



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 12: Uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos

Nota:

El titular o el solicitante de una autorización de comercialización de un producto que incluya la irradiación como parte de su elaboración deberá remitirse a la nota del Comité de Medicamentos de Uso Humano que da directrices sobre "radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos".

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Introducción

La radiación ionizante puede utilizarse durante el proceso de fabricación con varios fines, entre los que se incluyen: la reducción de la carga biológica, la esterilización de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, o de los medicamentos y el tratamiento de hemoderivados.

Hay dos tipos de procesos de irradiación: irradiación gamma a partir de una fuente radiactiva e irradiación por electrones de alta energía (radiación beta) procedente de un acelerador.

Radiación gamma: se pueden emplear dos modos de procesado diferentes:

- i) Por lotes: el producto se coloca en puntos fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede ser cargado o descargado mientras está expuesto a la fuente de radiación
- ii) En continuo: un sistema automático transporta los productos a la celda de radiación, los hace pasar por un trayecto definido exponiéndolos a la fuente de radiación a una velocidad adecuada, y los saca de la celda.

Irradiación por electrones: el producto es transportado por delante de un haz continuo o pulsátil de electrones de alta energía (radiación beta) que barre hacia atrás y hacia adelante el recorrido por el que pasa el producto.

Responsabilidades

1. El tratamiento por irradiación podrá ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de irradiación contratada (un "fabricante por contrato"), debiendo poseer ambos una autorización de fabricación adecuada.
2. El fabricante de medicamentos es responsable de la calidad del producto, incluyendo también que la irradiación alcance su objetivo. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para irradiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.
3. La autorización de comercialización del producto indicará claramente la dosis exigida y los límites justificados.

Dosimetría

4. La dosimetría se define como la medición de la dosis absorbida mediante el uso de dosímetros. Es esencial comprender y usar correctamente la técnica para la validación, puesta en servicio y control del proceso.
5. La calibración de cada lote de dosímetros de rutina debe ser trazable a un patrón nacional o internacional. Se determinará, justificará y cumplirá el período de validez de la calibración.
6. Para establecer la curva de calibración de los dosímetros de rutina y para medir los cambios en su absorbancia tras la irradiación se utilizará normalmente el mismo instrumento. Si se utiliza un instrumento diferente, se determinará la absorbancia absoluta de cada instrumento.

7. Según el tipo de dosímetro utilizado, se tendrán en cuenta las posibles causas de falta de precisión, como los cambios en el contenido de humedad, en la temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición y la velocidad de irradiación.
8. Tanto la longitud de onda del instrumento usado para la medición del cambio en la absorbancia de los dosímetros, como el instrumento utilizado para medir su grosor, deben someterse a controles regulares de calibración, a intervalos establecidos según la estabilidad, la finalidad y el uso.

Validación del proceso

9. La validación es aquella acción que demuestra que el proceso, es decir, la aplicación al producto de la dosis absorbida prevista, conseguirá los resultados esperados. En la directriz sobre "uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos" se describen de forma más completa los requisitos de validación.
10. En la validación se incluirá un mapeo de dosis para determinar la distribución de la dosis absorbida dentro del contenedor de irradiación cuando está lleno con el producto con un patrón de carga definido.
11. La especificación del proceso de irradiación incluirá al menos los siguientes aspectos:
 - a) los detalles del envasado del producto,
 - b) los patrones de carga del producto dentro del contenedor para irradiación. Se deberá tener un cuidado especial cuando se permita la mezcla de productos en un contenedor de irradiación, de que no haya una menor irradiación de un producto denso o de que éste no interfiera con la irradiación de otros productos. Siempre que el patrón de carga incluya una mezcla de productos, se deberá especificar y validar.
 - c) el patrón de carga de los contenedores de irradiación alrededor de la fuente (en el procesado por lotes) o el trayecto por la celda (modo en continuo);
 - d) los límites máximo y mínimo de dosis absorbida por el producto (y la dosimetría de rutina asociada);
 - e) límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el contenedor para irradiación y dosimetría de rutina asociada para controlar esta dosis absorbida;
 - f) otros parámetros del proceso, como la velocidad de irradiación, tiempo máximo de exposición, número de exposiciones, etc.

Cuando la irradiación se realice por contrato, formarán parte de este contrato al menos las partes (d) y (e) de la especificación del proceso de irradiación.

Puesta en servicio de la planta

General

12. La puesta en servicio es la actividad por la que se comprueba y documenta que la planta de irradiación funcionará de forma homogénea dentro de los límites predeterminados cuando se maneje de acuerdo con las especificaciones del proceso. En el contexto de este anexo, se entiende por límites predeterminados las dosis previstas máxima y mínima que son absorbidas por el contenedor de irradiación. No debe existir la posibilidad de que el funcionamiento de la planta se modifique y aplique una dosis al contenedor fuera de estos límites, sin que el operador de la planta tenga conocimiento de ello.
13. La puesta en servicio incluirá los elementos siguientes:
 - a) diseño
 - b) mapeo de dosis
 - c) documentación
 - d) requisitos de una nueva puesta en servicio

Irradiadores Gamma

Diseño

14. La dosis absorbida por una parte determinada de un contenedor de irradiación en un punto dado del irradiador depende principalmente de los factores siguientes:
 - a) la actividad y geometría de la fuente de radiación
 - b) la distancia de la fuente de radiación al contenedor;
 - c) la duración de la irradiación controlada por el temporizador o la velocidad de la cinta transportadora;
 - d) la composición y densidad del material, incluidos otros productos, situados entre la fuente y la parte del contenedor de que se trata
15. La dosis absorbida total dependerá además del recorrido de los contenedores a través de un irradiador en continuo o del patrón de carga en un irradiador por lotes, así como del número de ciclos de exposición
16. En un irradiador en continuo con un trayecto fijo, o un irradiador por lotes con un patrón de carga fijo, y con una potencia de fuente y tipo de producto determinados, el parámetro clave de la instalación controlado por el operador es la velocidad del transportador o el temporizador.

Mapeo de dosis

17. En el procedimiento de elaboración de un mapeo de dosis, el irradiador debe estar lleno de contenedores de irradiación que contengan productos simulados o un producto representativo que tenga una densidad homogénea. Se colocarán dosímetros distribuidos por toda la carga de, al menos, tres contenedores de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de contenedores similares o productos simulados. Si el producto no está empaquetado uniformemente, se colocarán dosímetros en un número mayor de contenedores.
18. La colocación de los dosímetros dependerá del tamaño del contenedor para irradiación. Por ejemplo, en contenedores hasta un tamaño máximo de 1 x 1 x 0,5m, puede resultar adecuado distribuir los dosímetros siguiendo una cuadrícula tridimensional de 20 cm de lado por todo el contenedor, incluyendo las superficies exteriores. Si, a partir de los datos de una irradiación previa con el

mismo aparato, se conocen las posiciones previstas de la dosis máxima y mínima, pueden eliminarse algunos dosímetros de las regiones de dosis media y sustituirlos para formar una rejilla de 10 cm de lado en las regiones de las dosis extremas.

19. Los resultados de este procedimiento darán las dosis absorbidas mínimas y máximas en el producto y sobre la superficie del contenedor para unos parámetros de la instalación, densidad del producto y patrón de carga dados.
20. Idealmente se usarán dosímetros de referencia para realizar mapeos de dosis debido a su mayor precisión. Los dosímetros de rutina son aceptables, pero se aconseja colocar junto a ellos los dosímetros de referencia en las posiciones de dosis máxima y mínima esperadas y en la posición de monitorización rutinaria en cada uno de los contenedores de irradiación. Los valores observados de dosis tendrán asociada una incertidumbre aleatoria que puede estimarse a partir de las variaciones en las mediciones repetidas.
21. La dosis mínima observada, medida por los dosímetros de rutina, necesaria para garantizar que todos los contenedores de irradiación reciben la dosis mínima requerida, se establecerá en base a la variabilidad aleatoria de los dosímetros de rutina utilizados.
22. Se mantendrán constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrando sus datos durante la realización del mapeo de dosis. Se conservarán los registros, junto con los resultados de la dosimetría y otros datos que se hayan producido.

Irradiadores de haz de electrones

Diseño

23. La dosis absorbida recibida por una parte determinada de un producto irradiado depende principalmente de los factores siguientes:
 - a) las características del haz de radiación, que son: energía del electrón, corriente media del haz, anchura de barrido y uniformidad de barrido
 - b) la velocidad de la cinta transportadora
 - c) la composición y la densidad del producto
 - d) la composición, la densidad y el grosor del material entre la ventana de salida y la parte del producto de que se trate;
 - e) la distancia de la ventana de salida al contenedor.
24. Los parámetros clave controlados por el operador son las características del haz y la velocidad de la cinta transportadora.

Mapeo de dosis

25. Para elaborar un mapeo de dosis, se colocarán dosímetros entre capas de hojas absorbentes homogéneas que actúen como producto simulado, o entre capas de productos representativos de densidad uniforme, de manera que puedan hacerse al menos diez mediciones dentro del alcance máximo de los electrones. Se deberá observar también lo dispuesto en los puntos 18 a 21 de esta directriz.
26. Se mantendrán constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrándolos durante la elaboración del mapeo de dosis. Se conservarán los

registros, junto con los resultados de la dosimetría y cualquier otro dato generado.

Nueva puesta en servicio (Reanudación del servicio)

27. Se repetirá la puesta en servicio si hay un cambio en el proceso o en el irradiador que pueda afectar a la distribución de dosis en el contenedor para irradiación (p. ej. cambio de las barras radiactivas). El alcance de la nueva puesta en servicio dependerá de lo importante que haya sido el cambio en el irradiador o de la carga que haya tenido lugar. En caso de duda, se procederá a una nueva prueba de puesta en servicio.

Instalaciones

28. Las instalaciones se diseñarán y funcionarán de forma que separen los contenedores irradiados de los no irradiados para evitar la mezcla de productos. En el caso de que los materiales se manejen dentro de contenedores para irradiación cerrados, puede no ser necesario separar los productos farmacéuticos de los no farmacéuticos con tal de que no haya riesgo de que estos últimos contaminen a los anteriores.

Se excluirá toda posibilidad de contaminación de los productos por los radionucleidos de la fuente.

Procesado

29. Los contenedores de irradiación se cargarán de acuerdo con los patrones de carga especificados y establecidos durante la validación.
30. Durante el proceso, se controlará la dosis de radiación administrada a los contenedores para irradiación utilizando procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis absorbida por el producto dentro del contenedor debe haber sido establecida durante el proceso de validación y la puesta en servicio de la instalación.
31. Se usarán indicadores de irradiación como una ayuda para diferenciar los contenedores irradiados de los que no lo están. Los indicadores no deben utilizarse como único medio de diferenciación o como una señal de que el proceso ha sido satisfactorio.
32. Sólo se procesarán cargas mezcladas de contenedores dentro de la celda de irradiación cuando sea conocido, por ensayos de puesta en servicio u otras evidencias, que la dosis de radiación recibida por cada uno de los contenedores se mantiene dentro de los límites especificados.
33. Cuando la dosis requerida de radiación, por el diseño del proceso, se administre durante más de una exposición o paso por la instalación, esto se hará con el acuerdo del titular de la autorización de comercialización y dentro de un período de tiempo previamente determinado. Las interrupciones no planificadas durante la irradiación se notificarán al titular de la autorización de comercialización si estas prolongan al proceso de irradiación más allá del período acordado previamente.

34. Los productos no irradiados deben estar en todo momento separados de los productos irradiados. Entre los métodos que pueden utilizarse para ello, se incluyen el uso de indicadores de radiación (31.) y el diseño adecuado de las instalaciones (28.).

Irradiadores Gamma

35. En el modo de procesado en continuo, los dosímetros se colocarán de forma que al menos dos de ellos estén expuestos a la irradiación en todo momento.
36. En el modo de procesado por lotes, deberán estar expuestos al menos dos dosímetros en las posiciones de la carga que reciben la dosis mínima.
37. En el modo de tratamiento en continuo, habrá una indicación fiable de la posición correcta relativa de la fuente y un sistema de seguridad mediante enclavamiento entre la posición de la fuente y el movimiento de la cinta transportadora. La velocidad del transportador se controlará y registrará de forma continua.
38. En el caso de tratamiento por lotes, se controlará y registrará el movimiento de la fuente y los tiempos de exposición de cada lote.
39. Para suministrar una dosis deseada determinada, el temporizador o la velocidad del transportador requiere un ajuste en función de la disminución o aumento de la energía de la fuente. Se registrará y cumplirá el período de validez de los ajustes del temporizador y/o de la velocidad.

Irradiadores de haz de electrones

40. Se colocará un dosímetro en cada contenedor
41. Habrá un registro continuo de la corriente media del haz, energía de los electrones, anchura de barrido y velocidad del transportador. Estas variables, aparte la velocidad del transportador, deben mantenerse dentro de los límites definidos establecidos durante la prueba de puesta en servicio, dado que es posible que sufran cambios instantáneos.

Documentación

42. Se cotejarán entre sí y con la documentación asociada el número de los contenedores recibidos, irradiados y entregados. Se informará de cualquier discrepancia y ésta se solucionará.
43. El operador de la planta de irradiación certificará por escrito el rango de dosis recibidas por cada contenedor irradiado dentro de un lote o entrega.
44. Los registros del proceso y de control de cada lote de irradiación se controlarán y firmarán por la persona responsable designada al efecto y deben conservarse. Existirá un acuerdo sobre el método y lugar de archivo entre el responsable de la instalación y el titular de la autorización de comercialización.
45. La documentación relacionada con la validación y puesta en servicio de la instalación se guardará durante un año después de la fecha de caducidad o al



menos cinco años después de liberar el último producto procesado por la instalación, el periodo que sea más largo.



Control microbiológico

46. El control microbiológico es responsabilidad del fabricante del medicamento. Puede incluir control ambiental allí donde se fabrique el producto y control del producto antes de la irradiación según se especifique en la autorización de comercialización.