčivých přípravků.
2. Farmaceutický výrobce je odpovědný za jakost výrobku i za to, zda se ozářením dosáhlo toho účelu, za kterým bylo prováděno. Smluvní výrobce provádějící ozařování produktu zodpovídá za to, že obalová jednotka určená pro ozáření (tj. vnější obal, ve kterém jsou produkty pro ozáření) je vystavena záření v dávce požadované výrobcem (objednatel).
3. Požadovaná dávka záření včetně zdůvodněných limitů bude uvedena v registrační dokumentaci léčivého přípravku.

Dosimetrie

4. Dosimetrie je definována jako měření absorbované dávky záření pomocí dosimetrů. Pochopení a správné užití této metodiky je podstatné pro validaci, kolaudaci do provozu a kontrolu postupu ozařování.
5. Kalibrace každé šarže rutinně používaných dosimetrů je metrologicky navázána na národní nebo mezinárodní standard. Je stanovena, zdůvodněna a dodržována doba platnosti kalibrace.
6. Při proměňování kalibrační křivky rutinních dosimetrů a pro zjišťování změn jejich absorpance po ozáření by měl být používán tentýž přístroj. Pokud se používá jiného přístroje, měla by u obou přístrojů být stanovena absolutní hodnota naměřených absorpací.
7. Podle typu používaných dosimetrů je třeba brát v úvahu možné zdroje nepřesnosti, k nimž patří změny v obsahu vlhkosti, změny teploty, doba uplynulá mezi ozářením a měřením, a intenzita dávky.
8. V intervalech stanovených na základě stability, účelu a použití se pravidelně kontroluje kalibrace vlnové délky u přístrojů používaných k měření změny absorpance dosimetrů a u přístrojů používaných k měření jejich tloušťky.

Validace

9. Validace je činnost prokazující, že daný proces (v tomto případě dodání požadované dávky, kterou má produkt absorbovat) skutečně vede k předpokládanému výsledku. Požadavky na tuto validaci jsou podrobněji uvedeny v pokynech pro „Použití ionizujícího záření při výrobě léčivých přípravků“ (viz poznámka).
10. Validace má zahrnovat i mapování dávky zajišťující distribuci absorbované dávky v balení pro ozařování za definovaného prostorového uspořádání (konfigurace) produktu v balení.
11. Specifikace procesu ozařování zahrnuje nejméně následující:
 - a) podrobné údaje o tom, jak je produkt balen
 - b) popis prostorového uspořádání produktu v balení pro ozařování; zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, když je v jednom balení pro ozařování směs produktů, aby produkty o vyšší hustotě nedostaly nižší dávku nebo nedošlo k zastínění jiných produktů, produkty o vyšší hustotě; každé uspořádání kombinace více produktů musí být specifikováno a validováno
 - c) popis uspořádání, v jakém mají být balení pro ozařování naskládány kolem zdroje záření (při šaržovém způsobu) nebo dráhy ozařovací komorou (při kontinuálním způsobu)
 - d) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, jakou produkt dostane, včetně související rutinní dosimetrie
 - e) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, jakou dostane balení pro ozařování, včetně související rutinní dosimetrie
 - f) další parametry procesu jako intenzita dávky, maximální doba expozice, počet expozic, atd.

Provádí - li se ozařování ve smlouvě, pak součástí smlouvy jsou přinejmenším body (d) a (e) specifikace procesu ozařování.

Kolaudace

Obecně

12. Kolaudace jsou činnosti za účelem získání a dokumentování důkazů, že ozařovací jednotka bude za předpokladu dodržování specifikace procesu ozařování trvale poskytovat výsledky v předem stanovených mezích. V tomto Doplněku jsou pod pojmem „předem stanovené meze“ míněny minimální a maximální dávka, jakou by mělo podle návrhu absorbovat balení pro ozařování. Nesmí docházet ke kolísání funkce ozařovací jednotky přesahujícímu tyto meze pro dávku dodanou balení pro ozařování, bez vědomí obsluhy.
13. Kolaudace zahrnuje následující prvky:
 - a) technické provedení
 - b) mapování dávky
 - c) dokumentace
 - d) požadavky na opakovanou kolaudaci

Ozařování gama - paprsky

Technické provedení

14. Absorbovaná dávka, kterou dostane určitá část balení pro ozařování nacházejícího se v určitém místě ozařovacího prostoru, závisí především na těchto faktorech:
 - a) aktivita a geometrie zářiče
 - b) vzdálenost mezi zdrojem záření a balením pro ozařování
 - c) doba ozáření, řízená buď nastavením časového spínače nebo rychlostí dopravníkového pásu
 - d) složení a hustota materiálů včetně ostatních produktů, mezi zdrojem záření a danou částí balení pro ozařování.
15. Celková absorbovaná dávka bude také závislá na dráze, po které balení pro ozařování projíždějí kontinuálním ozařovacím zařízením, nebo na uspořádání náplně v šaržovém ozařovacím zařízením, a na počtu ozařovacích cyklů.
16. U kontinuálně pracujícího ozařovacího zařízení, kterým materiál prochází stále po téže dráze, nebo u šaržově pracujícího zařízení, do něhož se materiál vkládá vždy ve stejném geometrickém uspořádání, jsou – při dané aktivitě zdroje a při stejném druhu materiálu – hlavními parametry, které obsluha musí sledovat, buď rychlost dopravníkového pásu nebo nastavení časového spínače.

Mapování dávky

17. Při postupu mapování dávky se ozařovací jednotka plní baleními pro ozařování s modelovým produktem nebo s reprezentativním produktem o stejnoměrné hustotě. Uvnitř nejméně tří naplněných balení pro ozařování se rozmístí dosimetry, a tato balení se nechají projít ozařovací jednotkou, obklopena podobnými baleními nebo

modelovými produkty. Není – li produkt v balení rozložen rovnoměrně, mají se dosimetry rozmístit do většího počtu balení.

18. Rozmístění dosimetrů uvnitř balení bude záviset na jeho rozměrech. Např. u balení o rozměrech do 1 x 1 x 0,5 m lze za vyhovující pokládat rozmístění v uzlových bodech prostorové sítě, nacházejících se ve vzdálenostech 20 cm od sebe, včetně povrchu balení. Pokud je z předchozích provozních charakteristik ozařovací jednotky známo, ve kterých místech lze očekávat minimální a maximální dávku záření, je možno přemístit část dosimetrů z míst, kde lze očekávat průměrnou dávku záření, do míst předpokládaných krajních hodnot tak, aby zde tvořily trojrozměrnou síť se vzdáleností jednotlivých dosimetrů od sebe 10 cm.
19. Výsledkem tohoto postupu bude znalost absorbovaných minimálních a maximálních dávek uvnitř produktu a na povrchu balení pro ozařování pro danou sestavu provozních parametrů, hustoty produktu a geometrického rozmístění náplně.
20. V ideálním případě by se při mapování dávek měly používat referenční dosimetry, které jsou přesnější. Je přípustné použít rutinních dosimetrů, doporučuje se však založit do jejich blízkosti i referenční dosimetry do míst, kde je očekávána minimální a maximální dávka a do rutinních monitorovacích míst v každém stejném balení pro ozařování. Naměřené hodnoty dávky záření budou vykazovat sdruženou náhodnou nejistotu, kterou bude možné odhadnout z odchylek zdvojených měření.
21. Minimální zjištěná dávka záření, naměřená rutinními dosimetry, která je nezbytná aby se zajistilo, že všechna balení pro ozařování obdrží požadovanou minimální dávku, bude stanovena ze znalosti náhodného kolísání používaných rutinních dosimetrů.
22. Při mapování dávky je nutno udržovat konstantní všechny parametry ozařování, monitorovat a zaznamenávat je. Tyto záznamy, spolu s výsledky dosimetrických měření a všemi dalšími vytvářenými záznamy se mají uchovávat.

Zářiče pracují s paprskem elektronů

Technické provedení

23. Absorbovaná dávka, kterou dostane určitá část ozařovaného produktu, závisí především na těchto faktorech:
 - a) charakteristikách paprsku - energie elektronů, průměrný paprskový proud, šířka a stejnoměrnost „skenu“ (scan width, scan uniformity), a stejnoměrností tohoto vychylování:
 - b) rychlosti dopravníkového pásu
 - c) na složení a hustotě produktu
 - d) na složení, hustotě a tloušťce materiálu, mezi výstupním okénkem zdroje záření a příslušnou částí produktu
 - e) na vzdálenosti mezi výstupním okénkem zdroje a balením pro ozařování.
24. Hlavní parametry, které obsluha zařízení může ovládat, jsou charakteristiky paprsku a rychlost dopravníkového pásu.

Mapování dávky

25. Pro postup mapování dávky, se mají dosimetry rozmístit mezi vrstvy homogenně absorbujícího materiálu, napodobujícího produkt, nebo mezi vrstvy reprezentativního produktu o stejnoměrné hustotě tak, aby se provedlo nejméně deset měření uvnitř maximálního rozmezí elektronů. Využití odkazu na odstavce 18 až 21.
26. Při mapování dávky je nutno udržovat konstantní všechny parametry zářiče, monitorovat a zaznamenávat je. Tyto záznamy, spolu s výsledky dosimetrických měření a všemi dalšími vytvářenými záznamy se mají uchovávat.

Opakovaná kolaudace

27. Kolaudace se opakuje, jestliže dojde ke změně procesu nebo zářiče, které by mohly ovlivnit distribuci dávky do balení pro ozařování (např. výměna článků zdroje). Rozsah opakované kolaudace závisí na rozsahu změn zářiče nebo změn náplně. Pokud jsou pochybnosti, provede se opakovaná kolaudace.

Prostory

28. Prostory mají být řešeny a provozovány tak, aby byly oddělena ozářená balení pro ozařování od neozářených balení pro ozařování, aby se tak zabránilo jejich záměnám a smíchání. Tam, kde je s materiály zacházeno v uzavřených baleních pro ozařování, nemusí být nezbytně oddělovat farmaceutické a nefarmaceutické materiály, pokud neexistuje riziko, že by se farmaceutické výrobky mohly nefarmaceutickými výrobky zkontaminovat.

Musí být vyloučena jakákoliv možnost, že by se ozařované výrobky zkontaminovaly radionuklidy, pocházejícími ze zdroje záření.

Zpracování

29. Balení pro ozařování se balí v souladu se specifikovaným prostorovým uspořádáním náplně, stanoveným během validace.
30. Během ozařovacího procesu se dávka záření, které jsou vystavena balení pro ozařování, monitoruje validovaným postupem dosimetrického měření. Vztah mezi touto dávkou a dávkou pohlcenou produktem uvnitř balení pro ozařování, musí být stanoven během validace procesu a kolaudace.
31. Indikátory ozáření mají být použity jako pomůcka k rozlišení ozářených a neozářených balení pro ozařování. Nelze jich však používat jako jediného prostředku k tomuto rozlišení, a také ne jako důkazu dostatečného ozáření.
32. Zpracování směsné náplně balení pro ozáření v ozařovací komoře může být uskutečněno pouze tehdy, pokud bylo ověřeno při kolaudaci nebo existují jiné důkazy, že dávka záření, kterou obdržela jednotlivá balení pro ozařování zůstává ve specifikovaném rozmezí.
33. Pokud je podle návrhu postupu požadovaná dávka dosažena více než jednou expozicí nebo více než jedním průchodem ozařovacím zařízením, má to být se souhlasem držitele Rozhodnutí o registraci, a v předem stanoveném časovém intervalu. Neplánovaná přerušování během ozařování se oznamují držiteli Rozhodnutí o registraci, pokud se tím prodloužil předem dohodnutý časový interval ozařovacího procesu.
34. Neozářené produkty musí být neustále odděleny od ozářených. Ke způsobům, jak toto zajistit, patří používání indikátorů ozáření (31) a vhodné uspořádání prostor (28).

Gama zářiče

35. Při kontinuálním způsobu zpracování se mají dosimetry rozmisťovat tak, aby v každé chvíli byly nejméně dva vystaveny ozařování.
36. Při šaržovém způsobu, mají být nejméně dva dosimetry vystaveny dávce záření v místech odpovídajících místům s minimální dávkou.
37. Při kontinuálním způsobu zpracování má existovat pozitivní indikace správného umístění zdroje a vzájemného propojení umístění zdroje s pohybem dopravníku, včetně blokace. Rychlost dopravníku se kontinuálně monitoruje a zaznamenává.
38. Při šaržovém způsobu zpracování se u každé šarže monitoruje a zaznamenává pohyb zdroje a doba expozice.
39. Pro dosažení požadované dávky záření je nezbytné upravit nastavení časového spínače nebo rychlosti dopravníku podle stavu zdroje záření – vyzáření, doplnění. Doba platnosti nastavení časového spínače nebo rychlosti dopravníku se zaznamenává a dodržuje.

Zářiče pracují s paprskem elektronů

40. Na každém balení pro ozařování se umístí dosimetr.
41. Kontinuálně se zaznamenává průměrný paprskový proud, energie elektronů, šířka „skenu“ a rychlost dopravníku. Tyto proměnné, kromě rychlosti dopravníku, se kontrolují v rámci definovaného rozmezí stanoveného během kolaudace (až na rychlost dopravníkového pásu), neboť podléhají okamžitým změnám.

Dokumentace

42. Je nutno přezkontrolovat počty dodaných, ozářených a vrácených balení k ozařování, zda souhlasí vzájemně a také s průvodními dokumenty. Jakékoliv nesrovnalosti je nezbytné ohlásit a vyjasnit.
43. Provozovatel ozařovacího pracoviště písemně osvědčí v rámci šarže nebo dodávky rozmezí dávek obdržených každým ozářeným balením pro ozařování.
44. Výrobní a kontrolní záznamy pro každou ozařovací šarži kontroluje a podepíše pověřená odpovědná osoba, tyto záznamy se uchovávají. Způsob a místo uchovávání dokumentů se stanoví jako součást dohody mezi provozovatelem ozařovacího zařízení a mezi držitelem Rozhodnutí o registraci.

45. Dokumentace, vztahující se k validaci procesu a ke kolaudaci se uchovává 1 rok po uplynutí doby použitelnosti, nebo nejméně 5 let po propuštění posledního produktu zpracovaného na daném pracovišti, podle toho, která doba je delší.

Mikrobiologické monitoring

46. Mikrobiologický monitoring je v odpovědnosti farmaceutického výrobce. Může zahrnovat monitoring prostředí, v němž se produkt vyrábí, a monitoring produktu před ozářením tak, jak je to uvedeno v registrační dokumentaci.