|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

**Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов**

1. Производитель продукции, для которой ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, должен также руководствоваться нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных средств.

**I. Введение**

2. Ионизирующее излучение может использоваться в производственном процессе для различных целей, включая снижение степени бионагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковки или продукции, а также обработки препаратов крови.

3. Используется два вида ионизирующего излучения: гамма-излучение от радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение), полученное с помощью ускорителя.

4. При гамма-излучении могут быть использованы два различных режима обработки:

а) (i) порционный режим: продукция размещается в фиксированном положении вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник ионизирующего излучения;

б) (ii) непрерывный режим: автоматизированная система транспортирует продукцию в камеру для облучения мимо открытого источника ионизирующего излучения, перемещает ее с соответствующей скоростью по заданному маршруту, а затем выводит из камеры.

5. Радиационные установки с ускорителями электронов: продукцию перемещают через непрерывный или пульсирующий пучок электронов высокой энергии (бета-излучение), развертку которого производят в обоих направлениях перпендикулярно к перемещению продукции.

**II. Ответственность**

6. (1) Радиационную обработку лекарственных препаратов может проводить непосредственно ее производитель или по договору с ним организация, имеющая в распоряжении радиационную установку. При этом каждый из них должен иметь соответствующую лицензию на производство лекарственных средств.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

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

8. (3) Требуемая доза с обоснованными предельными значениями должна быть указана в регистрационном досье на лекарственный препарат.

**III. Дозиметрия**

9. (4) Дозиметрия - это измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для валидации, ввода установки в эксплуатацию и контроля процесса.

10. (5) Калибровка каждой партии рабочих дозиметров должна быть прослеживаемой вплоть до национального или международного эталонов. Срок действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.

11. (6) Для определения изменения показаний штатных дозиметров после облучения и при их калибровке должен использоваться один и тот же прибор. При использовании разных приборов они должны быть калиброваны в абсолютных единицах поглощения.

12. (7) В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешностей, включая влажность, изменения температуры, период времени между облучением и измерением, а также мощность поглощенной дозы.

13. (8) Длину волны прибора, используемого для измерения изменений в поглощении дозиметров, и прибор, используемый для измерения толщины дозиметров, необходимо регулярно проверять путем калибровки через определенные временные интервалы, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения прибора.

**IV. Валидация процесса**

14. (9) Валидация - это действие, доказывающее, что процесс, то есть получение продукцией заданной поглощенной дозы, достигает ожидаемых результатов. Если при использовании ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики установлены дополнительные требования к валидации, такие требования должны соблюдаться.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

15. (10) Валидация должна включать в себя составление карты дозного поля, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера с продукцией при определенной схеме размещения продукции в нем.

16. (11) Технические требования к процессу облучения должны включать в себя, в частности, следующее:

а) (а) подробные сведения об упаковке продукции;

б) (b) схему(ы) укладки продукции внутри контейнера для облучения.

Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции должен быть определен в соответствующей процедуре и должен пройти валидацию;

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

г) (d) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы излучения для продукции и соответствующие методы дозиметрии;

д) (е) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы;

е) (f) другие параметры процесса, включая мощность поглощенной дозы, максимальное время экспозиции, число экспозиций, количество циклов облучения.

17. Если облучение проводят по договору, то в таком договоре рекомендуется предусмотреть, по крайней мере, подпункты "г" и "д" пункта 16 настоящего Приложения, определяющие технические требования к процессу облучения.

**V. Ввод установки в эксплуатацию**

**Общие требования**

18. (12) Ввод в эксплуатацию - это экспериментально полученное и документально оформленное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии с техническими требованиями к процессу постоянно будет работать в заранее установленных пределах. Согласно настоящему Приложению заранее установленные пределы - это максимальное и минимальное допустимые значения дозы, предназначенной для поглощения облучаемым контейнером. Изменения в работе установки, которые могут привести к выходу значений поглощенной контейнером дозы

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

за эти пределы, ни при каких условиях не должны происходить без ведома оператора.

19. (13) Ввод в эксплуатацию должен включать в себя следующие элементы:

а) (а) планирование;

б) (b) составление карты дозного поля;

в) (с) документальное оформление;

г) (d) определение требований к повторному вводу установки в эксплуатацию.

**Источники гамма-излучения**

**Конструкция**

20. (14) Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в частности, от следующих факторов:

а) (а) активность и геометрия источника излучения;

б) (b) расстояние от источника до контейнера;

в) (с) продолжительность облучения, контролируемая таймером или скоростью движения конвейера;

г) (d) состав и плотность материала, включая другую продукцию между источником и определенной частью контейнера.

21. (15) Суммарная поглощенная доза зависит также от маршрута, по которому движутся контейнеры при непрерывном режиме облучения, или от схемы загрузки при порционном режиме облучения, а также от количества циклов облучения.

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

**Составление карты дозного поля**

23. (17) При составлении 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, которые проходят через излучатель. Эти контейнеры должны быть окружены аналогичными контейнерами или

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

муляжами продукции. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть размещены в большем количестве контейнеров.

24. (18) Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером 1x1x0,5 м, дозиметры могут располагаться 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.

25. (19) В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и поверхностью контейнера при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме загрузки.

26. (20) В идеальном случае для определения карты дозного поля необходимо использовать эталонные дозиметры, поскольку они имеют большую точность. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная дозы, и в обычно контролируемом месте в каждом модельном контейнере для облучения. Полученные значения поглощенной дозы будут иметь случайную погрешность, которая может быть определена путем многократных измерений.

27. (21) Измеренная обычным дозиметром минимальная наблюдаемая доза, необходимая для гарантии того, что все облученные контейнеры получили минимальную требуемую дозу, должна быть установлена на основании знания случайной погрешности измерения штатных дозиметров.

28. (22) Во время определения карты дозного поля параметры установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями необходимо сохранять.

**Радиационные установки с ускорителями электронов**

**Конструкция**

29. (23) Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит от следующих основных факторов:

а) (а) характеристики пучка, а именно: энергия электронов, средний поток пучка, ширина развертки и равномерность пучка по ширине развертки;

б) (b) скорость конвейера;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

в) (с) состав и плотность продукции;

г) (d) состав, плотность и толщина материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;

д) (е) расстояние от выходного окна до контейнера.

30. (24) Основными параметрами, контролируемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

**Составление карты дозного поля**

31. (25) При составлении карты дозного поля дозиметры необходимо располагать между слоями гомогенного поглотителя, моделирующего реальную продукцию, или между слоями образцов продукции однородной плотности так, чтобы не менее 10 измерений были проведены в пределах максимального пробега электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в пунктах 24-27 настоящего Приложения.

32. (26) При определении карты дозного поля параметры радиационной установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями необходимо сохранять.

**Повторный ввод установки в эксплуатацию**

33. (27) Процедура повторного ввода в эксплуатацию должна проводиться заново каждый раз, когда происходят изменения процесса или параметров радиационной установки, способные повлиять на распределение поглощенной дозы в облучаемом контейнере (например, при замене стержней облучателя). Объем работ по повторному вводу в эксплуатацию зависит от степени изменений, внесенных в конструкцию облучателя радиационной установки или в конфигурацию загрузки. При наличии сомнений процедуру повторного ввода установки в эксплуатацию необходимо провести заново.

**VI. Помещения**

34. (28) Помещения следует проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы облученные контейнеры были отделены от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатывают в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические и нефармацевтические материалы друг от друга при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

35. Любая возможность загрязнения продукции радионуклидами должна быть исключена.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

**VII. Технологический процесс**

36. (29) Контейнеры с продукцией необходимо загружать в соответствии со схемой(ами) загрузки, установленной(ыми) в процессе валидации.

37. (30) Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших аттестацию дозиметрических методик. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при валидации процесса и вводе радиационной установки в эксплуатацию.

38. (31) Для того чтобы различать облученные и необлученные контейнеры, необходимо использовать индикаторы ионизирующего излучения. Однако такие индикаторы не должны использоваться в качестве единственного средства различения или как единственный показатель удовлетворительных результатов обработки.

39. (32) Одновременную обработку разных видов продукции в одной загрузке в радиационной камере необходимо проводить только тогда, когда по результатам эксплуатации установки или по другим данным установлено, что поглощенная доза в каждом отдельном контейнере находится в установленных пределах.

40. (33) Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или более чем за один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с юридическим лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение. При этом указанная доза должна быть получена в течение предварительно установленного промежутка времени. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, должно быть уведомлено о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

41. (34) Облученная продукция всегда должна быть отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (пункт 38 настоящего Приложения), а также соответствующую планировку помещений (пункт 34 настоящего Приложения).

**Гамма-излучатель**

42. (35) При непрерывном режиме облучения дозиметры должны быть расположены таким образом, чтобы под воздействием излучения

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

одновременно находились не менее двух дозиметров в течение всего процесса.

43. (36) При порционном режиме не менее двух дозиметров должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

44. (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.

45. (38) При порционном режиме облучения перемещение источника и время экспозиции для каждой серии продукции должны контролироваться и регистрироваться.

46. (39) Для получения желаемой дозы необходимо корректировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом распада или дозарядки источника излучения. Срок действия параметров установки или скорости конвейера необходимо фиксировать документально и строго соблюдать.

**Радиационные установки с ускорителями электронов**

47. (40) В каждый контейнер должен быть помещен дозиметр.

48. (41) Необходимо непрерывно регистрировать среднее значение потока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время ввода в эксплуатацию, поскольку они подвержены спонтанным изменениям.

**VIII. Документация**

49. (42) Количество поступивших контейнеров и контейнеров, прошедших облучение и вывезенных с производственной площадки, должно совпадать и соответствовать значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения должны регистрироваться и расследоваться.

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

51. (44) Технологические записи и записи по контролю для каждой серии продукции, прошедшей облучение, должны проверяться и подписываться специально назначенным лицом и сохраняться. Метод и

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 12**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 75 раздела III приложения 2) |

место хранения должны быть согласованы между организацией, проводившей облучение, и юридическим лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат.

52. (45) Документация, относящаяся к валидации 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.

**IX. Микробиологический контроль**

53. (46) Ответственность за микробиологический мониторинг несет производитель лекарственных средств. Этот мониторинг может включать мониторинг производственной среды и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой