

GEBRUIK VAN IONISERENDE STRALING BIJ DE FABRICAGE VAN GENEESMIDDELEN

Opmerking:

De houder of aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een product dat als onderdeel van de bewerking bestraling heeft ondergaan, dient tevens te verwijzen naar de door het Comité voor Farmaceutische specialiteiten uitgegeven notitie waarin richtsnoeren worden gegeven over "Ioniserende straling bij de fabricage van geneesmiddelen".

Inleiding

Ioniserende straling kan tijdens het fabricageproces voor verschillende doeleinden worden gebruikt, waaronder de vermindering van de biologische belasting en de sterilisatie van grondstoffen, producten of verpakkingscomponenten en de behandeling van bloedproducten.

Er zijn twee soorten bestralingsprocessen: gammabestraling uit een radioactieve bron en hoogenergetische elektronenbestraling (bètastraling) uit een versneller.

Gammabestraling: er kunnen twee verschillende behandelingsmethoden worden gebruikt:

- (i) De methode "per partij": het product is op vaste locaties rond de stralingsbron opgesteld en kan niet worden geladen of ontladen tijdens blootstelling aan de stralingsbron;
- (ii) De continuumethode: een geautomatiseerd systeem leidt de producten naar de stralingscel, volgens een bepaald traject en op gepaste snelheid langs de blootgelegde stralingsbron, en weer uit de cel.

Elektronenbestraling: het product wordt langs een continue of pulserende bundel van hoogenergetische elektronen (bètastraling) geleid, die zich over de baan van het product heen en weer beweegt.

Verantwoordelijkheden

1. Behandeling door bestraling kan worden uitgevoerd door de fabrikant van de geneesmiddelen of door een exploitant van een installatie die onder contract staat (een „loonfabrikant"); beiden dienen een daarvoor geldige fabricagevergunning te bezitten.
2. De geneesmiddelenfabrikant draagt de verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het product, als mede van het bereiken van de doelstelling van de bestraling. De gecontracteerde exploitant van de installatie draagt de verantwoordelijkheid dat de door de producent vooropgestelde vereiste stralingsdosis aan de bestralingscontainer (d.i. de buitenste container waarin de producten worden bestraald) is toegediend.
3. De vereiste dosis wordt, samen met de hiervoor geldende grenzen, vermeld in de vergunning voor het in de handel brengen van het product.

Dosimetrie

4. Dosimetrie wordt gedefinieerd als het meten van de geabsorbeerde dosis met gebruik van dosimeters. Zowel het begrip als het juiste gebruik van de techniek is van essentieel belang voor de validatie, ingebruikname en controle van het proces.
5. De kalibratie van elke partij dosimeters voor routinegebruik dient te kunnen worden herleid tot een nationale of internationale standaard. De geldigheidsperiode van de kalibratie dient te worden vermeld, gemotiveerd en nageleefd.
6. Hetzelfde instrument dient normaliter te worden gebruikt om de kalibratiecurve van de routinedosimeters vast te stellen en het verschil in absorptie na bestraling ervan te meten. Indien een ander instrument wordt gebruikt, dient de absolute absorptie van elk instrument te worden vastgesteld.
7. Afhankelijk van het gebruikte dosimetertype dient naar behoren rekening te worden gehouden met de mogelijke oorzaken van onnauwkeurigheden, met inbegrip van veranderingen in vochtgehalte, temperatuur, de tijd tussen bestraling en meting, en dosering.
8. De golflengte van het instrument gebruikt voor het meten van de verandering van de absorptie van dosimeters en het voor het meten van de dikte ervan gebruikte instrument, dienen regelmatig met op basis van de stabiliteit, het doel en het gebruik vastgestelde tussenperioden te worden gekalibreerd.

Validatie van het proces

9. Validatie is de actie waarmee wordt aangetoond dat het proces, hier het afgeven van de bedoelde geabsorbeerde dosis aan het product, de verwachte resultaten zal bereiken. De validatievereisten zijn uitvoeriger beschreven in de richtsnoeren inzake "het gebruik van ioniserende straling bij de fabricage van geneesmiddelen".
10. Validatie behoort in te houden onderzoek om de distributie vast te stellen van de geabsorbeerde dosis in de bestralingscontainer waarbij deze gevuld is met het product in een vastgesteld patroon.
11. Een specificatie van het bestralingsproces dient ten minste het volgende te bevatten:
 - a. details over de verpakking van het product;
 - b. laadpatroon/-patronen van het product binnen de bestralingscontainer. Er dient met name voor te worden gezorgd dat er, wanneer een mengsel van producten in de bestralingscontainer wordt toegelaten, geen sprake is van de onderdosering van compacte producten of overschaduwning van producten door compacte producten. Elke gemengde opstelling van producten dient te worden gespecificeerd en gevalideerd;
 - c. het laadpatroon van bestralingscontainers rond de bron (methode "per partij") of van het traject door de cel (continuummethode);
 - d. maximum- en minimumgrenzen van de door het product geabsorbeerde dosis (en de bijhorende routinedosimetrie);
 - e. maximum- en minimumgrenzen van de door de bestralingscontainer geabsorbeerde dosis en de bijhorende routinedosimetrie om deze geabsorbeerde dosis te controleren;

- f. andere procesparameters, met inbegrip van doseringsnelheid, maximale duur van de blootstelling, aantal blootstellingen, enz.

Indien de bestraling op contract gebeurt, dienen ten minste de punten d) en e) van specificatie van het bestralingsproces deel uit te maken van het desbetreffende contract.

Indienstnameonderzoek van de installatie (Commissioning)

Algemeen

- 12. Het indienstnameonderzoek is de activiteit waarmee het bewijs verkregen en gedocumenteerd wordt dat de bestralingsinstallatie, indien bediend volgens de processpecificatie, consistent binnen de vooraf bepaalde limieten zal presteren. In het kader van deze bijlage zijn deze vooraf bepaalde grenzen de minimale en maximale doses die dienen te worden geabsorbeerd door de bestralingscontainer. Variaties in de werking van de installatie, waardoor een dosis wordt bezorgd aan de container die buiten deze limieten valt, mogen zonder medeweten van de exploitant niet plaatsvinden.
- 13. Het indienstnameonderzoek dient de volgende elementen te omvatten:
 - a. ontwerp;
 - b. het in kaart brengen van de dosisverdeling;
 - c. documentatie;
 - d. vereisten voor her-inbedrijfstelling.

Gammabestralers

Ontwerp

- 14. De geabsorbeerde dosis ontvangen door een bepaald deel van een bestralingscontainer op ieder punt in de bestraler hangt hoofdzakelijk af van de volgende factoren:
 - a. de activiteit en de geometrie van de bron;
 - b. de afstand van de bron tot de container;
 - c. de duur van de bestraling die bepaald wordt door een tijdsinstelling of door de snelheid van de transportband;
 - d. de samenstelling en dichtheid van het materiaal, met inbegrip van andere producten, tussen de bron en het betreffende deel van de container.
- 15. De totale geabsorbeerde dosis zal daarnaast ook afhangen van het traject van containers doorheen de continue-bestraler of van het laadpatroon in een partijbestraler, en van het aantal blootstellingscycli.
- 16. Voor een continue-bestraler met een vastgelegd traject of een partijbestraler met een vastgelegd laadpatroon, en met een bepaalde bronsterkte en een bepaald soort product, is de belangrijkste parameter die door de exploitant wordt gecontroleerd de snelheid van de transportband of de tijdsinstellingen.

In kaart brengen van de dosisverdeling

- 17. Voor de procedure voor het in kaart brengen van de dosering dient de bestraler te worden gevuld met bestralingscontainers met testproducten of een representatief

product met een uniforme dichtheid. Er dienen dosimeters te worden geplaatst in minstens drie geladen bestralingscontainers die door de bestraler worden geleid en die omringd zijn door vergelijkbare containers of testproducten. Indien het product niet op uniforme wijze is verpakt, dienen dosimeters te worden geplaatst in een groter aantal containers.

18. De positionering van dosimeters zal afhangen van de omvang van de bestralingscontainer. Voor containers van maximaal 1 x 1 x 0,5 m kan bijvoorbeeld een driedimensionaal raster van 20 cm in de container, inclusief de buitenoppervlakken, geschikt zijn. Indien de verwachte posities van de minimum- en maximumdosis bekend zijn uit een eerdere prestatiebeoordeling van de bestraler kunnen enkele dosimeters van plaatsen met een gemiddelde dosis naar plaatsen met een extreme dosis worden overgebracht en aldaar een raster van 10 cm vormen.
19. De resultaten van deze procedure laten de minimale en maximale geabsorbeerde doses zien in het product en op het oppervlak van de container voor een bepaalde reeks parameters van de installatie, dichtheid van het product en het laadpatroon.
20. Idealiter dienen voor het in kaart brengen van de dosering referentiedosimeters te worden gebruikt omdat deze preciezer zijn. Het gebruik van routinedosimeters is toegestaan, maar het is raadzaam om hiernaast, op de plaatsen waar de minimale en maximale dosis wordt verwacht en op de gewoonlijke monitoringsplaats in elk van de respectievelijke bestralingscontainers, referentiedosimeters te bevestigen. De waargenomen doseringswaarden hebben een inherente onnauwkeurigheid die kan worden benaderd op basis van de variaties in de resultaten van herhaalde metingen.
21. De waargenomen minimumdosis gemeten door de routinedosimeters, die nodig is om ervoor te zorgen dat alle bestralingscontainers de vereiste minimumdosis ontvangen, wordt vastgesteld rekening houdend met de willekeurige variatie van de gebruikte routinedosimeters.
22. De bestralingsparameters dienen tijdens het in kaart brengen van de dosering constant te worden gehouden en te worden gecontroleerd en geregistreerd. De verslagen dienen, samen met de resultaten van de dosimetrie en alle andere gegenereerde verslagen, te worden bewaard.

Elektronenbundelbestralers

Ontwerp

23. De geabsorbeerde dosis ontvangen door een bepaald deel van een bestraald product is hoofdzakelijk afhankelijk van de volgende factoren:
 - a. de kenmerken van de bundel, te weten: energie van de elektronen, gemiddelde bundelstroom, scanbreedte en -uniformiteit;
 - b. snelheid van de transportband;
 - c. samenstelling en dichtheid van het product;
 - d. samenstelling, dichtheid en dikte van het materiaal tussen het uitreedvenster en het bepaalde deel van het product;
 - e. afstand tussen uitreedvenster en de container.
24. De belangrijkste parameters die door de exploitant worden gecontroleerd zijn de kenmerken van de bundel en de snelheid van de transportband.

In kaart brengen van de dosisverdeling

25. Ten behoeve van de procedure voor het in kaart brengen van de dosering dienen dosimeters te worden aangebracht tussen lagen van homogene absorptievelen die samen een proefproduct vormen of tussen lagen van representatieve producten met uniforme dichtheden, zodat ten minste tien metingen binnen het maximale bereik van de elektronen kunnen worden verricht. Er dient ook te worden verwezen naar de punten 18 tot en met 21.
26. De bestralingsparameters dienen tijdens het in kaart brengen van de dosering constant te worden gehouden en te worden gecontroleerd en geregistreerd. De verslagen dienen, samen met de resultaten van de dosimetrie en alle andere gegenereerde verslagen, te worden bewaard.

Nieuw indienstnameonderzoek (Re-commissioning)

27. Het indienstnameonderzoek dient te worden herhaald als er sprake is van een wijziging van het proces of de bestraler die van invloed kan zijn op de distributie van de dosis op de bestralingscontainer (bv. Vervangen van de radioactieve bron). De omvang van het nieuwe onderzoek hangt af van de omvang van de veranderingen aan de bestraler of aan de lading. In geval van twijfel dient er een volledig indienstnameonderzoek te worden uitgevoerd.

Ruimten

28. Ruimten dienen zo te worden ontworpen en gebruikt dat bestraalde en niet-bestraalde containers gescheiden worden, om kruiscontaminatie te voorkomen. Wanneer materialen worden behandeld in gesloten bestralingscontainers hoeven geneesmiddelen niet gescheiden te zijn van niet-geneesmiddelen, mits er geen gevaar bestaat voor contaminatie van de eerste door de laatste.

Iedere mogelijkheid voor contaminatie van de producten door de radionucliden van de bron dient te zijn uitgesloten.

Bewerking

29. Bestralingscontainers dienen te worden geladen overeenkomstig de (het) omschreven en bij de validatie vastgelegde beladingspatro(o)n(en).
30. Tijdens het proces dient de stralingsdosis voor de bestralingscontainers te worden gecontroleerd met behulp van gevalideerde dosimetrie-procedures. De relatie tussen deze dosis en de door het product in de container geabsorbeerde dosis dient te zijn vastgesteld tijdens de procesvalidatie en de het indienstnameonderzoek van de installatie.
31. Als hulpmiddel om bestraalde containers te onderscheiden van niet-bestraalde containers dienen bestralingsindicatoren te worden gebruikt. Deze mogen niet als enige onderscheidingsmiddel of als indicatie van een goede stralingsbehandeling worden gebruikt.
32. Gemengde ladingen van containers in de bestralingscel mogen alleen worden verwerkt indien uit de testen van het indienstnameonderzoek of ander bewijs is gebleken dat

de stralingsdoses voor afzonderlijke containers binnen de vastgelegde grenzen blijft.

33. Wanneer de bestralingscontainers de vereiste stralingsdosis ontvangen tijdens meerdere blootstellingscycli in of tijdens meerdere passages doorheen de installatie, en dit omwille van het ontwerp van het proces, dient dit te gebeuren met de toestemming van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en binnen een vooraf bepaalde tijd. Ongeplande onderbrekingen tijdens de bestraling dienen te worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen indien deze het bestralingsproces verlengen tot langer dan een vooraf afgesproken periode.
34. Niet-bestraalde producten dienen te allen tijde te worden gescheiden van bestraalde producten. Methoden hiervoor zijn onder meer het gebruik van stralingsindicatoren (31.) en een passend ontwerp van de ruimten (28.).

Gammabestralers

35. Bij de continue-bewerkingsmethoden dienen dosimeters zo te worden geplaatst dat ten minste twee ervan ten allen tijde aan de bestraling worden blootgesteld.
36. Bij de bewerkingen "per partij" dienen ten minste twee dosimeters te worden blootgesteld bij de plaats waar de minimum dosis wordt ontvangen.
37. Bij continue-procesmethoden dient er sprake te zijn van een positieve aanduiding van de juiste positie van de bron en een koppeling (*interlock*) tussen de bron en de beweging van de transportband. De snelheid van de transportband dient continu te worden gecontroleerd en geregistreerd.
38. Bij de bewerkingen "per partij" dienen de bronverplaatsing en de blootstellingstijden voor elke partij te worden gecontroleerd en geregistreerd.
39. Voor een bepaalde gewenste dosis is aanpassing van de timerinstellingen of de snelheid van de transportband vereist in functie van de verzwakking en versterking van de bron. De geldigheidsduur van de timerinstellingen of de snelheid dienen te worden geregistreerd en in acht te worden genomen.

Elektronenbundelbestralers

40. Op iedere container dient een dosimeter te worden bevestigd.
41. De gemiddelde stroom van de stralenbundel, de energie van de elektronen, de scanbreedte en de snelheid van de transportband dienen voortdurend te worden geregistreerd. Met uitzondering van de snelheid van de transportband dienen deze variabelen te worden gecontroleerd binnen de tijdens het indienstnameonderzoek vastgelegde grenswaarden, aangezien zij onderhevig kunnen zijn aan snelle veranderingen.

Documentatie

42. De aantallen ontvangen, bestraalde en verzonden containers dienen overeen te komen met elkaar en met de desbetreffende documentatie. Eventuele afwijkingen dienen te worden gerapporteerd en opgelost.
43. De exploitant van de bestralingsinstallatie dient de door elke doorstraalde container

van een partij of zending ontvangen dosis schriftelijk te certificeren.

44. De proces- en controlerapporten van iedere bestraalde partij dienen te worden gecontroleerd en ondertekend door een daartoe aangewezen verantwoordelijke persoon en te worden bewaard. De methode en de plaats van bewaring dienen te worden overeengekomen tussen de exploitant van de installatie en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
45. De documentatie met betrekking tot de validatie en het indienstnameonderzoek van de installatie dient te worden bewaard tot een jaar na de uiterste houdbaarheidsdatum of vijf jaar na de vrijgave van het laatste product dat in de installatie wordt verwerkt, afhankelijk van welke periode het langst is.

Microbiologische monitoring

46. Microbiologische controle valt onder de verantwoordelijkheid van de geneesmiddelenfabrikant. Dit kan inhouden de controle van de omgeving waar het product wordt gefabriceerd, en de controle van het product voorafgaand aan de bestraling zoals gespecificeerd in de vergunning voor het in de handel brengen.