

DOPLNĚK 12 – POUŽÍVÁNÍ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ PŘI VÝROBĚ LÉČIV

Pozn.

Držitel nebo žadatel o Rozhodnutí o registraci přípravku, při jehož zpracování se využívá ozařování, si má prostudovat také instrukce, vypracované Výborem pro hromadně vyráběná léčiva, v nichž jsou rovněž obsaženy pokyny vztahující se k „Ionizujícímu záření při výrobě léčiv“.

Úvod

Ionizujícího záření se může ve výrobním procesu používat z více důvodů, např. aby se u výchozích surovin, obalů nebo konečných produktů snížila míra znečištění živými zárodky (bioburden) a aby se dosáhlo jejich vysterilizování, nebo při zpracování krevních derivátů. Jsou dva druhy ozařovacích procesů: záření gama vycházející z radioaktivního zdroje, a záření beta, t.j. 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, takže v době, kdy je zdroj odkryt, nedá se už další produkt doplňovat, ani se nedá část produktu odebírat;
- b) průběžný (kontinuální) způsob: produkt je dopravován automatickým dopravníkem do radiačního prostoru, prochází na pásu po určené dráze a určenou rychlostí kolem odkrytého zdroje záření, a opět z ozařovacího prostoru vychází ven.

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 („skenuje“ – scanning).

Povinnosti a zodpovědnost

1. Ošetření produktu ozářením může provádět buď sám farmaceutický výrobce nebo specializované pracoviště k provádění radiačního ozáření zvláště vybavené (smluvní výrobce, smluvní zpracovatel), kterému je operace na základě smlouvy svěřována – v obou případech musí mít zpracovatel příslušné výrobní oprávnění (výrobní autorizaci).
2. Farmaceutický výrobce je odpovědný za jakost výrobku i za to, zda se ozářením dosáhlo toho účelu, za kterým bylo prováděno. Pracoviště provádějící smluvně ozařování produktu zodpovídá za to, že ozařovací kontejner s obsahem produktu byl vystaven dávce záření, jakou výrobce požadoval (t.j. že požadované dávce byl vystaven vnější povrch kontejneru, v němž se produkt nacházel).
3. Požadovaná dávka (s uvedením horní a dolní meze, jejichž šířka by neměla být větší než kolik je ospravedlnitelné) musí být určena v uděleném Rozhodnutí o registraci pro daný produkt.

Dosimetrie

4. Dosimetrie je definována jako měření absorbované dávky záření pomocí dosimetrů. Aby se dal proces validovat, svěřit smluvnímu partnerovi a kontrolovat, musí být dosimetrie správně chápána a využívána.
5. Okalibrování každé šarže rutinně používaných dosimetrů musí být odvoditelné od národního nebo mezinárodního standardu. Musí být stanoven časový interval, v jakém se provádí pravidelné překalibrování; délka tohoto intervalu musí být zdůvodněna a skutečně dodržována.
6. Při proměřování kalibrační křivky rutinních dosimetrů a pro zjišťování změn jejich absorbance po ozáření by principiálně měl být používán tentýž přístroj. Pokud se používá jiného přístroje, měla by u obou přístrojů být stanovena absolutní hodnota naměřených absorbancí.
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 dávkový příkon.
8. U přístrojů používaných k proměřování změny absorbance dosimetrů se má v pravidelných intervalech přezkušovat kalibrace vlnové délky, a podobně se mají přezkušovat přístroje k měření jejich tloušťky; interval přezkušování má být stanoven podle zjištěné stability, podle účelu a dle toho, jak často se měří.
9. Validace je akce prováděná k získání důkazu o tom, že daná výrobní operace (v tomto případě dodání požadované dávky, kterou má produkt absorbovat) skutečně vede k předpokládanému výsledku. Obecné požadavky na validaci jsou podrobněji uvedeny v pokynech pro „Použití ionizujícího záření při výrobě léčiv“.
10. Součástí validace má být i „zmapování“ toho, jak se rozdělí celková absorbovaná dávka uvnitř ozařovacího kontejneru, pokud se do něj produkt ukládá v určitém prostorovém uspořádání (konfiguraci).
11. Předpis (specifikace) pro ozařování operaci určitého produktu musí obsahovat alespoň tyto údaje:
 - a) podrobný údaj o tom, jak je produkt adjustován nebo balen
 - b) popis prostorového uspořádání, v jakém je produkt ukládán do ozařovacího kontejneru; zvláště nutné je to tam, kde se do kontejneru plní směs různých produktů, což může způsobit poddávkování u produktů o vyšší hustotě nebo také u jiných produktů, jež by se ocitly v jejich stínu. Každé uspořádání kombinace více produktů uvnitř kontejneru musí být přesně definované, a musí pro ně být provedena validace;
 - c) popis uspořádání, v jakém mají být ozařovací kontejnery naskládány kolem zdroje záření (při průběžném způsobu)
 - d) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, jakou produkt dostane (včetně zjišťování této dávky rutinními dosimetry)
 - e) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, jakou dostane povrch ozařovacího kontejneru, a jak se pomocí rutinních dosimetrů má tato absorbovaná dávka monitorovat
 - f) další parametry procesu jako dávkový příkon, nejdelší přípustná doba expozice, počet opakovaných dílčích expozic, atd.

Provádí - lí se ozařování ve smlouvě, musí být smluvně dojednáno minimálně dodržení bodů (d) a (e) specifikace pro ozařování.

Zadávání úkolu ozařovacímu pracovišti

Obecně

12. Při zadávání ozařovací operace specializovanému pracovišti je podmínkou toho, aby mu úkol mohl být svěřen, získání dokumentace svědčící o tom, že ozařovací zařízení bude – při dodržování dohodnutých specifikací pro ozáření – trvale plnit svou funkci a že výsledek bude v předem stanovených mezích. V tomto Doplnku jsou pod pojmem „stanovené meze“ míněny minimální a maximální dávka, jakou by měl podle předpokladu vždy dostat ozařovací kontejner. Nesmí docházet ke kolísání funkce zařízení přesahujícím tyto meze pro dávku dodanou kontejneru, aniž by to obsluha zařízení postřehla.
13. Při pověření ozařovacího pracoviště prováděním operace musí být dohodnuto:
 - a) jak bude ozařování materiálu technicky provedeno
 - b) „zmapování“ toho, jak se dávka v kontejneru rozdělí
 - c) vedení dokumentace
 - d) podmínky, za kterých má dojít k novému zadání

Ozařování gama - paprsky

14. Technické provedení

Absorbovaná dávka, kterou dostane určitá část ozařovacího kontejneru nacházejícího se v určitém místě ozařovacího prostoru, závisí v první řadě na těchto faktorech:

 - a) účinnost a geometrie zdroje záření
 - b) vzdálenost mezi zdrojem a kontejnerem
 - c) doba ozáření, daná buď nastavením časového spínače nebo rychlostí posunu dopravníkového pásu
 - d) složení a hustota ozařovacího materiálu a také jiných předmětů, nacházejících se mezi zdrojem a daným místem v kontejneru
15. Celková absorbovaná dávka bude také závislá na dráze, po které kontejnery projíždějí kontinuálním ozařovacím zařízením, nebo na uspořádání kontejnerů v šaržovém ozařovacím zařízení, a na počtu ozařovacích cyklů.
16. U kontinuálně pracujících ozařovacích zařízením, kterým materiál prochází stále po téže dráze, nebo u šaržově pracujících zařízením, 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 expozičního spínače.
17. Mapování rozdělení dávky

Aby se rozdělení dávky v produktu dalo zmapovat, musí se ozařovací jednotka naplnit falešnou napodobeninou skutečného produktu („dummy“) nebo přímo vzorovým produktem, majícím všude stejnou hustotu. Uvnitř nejméně tří ozařovacích kontejnerů se rozmístí dosimetry, a tyto kontejnery se nechají projít ozařovací jednotkou, obklopeny podobnými kontejnery nebo napodobenými produkty. Není – li produkt v kontejnerech rozložen rovnoměrně, mají se dosimetry rozmístit do většího počtu kontejnerů.
18. Rozmístění dosimetrů uvnitř kontejneru bude záviset na jeho rozměrech. U kontejnerů 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 kontejneru. Pokud je z předchozích provozních zkušeností s ozařovací jednotkou známo, jaké má provozní charakteristiky a ve kterých místech dochází

k maximálnímu a ve kterých k minimálnímu ozáření, je možno přemístit část dosimetrů z míst, kde lze očekávat „průměrné“ ozáření, do míst předpokládaných krajních hodnot ozáření tak, aby zde tvořily trojrozměrnou síť se vzdálenosti jednotlivých dosimetrů od sebe jen 10 cm.

19. Výsledkem tohoto pokusu bude znalost absorbovaných minimálních a maximálních dávek uvnitř produktu a na povrchu kontejneru pro danou sestavu provozních parametrů, hustoty produktu a jeho geometrického rozmístění.
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 kromě nich i několik referenčních dosimetrů do míst odpovídajících těm, v nichž se v ostatních analogických místech kontejnerů nacházejí rutinní dosimetry. Naměřené hodnoty absorbované dávky záření sice budou zatíženy určitou nejistotou, míru této nejistoty však bude možno dosti přesně odhadnout z variability výsledků odečtených na dosimetrech, nacházejících se ve vzájemně si odpovídajících polohách paralelně ozařovaných kontejnerů.
21. Nejmenším pozorováním zjištěná dávka, při níž lze – podle výsledků získaných pomocí rutinních dosimetrů – pokládat za ověřené, že všechny ozářené kontejnery dostaly onu dávku, jež byla předem určena jako minimální, se pak dá stanovit s tím, že se vezme v úvahu zjištěná variabilita výsledků měření rutinními dosimetry.
22. Při mapování, jak se dávka v materiálu rozděluje, je nutno udržovat všechny ozařovací parametry na konstantní hladině, monitorovat a zaznamenávat je. Tyto záznamy, spolu s výsledky dosimetrových měření a všemi dalšími pracovními protokoly se mají archivovat.

Ozařovače pracují s elektronickým paprskem

23. Technické řešení

Dávka, jakou pohltí určitá část ozařovacího produktu, bude závislá především na těchto faktorech:

- a) na charakteristikách paprsku, daných: energií elektronů, průměrným paprskovým proudem, drahou, kterou paprsek při svém vychylování opisuje (scan width), a stejnoměrností tohoto vychylování;
 - b) na rychlosti dopravníkového pásu
 - c) na složení a hustotě produktu
 - d) na složení, hustotě a tloušťce materiálu, jimiž musí paprsek projít na cestě mezi výstupním okénkem zdroje a mezi příslušným místem v produktu
 - e) na vzdálenosti mezi výstupním okénkem zdroje a kontejnerem
24. Hlavní parametry, které obsluha zařízení může ovládat, jsou charakteristiky paprsku a rychlost pohybu dopravníkového pásu.

Mapování rozdělení dávky

25. Když se provádí mapování rozdělení dávky, mají se dosimetry rozmístit mezi jednotlivé plošné vrstvy homogenně absorbujícího materiálu, napodobujícího daný produkt, nebo mezi vrstvy skutečného vzorového produktu o stejnoměrné hustotě tak, aby se provedlo nejméně deset měření uvnitř maximálního rozmezí elektronů. Je možno analogicky aplikovat to, co bylo uvedeno v odstavcích 18 až 21.
26. Během mapovací studie dávky je třeba udržovat parametry zdroje záření v konstantních mezích, monitorovat je a pořizovat záznam. Tyto záznamy se

archivují spolu s výsledky dosimetrie a se všemi dalšími pracovními protokoly, jež při studii vzniknou.

Nové zadání operace danému pracovišti

27. Dojednání o svěřeni ozařovací operace danému pracovišti se vždy musí obnovit, když dojde ke změně v procesu nebo ve zdroji záření, čímž by mohlo dojít ke změně rozdělení dávky uvnitř kontejneru (např. po výměně „ tužek“ zdroje). Jak podstatně bude nutno měnit původní zadání, to bude záviset na závažnosti změny na zdroji nebo ve způsobu exponování materiálů. Pokud existují nějaké pochybnosti, je vždy lépe přistoupit k novému zadání.

Výrobní prostory

28. Výrobní prostory a provoz v nich musí být vyřešeny tak, aby obaly s materiálem ozářeným a neozářeným vždy zůstávaly od sebe odděleny, aby tak nemohlo dojít ke kontaminaci již ozářeného materiálu; při provozu se musí toto oddělování vědy dodržovat. Tam, kde se ozařuje materiál, který zůstává po celou dobu uvnitř kontejnerů, není třeba trvat na tom, aby farmaceutické výrobky byly striktně oddělovány od výrobků nefarmaceutických, 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 z ozařovacího zdroje.

Vlastní zpracování

29. Ozařovací kontejnery se musí produktem plnit v takovém geometrickém uspořádání, k jakému se došlo na základě validačních studií.
30. Během ozařovacího procesu se musí dávka záření, které jsou vystaveny ozařovací kontejnery, monitorovat dosimetrickým měřením, jehož způsob byl předem validován. Vztah mezi touto dávkou a dávkou pohlcenou produktem, nacházejícím se uvnitř kontejneru, musí být zjištěn předem během validace procesu a určen při zadání ozařovací operace danému pracovišti.
31. Jako kontrolní pomůcka k rozlišení ozářených kontejnerů od neozářených se mohou používat radiační indikátory. Nelze jich však používat jako jediného prostředku k tomuto rozlišení, a také ne jako důkazu toho, že ozáření proběhlo patřičným způsobem.
32. Současné ozařování různých kontejnerů v téže ozařovací komoře je přípustné jen v případě, že pokusy provedené před zadáním operace danému pracovišti prokázaly, nebo existují – li jiné důkazy o tom, že dávka záření, kterou dostanou jednotlivé kontejnery, zůstává v mezích určených specifikacemi.
33. Pokud se ve vypracovaném plánu ozařovacího postupu už počítá s tím, že bude nutno použít více než jednu expozici nebo více než jeden průchod ozařovacím zařízením, musí se toto dít s vědomím držitele Rozhodnutí o registraci, a celkové ozáření musí vždy proběhnout během předem stanoveného intervalu. Neplánovaná přerušení během ozařovací doby musí být držiteli Rozhodnutí o registraci oznámena, pokud se tím ozařovací proces protáhne tak, že se překročí předem stanovená celková doba zpracování.

34. Neozářené produkty musí neustále zůstat odděleny od ozářených. Ke způsobům zajištění tohoto předpokladu patří používání indikátorů ozáření (31) a vhodné rozvržení pracovních místností (28).

Ozařovací zařízení pracující s gama zářením

35. Při kontinuálním způsobu práce se mají dosimetry rozmisťovat tak, aby v každé chvíli byly v oblasti záření exponovány alespoň dva z nich.
36. Při šaržovém způsobu práce mají být vždy nejméně dva dosimetry exponovány v místech odpovídajících nejhůře ozařovatelným polohám.
37. Při kontinuálním způsobu ozařování má existovat pozitivní indikace toho, že zdroj je správně nastaven, a mezi polohou zdroje a posunem dopravníku má být bezpečnostní propojení, aby se funkce obou při selhání jedné z nich vzájemně blokovaly. Rychlost dopravníkového pásu má být průběžně monitorována a zaznamenávána.
38. Při šaržové způsobu ozařování musí být monitorován a zaznamenáván pohyb zdroje a doba expozice každé ozařované šarže.
39. Aby se dala dodržet požadovaná dávka záření, musí se nastavení časového expozičního spínače nebo rychlost dopravníkového pásu postupně upravovat úměrně tomu, jak se zdroj vyzářil, ev. jak byl doplněn. Je třeba zaznamenávat dobu, po kterou platí určité nastavení délky expozice nebo rychlosti dopravníkového pásu, a tyto stanovené doby dodržovat.

Ozařovací zařízení s elektronovým paprskem

40. Na každém kontejneru musí být umístěn dosimetr.
41. Musí vznikat průběžný záznam průměrného paprskového proudu, energie elektronů, šířky „skenovacího“ vychylování paprsku a rychlosti dopravníkového pásu. U těchto proměnných (až na rychlost dopravníkového pásu) se musí kontrolovat, zda leží uvnitř rozmezí, dohodnutého při zadání operace danému pracovišti; mohou totiž podléhat okamžitým změnám.

Dokumentace

42. Je nutno vždy překontrolovat počty dodaných, ozářených a vrácených kontejnerů, zda souhlasí jednak spolu, jednak s průvodními dokumenty. Jakákoliv nesrovnalost se musí ohlásit a objasnit.
43. Provozovatel ozařovacího pracoviště musí dodat písemný certifikát o rozmezí dávek, jaké dostal každý jednotlivý kontejner určitě šarže nebo dodávky.
44. Výrobní a kontrolní záznamy o každé ozáření šarže musí překontrolovat a podepsat určená zodpovědná osoba, a tyto záznamy se archivují. Způsob a místo uchování dokumentů mají být stanoveny jako součást dohody mezi provozovatelem ozařovacího zařízení a mezi držitelem Rozhodnutí o registraci.
45. Dokumentace, vztahující se k validaci procesu a k jeho zadání danému pracovišti, se má uchovávat alespoň 1 rok po uplynutí expirační doby, nebo alespoň 5 let po propuštění posledního produktu zpracovaného na daném pracovišti – platí ta z dob, která je delší.

Mikrobiologické sledování

46. Mikrobiologická kontrola spadá do zodpovědnosti farmaceutického výrobce. Může do ní být pojato sledování ovzduší a prostředí, v němž se produkt vyrábí, a sledování produktu před ozářením tak, jak je to uvedeno v Rozhodnutí o registraci.