

Приложение 12

Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств

Примечание – Производитель продукции, для которой ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, должен также руководствоваться нормативными документами, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных средств.

Общие положения

Ионизирующее излучение может использоваться в производственном процессе для снижения бионагрузки, стерилизации исходных материалов, упаковки или изделий, обработки препаратов на основе крови и других целей.

Существует два вида радиационных установок: с радионуклидными источниками гамма-излучения и с ускорителями электронов высокой энергии.

Источники гамма-излучений: используются два режима обработки:

а) порционный (по сериям): серия продукции размещается в фиксированном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена во время облучения;

б) непрерывный: автоматизированная транспортная система доставляет продукцию в камеру для облучения, перемещает ее с установленной скоростью по заданному маршруту, а затем выводит из камеры.

Радиационные установки с ускорителями электронов: продукцию перемещают под непрерывным или импульсным пучком электронов высокой энергии, который сканируют в обоих направлениях перпендикулярно к перемещению продукции.

Ответственность

1 Радиационную обработку продукции может проводить непосредственно ее производитель или по контракту организация, имеющая в распоряжении радиационную установку. При этом они должны иметь разрешения, оформленные в установленном порядке.

2 Производитель фармацевтической продукции несет ответственность за качество продукции, в т. ч. за результаты воздействия ионизирующего излучения. Организация, проводящая радиационную обработку, несет ответственность за то, чтобы каждая упаковка получила дозу, определенную производителем (в т. ч. упаковка с продукцией, самая удаленная от источника излучения).

3 Требуемая поглощенная доза с указанием установленных предельных значений должна быть указана в документации на продукцию (регистрационном досье).

Дозиметрия

4 Дозиметрия — измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для аттестации (испытаний), наладки и контроля процесса.

5 Калибровка каждой партии рабочих дозиметров должна быть прослеживаемой вплоть до национального или международного эталонов. Следует строго соблюдать установленную периодичность калибровки.

6 Для определения изменения поглощения штатных дозиметров после облучения как при калибровке, так и при проведении дозиметрии должен использоваться один и тот же прибор. При использовании разных приборов они должны быть калиброваны в абсолютных единицах поглощения.

7 В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешности, зависящие от влажности, температуры, периода времени между облучением и измерением, а также мощности поглощенной дозы.

8 Приборы, используемые для измерения изменения поглощения дозиметров по длине волны и для измерения толщины дозиметров, необходимо калибровать. Периодичность калибровки зависит от назначения, стабильности и способа применения используемого прибора.

Аттестация (испытания) процесса

9 Аттестация (испытания) – действие, доказывающее, что процесс, т.е. получение продукцией заданной поглощенной дозы, достигает ожидаемых результатов. Требования к аттестации (испытаниям) приведены в руководствах по использованию ионизирующего излучения в производстве лекар-

Правила GMP ЕС 2019

ственных средств*.

10 Аттестация (испытания) должна включать в себя составление карты дозного поля, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера с продукцией при определенной конфигурации упаковки продукции.

11 Спецификации на процесс облучения должны включать в себя:

а) описание упаковки продукции;
б) конфигурацию(и) укладки продукции внутри контейнера. Если в контейнере находится продукция различных видов, необходимо обратить особое внимание на возможное недооблучение продукции с высокой плотностью или затенение других изделий такой продукцией. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции должен быть описан в технической документации и аттестован;

с) конфигурацию расположения контейнеров вокруг источника (порционный режим) или маршрут облучаемых объектов внутри камеры для облучения (непрерывный режим);

д) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы в продукции (и соответствующие показания дозиметров);

е) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы в продукции по всему объему контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этих значений;

ф) другие параметры процесса, в т. ч. мощность поглощенной дозы, максимальное время облучения, количество циклов облучения и т. д.

Если облучение проводится по контракту третьей стороной, в контракт должны быть включены, как минимум, требования, указанные в перечислениях д) и е).

Аттестация установки

Общие положения

12 Аттестация заключается в экспериментальном получении и документировании фактов, доказывающих, что радиационная установка способна в течение длительного времени функционировать в установленных пределах согласно документации на процесс. Согласно данному приложению, установленные пределы — максимальное и минимальное допустимые значения поглощенной дозы в продукции (по всему объему облучаемого контейнера). Изменения в работе установки, которые могут привести к выходу значений поглощенной дозы за эти пределы, ни при каких условиях не должны происходить без ведома оператора.

13 Аттестация должна включать в себя:

- а) основные параметры установки;
- б) карту дозного поля;
- с) документирование;
- д) требования к повторному вводу установки в эксплуатацию.

Источники гамма-излучения

Основные параметры

14 Поглощенная доза в продукции зависит от следующих основных факторов:

- а) активности и геометрии источника излучения;
- б) расстояния от источника до контейнера;
- с) продолжительности облучения, контролируемой таймером или скоростью движения конвейера;
- д) состава и плотности материала, а также наличия другой продукции между источником и рассматриваемой частью контейнера.

15 Суммарная поглощенная доза зависит также от маршрута, по которому движутся контейнеры при непрерывном режиме облучения, или от конфигурации загрузки при порционном режиме облучения и количества циклов облучения.

16 При фиксированном маршруте (при непрерывном облучении) или при фиксированной конфигурации загрузки (при порционном режиме облучения), а также для постоянной мощности источника и вида продукции основным параметром установки, контролируемым оператором, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

Карта дозного поля

17 При определении карты дозного поля камера для облучения должна быть заполнена контейнерами с муляжами или образцами продукции однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены не менее чем в трех заполненных контейнерах, окруженных аналогичными контейнерами или муляжами продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть размещены в большем количестве контейнеров.

* Например, в ГОСТ Р ИСО 11137 (прим. разработчика стандарта).

18 Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1,0 x 1,0 x 0,5 м дозиметры могут располагаться дозиметров в узлах трехмерной решетки с шагом 20 см, с учетом внешней поверхности контейнера. Если предполагаемые зоны с максимальной и минимальной дозами известны из предыдущих опытов, то часть дозиметров может быть изъята из зон со средними значениями доз и помещена в зоны с экстремальными значениями дозы с шагом 10 см.

19 В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная поглощенные дозы, полученные продукцией в контейнере и на его поверхности для заданной комбинации параметров установки и облучения, плотности и конфигурации укладки.

20 В идеальном случае для определения карты дозного поля следует использовать эталонные дозиметры, поскольку они имеют наибольшую точность. Допускается использовать штатные дозиметры. При этом в зонах с предполагаемыми максимальными и минимальными значениями поглощенной дозы облучения, а также в точках, предназначенных для контроля процесса, возле штатных дозиметров рекомендуется помещать эталонные дозиметры. Полученные значения поглощенной дозы будут иметь случайную погрешность, которая может быть определена путем многократных измерений.

21 Минимальная наблюдаемая доза, измеряемая штатными дозиметрами, необходимая для получения всеми контейнерами минимальной требуемой дозы, должна быть установлена с учетом случайной погрешности используемых штатных дозиметров.

22 Во время определения карты дозного поля параметры установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными протоколами следует сохранять.

Радиационные установки с ускорителями электронов

Основные параметры установки

23 Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит от следующих основных факторов:

- a) характеристики пучка (энергии электронов, среднего тока пучка, ширины развертки и неравномерности пучка по ширине развертки);
- b) скорости конвейера;
- c) состава и плотности продукции;
- d) состава, плотности и толщины материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;
- e) расстояния от выходного окна до контейнера.

24 Основными параметрами, контролируруемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

Карта дозного поля

25 При определении карты дозного поля дозиметры следует располагать между слоями гомогенного поглотителя, имитирующего реальную продукцию, или между слоями реальной продукции однородной плотности так, чтобы не менее 10 измерений были проведены в пределах максимального пробега электронов (пункты 18–21 данного приложения).

26 При определении карты дозного поля по объему облучаемого объекта параметры радиационной установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать. Эти записи следует сохранять вместе с результатами дозиметрии и другими данными.

Повторный ввод установки в эксплуатацию

27 Процедура повторного ввода в эксплуатацию должна проводиться заново каждый раз, когда происходят изменения процесса или параметров радиационной установки, способные привести к изменению распределения поглощенной дозы в контейнере для облучения (например, при замене облучателя радиационной установки). Объем работ по повторному вводу в эксплуатацию зависит от степени изменений, внесенных в конструкцию облучателя радиационной установки или конфигурацию загрузки. При наличии сомнений процедуру повторного ввода установки в эксплуатацию следует провести заново.

Помещения

28 Во избежание перекрестного загрязнения в помещении должны быть предусмотрены меры по разделению облученных и необлученных контейнеров. Если материалы находятся в закрытых контейнерах и отсутствует риск перекрестного загрязнения, нет необходимости при облучении отделять фармацевтические материалы от нефармацевтических. Любая возможность загрязнения продукции радионуклидами должна быть исключена.

Технологический процесс

29 Контейнеры с продукцией следует устанавливать в соответствии с конфигурацией загрузки, определенной в процессе аттестации (испытаний).

30 В ходе облучения поглощенная доза на поверхности контейнера должна контролироваться в соответствии с аттестованными (испытанными) дозиметрическими методиками. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при аттестации (испытаниях) радиационной установки.

31 Для того чтобы различать облученные и необлученные контейнеры, допускается использование индикаторов ионизирующего излучения. Однако их не следует использовать в качестве единственного средства, определяющего правильность проведения процесса.

32 Одновременную обработку разных видов продукции в одной загрузке следует проводить только тогда, когда по результатам эксплуатации установки или по другим данным установлено, что поглощенная доза в каждом виде продукции находится в установленных пределах.

33 Получение требуемой поглощенной дозы облучения за несколько циклов излучения должно быть согласовано между производителем и организацией, проводящей облучение. Полная доза облучения должна быть получена в течение предварительно установленного интервала времени. Производитель должен быть уведомлен о фактах незапланированных перерывов между циклами облучения, если продолжительность перерывов превышает ранее согласованные значения.

34 Облученная продукция всегда должна быть отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (пункт 31) и соответствующей планировки помещений (пункт 28).

Гамма-излучение

35 При непрерывном режиме облучения дозиметры должны быть расположены таким образом, чтобы под воздействием излучения одновременно находились не менее двух дозиметров.

36 При порционном режиме в точке контроля минимального значения поглощенной дозы облучения должны быть расположены не менее двух дозиметров.

37 При непрерывном режиме облучения должна быть предусмотрена индикация требуемого рабочего положения источника. Положение источника и движение конвейера должны быть связаны блокировкой. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

38 При порционном режиме облучения (по сериям) перемещение источника и продолжительность каждого облучения продукции должны контролироваться и регистрироваться.

39 Следует корректировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом распада или дозарядки источника излучения. Периодичность аттестации (испытаний) параметров установки или скорости конвейера должна соответствовать параметрам излучателя.

Радиационная установка с ускорителем электронов

40 Дозиметр должен быть размещен на каждом контейнере в контрольной точке.

41 Необходимо непрерывно регистрировать среднее значение тока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, необходимо проверять через определенные интервалы времени, установленные при аттестации, поскольку они подвержены спонтанному изменению.

Документация

42 Количество поступивших контейнеров и контейнеров, прошедших облучение и вывезенных с предприятия, должно совпадать и соответствовать значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения должны протоколироваться и расследоваться.

43 Оператор радиационной установки должен подтверждать в письменном виде диапазон значений поглощенных доз, полученных каждым контейнером при каждой загрузке или в серии продукции.

44 Технологические протоколы и протоколы контроля для каждой серии продукции, прошедшей облучение, должны проверяться и подписываться специально назначенным лицом и храниться на предприятии. Метод и место хранения должно быть определено по договоренности между организацией, проводившей облучение, и производителем.

45 Документация, относящаяся к аттестации (испытаниям) радиационной установки, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение пяти лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

Микробиологический контроль

46 Ответственность за проведение микробиологического контроля, в т. ч. за контроль окружающей среды в месте производства продукции и контроль продукции перед облучением, проводимый в соответствии с нормативной документацией, несет производитель лекарственных средств.