

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

Anexo 10

Uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos

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 termolábiles cuya autorización de comercialización así lo especifique.

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.

a.- 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.

b.- 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 puede 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 debe indicar claramente la dosis exigida, los límites justificados con la validación del método a aplicar.

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 debe utilizar, normalmente, el mismo instrumento. Si se utiliza un instrumento diferente, se debe determinar la absorbancia absoluta de cada instrumento.

52
53 7. Según el tipo de dosímetro utilizado, se debe tener en cuenta las posibles causas de falta de
54 precisión, como los cambios en el contenido de humedad, en la temperatura, el tiempo transcurrido
55 entre la irradiación y la medición y la velocidad de irradiación.

56
57 8. Tanto la longitud de onda del instrumento usado para la medición del cambio en la absorbancia
58 de los dosímetros, como el instrumento utilizado para medir su densidad, deben someterse a
59 controles regulares de calibración, a intervalos establecidos según la estabilidad, la finalidad y el
60 uso.

61 62 **Validación del proceso**

63
64 9. La validación es aquella acción que demuestra que el proceso, es decir, la aplicación al producto
65 de la dosis absorbida prevista, conseguirá los resultados esperados. En este Anexo sobre "uso de
66 radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos" se describen de forma más completa los
67 requisitos de validación.

68
69 10. En la validación se debe incluir un mapeo de dosis para determinar la distribución de la dosis
70 absorbida dentro del contenedor de irradiación cuando está lleno con el producto con un patrón de
71 carga definido.

72
73 11. La especificación del proceso de irradiación debe incluir al menos los siguientes aspectos:

- 74 a) los detalles del envasado del producto,
- 75 b) los patrones de carga del producto dentro del contenedor para irradiación. Se debe tener
76 un cuidado especial cuando se permita la mezcla de productos en un contenedor de
77 irradiación, de que no haya una menor irradiación de un producto denso o de que éste no
78 interfiera con la irradiación de otros productos. Siempre que el patrón de carga incluya
79 una mezcla de productos, se debe especificar y validar.
- 80 c) el patrón de carga de los contenedores de irradiación alrededor de la fuente (en el
81 procesado por lotes) o el trayecto por la celda (modo en continuo);
- 82 d) los límites máximo y mínimo de dosis absorbida por el producto (y la dosimetría de rutina
83 asociada);
- 84 e) límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el contenedor para irradiación y
85 dosimetría de rutina asociada para controlar esta dosis absorbida;
- 86 f) otros parámetros del proceso, como la velocidad de irradiación, tiempo máximo de
87 exposición, número de exposiciones, etc.

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

90 91 **Puesta en servicio de la planta**

92 **General**

93
94 12. La puesta en servicio es la actividad por la que se comprueba y documenta que la planta de
95 irradiación funciona de forma homogénea dentro de los límites predeterminados cuando se maneja
96 de acuerdo con las especificaciones del proceso. En el contexto de este anexo, se entiende por
97 límites predeterminados las dosis previstas máxima y mínima que son absorbidas por el contenedor.
98 No debe existir la posibilidad de que el funcionamiento de la planta se modifique y aplique una

99 dosis al contenedor fuera de estos límites, sin que el operador de la planta tenga conocimiento de
100 ello.

101

102 **13.** La puesta en servicio debe incluir los elementos siguientes:

103 a) diseño

104 b) mapeo de dosis

105 c) documentación

106 d) requisitos de una nueva puesta en servicio

107

108 **Irradiadores Gamma**

109

110 **Diseño**

111

112 **14.** La dosis absorbida por una parte determinada de un contenedor de irradiación en un punto dado
113 del irradiador depende principalmente de los factores siguientes:

114 a) la actividad y geometría de la fuente de radiación

115 b) la distancia de la fuente de radiación al contenedor;

116 c) la duración de la irradiación controlada por el temporizador o la velocidad de la cinta
117 transportadora;

118 d) la composición y densidad del material, incluidos otros productos, situados entre la fuente
119 y la parte del contenedor de que se trata

120

121 **15.** La dosis absorbida total depende además del recorrido de los contenedores a través de un
122 irradiador en continuo o del patrón de carga en un irradiador por lotes, así como del número de
123 ciclos de exposición

124

125 **16.** En un irradiador en continuo con un trayecto fijo, o un irradiador por lotes con un patrón de
126 carga fijo, y con una potencia de fuente y tipo de producto determinados, el parámetro clave de la
127 instalación controlado por el operador es la velocidad del transportador o el temporizador.

128

129 **Mapeo de dosis**

130

131 **17.** En el procedimiento de elaboración de un mapeo de dosis, el irradiador debe estar completo de
132 contenedores de irradiación que contengan productos simulados o un producto representativo que
133 tenga una densidad homogénea. Se deben colocar dosímetros distribuidos por toda la carga de, al
134 menos, tres contenedores de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de
135 contenedores similares o productos simulados. Si el producto no está empaquetado uniformemente,
136 se colocarán dosímetros en un número mayor de contenedores.

137

138 **18.** La colocación de los dosímetros depende del tamaño del contenedor para irradiación. Por
139 ejemplo, en contenedores hasta un tamaño máximo de 1 x 1 x 0,5m, puede resultar adecuado
140 distribuir los dosímetros siguiendo una cuadrícula tridimensional de 20 cm de lado por todo el
141 contenedor, incluyendo las superficies exteriores. Si, a partir de los datos de una irradiación previa
142 con el mismo aparato, se conocen las posiciones previstas de la dosis máxima y mínima, pueden
143 eliminarse algunos dosímetros de las regiones de dosis media y sustituirlos para formar una rejilla
144 de 10 cm de lado en las regiones de las dosis extremas.

145

146 **19.** Los resultados de este procedimiento darán las dosis absorbidas mínimas y máximas en el
147 producto y sobre la superficie del contenedor para unos parámetros de la instalación, densidad del
148 producto y patrón de carga dados.

149

150 **20.** Idealmente se deben usar dosímetros de referencia para realizar mapeos de dosis debido a su
151 mayor precisión. Los dosímetros de rutina son aceptables, pero se aconseja colocar junto a ellos los
152 dosímetros de referencia en las posiciones de dosis máxima y mínima esperadas y en la posición de
153 monitorización rutinaria en cada uno de los contenedores de irradiación. Los valores observados de
154 dosis deben tener asociada una incertidumbre aleatoria que puede estimarse a partir de las
155 variaciones en las mediciones repetidas.

156

157 **21.** La dosis mínima observada, medida por los dosímetros de rutina, necesaria para garantizar que
158 todos los contenedores de irradiación reciben la dosis mínima requerida, se debe establecer en base
159 a la variabilidad aleatoria de los dosímetros de rutina utilizados.

160

161 **22.** Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrando sus
162 datos durante la realización del mapeo de dosis. Se deben conservar los registros, junto con los
163 resultados de la dosimetría y otros datos que se hayan producido.

164

165 **Irradiadores de haz de electrones**

166

167 **Diseño**

168

169 **23.** La dosis absorbida recibida por una parte determinada de un producto irradiado depende
170 principalmente de los factores siguientes:

171 a) las características del haz de radiación, que son: energía del electrón, corriente media del
172 haz, ancho del barrido y uniformidad de barrido

173 b) la velocidad de la cinta transportadora

174 c) la composición y la densidad del producto

175 d) la composición, la densidad y el grosor del material entre la ventana de salida y la parte
176 del producto de que se trate;

177 e) la distancia de la ventana de salida al contenedor.

178

179 **24.** Los parámetros clave controlados por el operador son las características del haz y la velocidad
180 de la cinta transportadora.

181

182 **Mapeo de dosis**

183

184 **25.** Para elaborar un mapeo de dosis, se deben colocar dosímetros entre capas de hojas absorbentes
185 homogéneas que actúen como producto simulado, o entre capas de productos representativos de
186 densidad uniforme, de manera que puedan hacerse al menos diez mediciones dentro del alcance
187 máximo de los electrones. Se debe observar también lo dispuesto en los puntos 18 a 21 de este
188 anexo.

189

190 **26.** Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrándolos
191 durante la elaboración del mapeo de dosis. Se deben conservar los registros, junto con los resultados
192 de la dosimetría y cualquier otro dato generado.

193

194 **Nueva puesta en servicio (Reanudación del servicio)**

195

196 **27.** La puesta en servicio se debe repetir si hay un cambio en el proceso o en el irradiador, que
197 pueda afectar a la distribución de dosis en el contenedor para irradiación (p. ej. cambio de las barras
198 radiactivas). El alcance de la nueva puesta en servicio dependerá de lo importante que haya sido el
199 cambio en el irradiador o de la carga que haya tenido lugar. En caso de duda, se debe proceder una
200 nueva prueba de puesta en servicio.
201

202 **Instalaciones**

203

204 **28.** Las instalaciones deben estar diseñadas y funcionando de forma que separen los contenedores
205 irradiados de los no irradiados para evitar la mezcla de productos. En el caso de que los materiales
206 se manejen dentro de contenedores para irradiación cerrados, puede no ser necesario separar los
207 productos farmacéuticos de los no farmacéuticos con tal de que no haya riesgo de que estos últimos
208 contaminen a los anteriores. Se debe excluir toda posibilidad de contaminación de los productos por
209 los radionucleídos de la fuente.
210

211 **Procesado**

212

213 **29.** Los contenedores de irradiación se deben cargar de acuerdo con los patrones de carga
214 especificados y establecidos durante la validación.
215

216 **30.** Durante el proceso, se debe controlar la dosis de radiación administrada a los contenedores para
217 irradiación utilizando procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis
218 absorbida por el producto dentro del contenedor debe haber sido establecida durante el proceso de
219 validación y la puesta en servicio de la instalación.
220

221 **31.** Se deben usar indicadores de irradiación como una ayuda para diferenciar los contenedores
222 irradiados de los que no lo están. Los indicadores no deben utilizarse como único medio de
223 diferenciación o como una señal de que el proceso ha sido satisfactorio.
224

225 **32.** Sólo se podrán procesar contenedores con cargas diferentes, dentro de la celda de irradiación
226 cuando sea conocido, por ensayos de puesta en servicio u otras evidencias, que la dosis de radiación
227 recibida por cada uno de los contenedores se mantiene dentro de los límites especificados.
228

229 **33.** Cuando la dosis requerida de radiación, por el diseño del proceso, se administre durante más de
230 una exposición o paso por la instalación, esto se debe hacer con el acuerdo del titular de la
231 autorización de comercialización y dentro de un período de tiempo previamente determinado. Las
232 interrupciones no planificadas durante la irradiación se deben notificar al titular de la autorización
233 de comercialización si estas prolongan al proceso de irradiación más allá del período acordado
234 previamente.
235

236 **34.** Los productos no irradiados deben estar en todo momento separados de los productos
237 irradiados. Entre los métodos que pueden utilizarse para ello, se incluyen el uso de indicadores de
238 radiación (31.) y el diseño adecuado de las instalaciones (28.).
239

240 **Irradiadores Gamma**

241

242 **35.** En el modo de procesado en continuo, los dosímetros se deben colocar de forma que al menos
243 dos de ellos estén expuestos a la irradiación en todo momento.
244

245 **36.** En el modo de procesado por lotes, deben estar expuestos al menos dos dosímetros en las
246 posiciones de la carga que reciben la dosis mínima.
247

248 **37.** En el modo de tratamiento en continuo, debe haber una indicación fiable de la posición correcta
249 relativa de la fuente y un sistema de seguridad mediante enclavamiento entre la posición de la
250 fuente y el movimiento de la cinta transportadora. La velocidad del transportador se debe controlar
251 y registrar de forma continua.

252

253 **38.** En el caso de tratamiento por lotes, se deber controlar y registrar el movimiento de la fuente y
254 los tiempos de exposición de cada lote.

255

256 **39.** Para suministrar una dosis deseada determinada, el temporizador o la velocidad del
257 transportador requiere un ajuste en función de la disminución o aumento de la energía de la fuente.
258 Se debe registrar y cumplir el período de validez de los ajustes del temporizador y/o de la
259 velocidad.

260

261 **Irradiadores de haz de electrones**

262

263 **40.** Se debe colocar un dosímetro en cada contenedor.

264

265 **41.** Debe existir un registro continuo de la corriente media del haz, energía de los electrones, ancho
266 de barrido y velocidad del transportador. Estas variables, aparte la velocidad del transportador,
267 deben mantenerse dentro de los límites definidos establecidos durante la prueba de puesta en
268 servicio, dado que es posible que sufran cambios instantáneos.

269

270 **Documentación**

271

272 **42.** Se debe cotejar entre sí y con la documentación asociada el número de los contenedores
273 recibidos, irradiados y entregados. Cualquier discrepancia debe ser informada y ésta debe
274 solucionarse antes de la liberación del producto.

275

276 **43.** El operador del la planta de irradiación debe certificar por escrito el rango de dosis recibidas
277 por cada contenedor irradiado dentro de un lote o entrega.

278

279 **44.** Los registros del proceso y de control de cada lote de irradiación se deben controlar y firmar
280 por la persona responsable designada al efecto y deben conservarse. Debe existir un acuerdo sobre
281 el método y lugar de archivo entre el responsable de la instalación y el titular de la autorización de
282 comercialización.

283

284 **45.** La documentación relacionada con la validación y puesta en servicio de la instalación se debe
285 guardar durante un año después de la fecha de caducidad del último producto procesado en la
286 instalación.

287

288 **Control de Calidad**

289

290 **46.** El control físico químico se debe realizar sobre muestras irradiadas y no deberá existir fuera de
291 tendencias con respecto a los valores estadísticos de las especificaciones de calidad del producto
292 terminado.

293

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