

UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS

Note :

le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.

Introduction

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments et le traitement des produits sanguins.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : l'irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayons bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma : deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

- (i) traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixés autour de la source de rayonnement et ne peut être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active ;
- (ii) traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

Irradiation par faisceau électronique : un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui balaie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

Responsabilités

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant "pharmaceutique" ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation (sous-traitant) ; ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.
2. Le fabricant "pharmaceutique" est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose requise par le fabricant "pharmaceutique".
3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

Dosimétrie

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.
5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.
6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.
7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure et le taux d'irradiation.
8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

Validation du procédé

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détails dans la note explicative sur "l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments".
10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.
11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :
 - a. la description de l'emballage du produit ;
 - b. la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée ;
 - c. la disposition des conteneurs pour irradiation autour de la source (traitements par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
 - d. les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit (et la dosimétrie de routine associée) ;
 - e. les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;
 - f. les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions, etc.

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit au moins inclure les points e) et f) de la description du procédé d'irradiation.

Essai de mise en service de l'installation

Généralités

12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne de manière infaillible dans les limites prédéterminées lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé. Dans le cadre de la présente ligne directrice, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.
13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :
 - a. conception ;
 - b. répartition de la dose ;
 - c. documentation ;
 - d. exigence d'un nouvel essai de mise en service.

Irradiateurs gamma

Conception

14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :
 - a. l'activité et la configuration de la source ;
 - b. la distance entre la source et le conteneur ;
 - c. la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeur ;
 - d. la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.
15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.
16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

Répartition de la dose

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.
18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1m x 1m x 0,5m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose

minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.

19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour des paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de chargement donnés.
20. Pour une répartition parfaite de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.
21. La dose observée minimale, mesurée par des dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise, doit être établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.
22. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants et être contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Irradiateurs par faisceau électronique

Conception

23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :
 - a. les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;
 - b. la vitesse du convoyeur ;
 - c. la composition et la densité du produit ;
 - d. la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit ;
 - e. la distance qui sépare la fenêtre de sortie du récipient.
24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

Contrôle de la répartition de la dose

25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres doivent être placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe également de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette ligne directrice.
26. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants, être contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Nouvel essai de mise en service

27. Il doit être procédé à un nouvel essai de mise en service lorsqu'une modification apportée à l'irradiateur risque d'avoir une incidence sur la répartition de la dose reçue par le conteneur pour irradiation (par exemple le remplacement des barres de

combustible). L'ampleur du nouvel essai dépend de l'importance de la modification survenue dans l'irradiateur ou de la charge effective. En cas de doute, il faut procéder à un nouvel essai de mise en service.

Locaux

28. Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont enfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds.

Toute éventuelle contamination des produits par des radionucléides émanant de la source doit être exclue.

Traitement

29. Les récipients d'irradiation doivent être conditionnés conformément au(x) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.
30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients doit être contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur doit avoir été établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.
31. Des détecteurs de rayonnements doivent servir à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne doivent pas constituer le seul moyen de différenciation utilisé ni servir à indiquer le bon déroulement des opérations.
32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traitées dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.
33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord du titulaire d'AMM est nécessaire et l'opération doit se dérouler dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation doivent être notifiées au titulaire d'AMM si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.
34. Les produits non irradiés doivent à tout moment être isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (31.) et la conception correcte des locaux (28.) contribuent notamment à cet objectif.

Irradiateurs gamma

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres doivent être placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.
36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres doivent au moins être exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.
37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage doit être placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur doit être continuellement contrôlée et enregistrée.
38. Dans les modes de traitement par lots, des déplacements de la source et les temps

d'exposition doivent être contrôlés et enregistrés pour chaque lot.

39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou de la vitesse du convoyeur doivent pouvoir s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse doit être enregistrée et respectée.

Irradiateurs par faisceau électronique

40. Un dosimètre doit être placé sur chaque conteneur.
41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, lesdites variables doivent être contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

Documentation

42. Les quantités des produits reçus, irradiés et expédiés doivent concorder entre elles et correspondre aux documents qui les accompagnent. Toute erreur doit être rapportée et résolue.
43. L'exploitant de l'installation d'irradiation doit certifier par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.
44. Des dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation doivent être vérifiés et signés par une personne responsable désignée puis conservés. L'exploitant de l'installation et le titulaire d'AMM doivent convenir de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.
45. La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation doit être conservée pendant un an au-delà de la date de péremption et ou au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

Contrôle microbiologique

46. Le contrôle microbiologique est sous la responsabilité du fabricant "pharmaceutique". Il peut inclure un contrôle de l'environnement là où le produit est fabriqué et un contrôle du produit préalable à l'irradiation comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.