

## Приложение 3

### Производство радиофармацевтических препаратов

#### Общие положения

Производство радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в соответствии с Правилами производства и контроля качества лекарственных средств GMP (части I и II настоящего стандарта). Данное приложение устанавливает требования, специфические для производства радиофармацевтических препаратов.

#### Примечания:

1 Данное приложение не распространяется на приготовление радиофармацевтических препаратов в специализированных аптеках (в лечебных учреждениях или действующих самостоятельно), с использованием радионуклидных генераторов и наборов реагентов в соответствии с лицензией (регистрационными документами).

2 В соответствии с требованиями радиационной безопасности ответственность за применение радиации в медицинских целях лежит на лечебных учреждениях (врачах). При применении радиофармацевтических препаратов в диагностических и терапевтических целях должна быть обеспечена возможность участия специалиста по медицинской физике и выполнены другие требования.

3 Данное приложение распространяется также на радиофармацевтические препараты, использующиеся в клинических испытаниях.

4 Транспортирование радиофармацевтических препаратов выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного Агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и национальными требованиями.

5 Могут использоваться методы, отличающиеся от приведенных в данном приложении, но позволяющие выполнить требования по обеспечению качества продукции. При применении этих методов следует показать, что они обеспечивают уровень качества, эквивалентный, по крайней мере, требованиям данного приложения.

#### Введение

1 Производство радиофармацевтических препаратов и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень риска зависит от типа излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание следует уделить предотвращению перекрестного загрязнения, наличию остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

2 Из-за того что радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать некоторые радиофармацевтические препараты до завершения контроля качества. В этом случае в специальной инструкции должен быть четко и подробно определен порядок выпуска препаратов, включая ответственность персонала и требования к непрерывной оценке эффективности системы обеспечения качества.

3 Областью применения данного приложения является деятельность промышленных предприятий, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества:

- радиофармацевтических препаратов;
- радиофармацевтических препаратов для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии);
- радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических препаратов;
- радионуклидных генераторов.

радионуклидных генераторов.					
Вид производства	Правила GMP не распространяются*	Следует выполнять требования настоящего стандарта. Части II и I (по мере приближения стадии производства к готовому продукту и соответствующие приложения)			
Радиофармацевтические препараты Радиофармацевтические препараты для ПЭТ Радиоактивные предшественники	Продукция реакторов и циклотронов	Химический синтез	Стадии очистки	Переработка, формирование, упаковывание (наполнение, фасование)	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов	Технологический процесс			
* Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства активных фармацевтических субстанций.					

4 Производитель готового радиофармацевтического препарата должен иметь описание технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции, готового лекарственного средства и указать, какие требования GMP (часть I или II настоящего стандарта) распространяются на различные технологические операции/стадии.

5 Производство радиофармацевтических препаратов должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

6 Производство радиофармацевтических препаратов, предназначенных для парентерального

введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких препаратов с соблюдением, при необходимости, асептических условий производства в соответствии с приложением 1 к настоящему стандарту.

7 Требования к радиофармацевтическим препаратам и методам их контроля установлены в фармакопейных статьях или других документах\*.

### Клинические испытания

8 На производство радиофармацевтических препаратов, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования приложения 13 к настоящему стандарту.

### Обеспечение качества

9 Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических препаратов имеет особое значение ввиду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости применения до завершения операций по контролю качества.

10 Защита продукции от загрязнений и перекрестных загрязнений должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых лекарственных средств. Но в данном случае предъявляется дополнительное требование по защите персонала от ионизирующего излучения. В этих условиях система обеспечения качества приобретает исключительно важное значение.

11 Следует проводить оценку и регистрацию данных по контролю помещений и оборудования в соответствии с их значением в технологическом процессе.

12 При производстве радиофармацевтических препаратов следует в необходимом объеме проводить аттестации (испытания) с учетом анализа рисков, который позволяет оценить объем работ по аттестации (испытаниям) в соответствии с требованиями данного стандарта и нормативных документов по радиационной безопасности.

### Персонал

13 Все технологические операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических препаратов, должен пройти специальное обучение, связанное с особенностями обеспечения качества этих препаратов. Уполномоченное лицо несет полную ответственность за выпуск радиофармацевтических препаратов.

14 Весь персонал, работающий в зонах производства радиофармацевтических препаратов (включая занятый уборкой и техническим обслуживанием), должен проходить дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

15 Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то исследовательский персонал должен пройти обучение по правилам GMP. Служба обеспечения качества должна рассматривать и давать разрешение на проведение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить их опасное влияние на производство.

### Помещения и оборудование

#### Общие положения

16 Производство радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к окружающей среде и радиационной безопасности. Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, предназначенном для производства радиофармацевтических препаратов.

17 Следует принять меры по предотвращению перекрестных загрязнений от персонала, материалов, радиоактивных материалов и пр. Везде, где это возможно, следует использовать закрытое или изолированное оборудование. При использовании открытого оборудования следует принять меры по сведению риска загрязнений к минимуму. При оценке риска следует показать, что чистота окружающей среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

18 Вход в производственные зоны должен осуществляться через комнаты переодевания (сан-пропускники) и должен быть ограничен только для персонала, имеющего право доступа в них.

19 Следует проводить контроль рабочих мест и окружающей среды на наличие (концентрацию) радиоактивных загрязнений, частиц и микроорганизмов. Порядок проведения контроля устанавливается при аттестации в эксплуатируемом состоянии.

20 Для обеспечения надлежащей работы помещений и оборудования следует организовать их техническое обслуживание, проводить калибровку (поверку) и аттестацию (испытания). Эти работы

---

\* В оригинале правил GMP ЕС указано: в Европейской Фармакопее или регистрационном досье (marketing authorization) (прим. разработчика стандарта).

должны выполняться подготовленным персоналом, а факт их проведения и полученные результаты должны оформляться документально.

21 Следует принять меры по защите от радиоактивного загрязнения помещений и оборудования. Следует организовать контроль радиоактивных загрязнений непосредственно с помощью дозиметров или косвенно методом мазков.

22 Поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом, не должны вступать с ним в реакцию, ничего не привносить в него и не абсорбировать продукт, чтобы не изменить его свойства.

23 Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с радиофармацевтическими препаратами, не допускается за исключением случаев, когда применение рециркуляции обосновано. В вытяжных системах должна быть предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах должна быть предусмотрена защита от загрязнения частицами и микроорганизмами.

24 Чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, может оказаться необходимым поддерживать отрицательное давление в зонах, где находится открытый продукт. В то же время следует защитить продукт от загрязнений из окружающей среды. Это может быть достигнуто за счет применения барьерной технологии и воздушных шлюзов, служащих для поддержания перепада давления.

### **Производство стерильной продукции**

25 Стерильные радиофармацевтические препараты разделяются на две группы:

- препараты, производство которых должно быть организовано в асептических условиях.
- препараты, подлежащие финишной стерилизации.

Требования к чистоте помещений зависят от того, к какой группе относится препарат. Требования к чистоте рабочих зон, в которых продукт или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом, приведены в приложении 1 к настоящему стандарту.

26 Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качества могут использоваться методы анализа рисков.

27 В закрытых и автоматизированных системах, представляющих собой, как правило, «горячие камеры» с размещением в них установок химического синтеза, систем очистки, стерилизующей фильтрации «на линии», должна быть предусмотрена зона С. В горячие камеры, находящиеся в закрытом состоянии, должен подаваться воздух с высокой степенью чистоты. Асептические операции должны выполняться в зоне А.

28 До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), укупорка и герметизация стерильных флаконов должны выполняться в асептических условиях.

### **Документация**

29 Порядок разработки, пересмотра, утверждения и выдачи документов, относящихся к производству радиофармацевтических препаратов, должен быть изложен в специальной инструкции.

30 Требования к исходным и упаковочным материалам, этикеткам и другим средствам маркировки, критическим промежуточным материалам и готовой продукции должны быть указаны в спецификациях. Спецификации также разрабатываются на критические материалы и компоненты (вспомогательные вещества, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации и др.), используемые в процессе и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

31 Следует установить допустимые предельные значения изменений характеристик радиофармацевтических препаратов, включая требования к выпуску и сроку хранения (например, химической идентичности изотопов, объемной активности, радионуклидной чистоты и удельной активности).

32 В протоколах на использование, очистку, дезактивацию, дезинфекцию (стерилизацию), техническое обслуживание следует указывать дату и время выполнения операции, заверять протокол подписью лица, выполнившего работу, и, при необходимости, указывать наименование продукта и номер серии.

33 Протоколы следует хранить не менее чем в течение трех лет, если иное не указано в других документах.

### **Производство**

34 Одновременное производство различных радиофармацевтических препаратов в одной рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу) не допускается, что вызвано необходимостью снижения до минимума риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов.

35 Процессы и оборудование подлежат аттестации (испытаниям), в т. ч. системы с компьютерным управлением, в соответствии с приложением 11 к настоящему стандарту. Новые процессы подлежат перспективной аттестации.

36 Критические параметры следует, как правило, определить до проведения аттестации или в ее процессе. При этом следует определить допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

37 Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

38 Учитывая радиационную активность готового продукта, допускается наносить маркировку на первичную упаковку до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы может быть нанесена маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не должна быть нарушена и не должно быть помех для визуального контроля наполненных флаконов.

### Контроль качества

39 Некоторые радиофармацевтические препараты могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических препаратов может быть выполнено в два и более этапов, до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

а) оценка ответственным лицом протоколов на производство серии, в которых должны быть указаны условия производства и результаты аналитического контроля; препарат до отправки препарата в клинику с присвоением статуса «в карантине»;

б) получение разрешения на выпуск от уполномоченного лица после проведения оценки окончательных результатов аналитического контроля, всех отклонений от нормального процесса, которые должны быть оформлены документально, обоснованы и утверждены. Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования препарата, то уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск препарата условно до его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск препарата после получения всех результатов контроля.

40 Большинство радиофармацевтических препаратов используются в течение короткого периода времени. Срок годности препарата должен быть четко указан.

41 Препараты, содержащие радиоактивные изотопы с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск уполномоченным лицом.

42 Пробы могут храниться до проведения контроля в течение некоторого времени, чтобы радиоактивность была снижена до допустимого уровня. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, должны быть проведены как можно быстрее.

43 Порядок оценки продукции и результатов контроля, которую следует провести до выпуска продукции, должен быть изложен в специальной инструкции.

44 Продукция, не соответствующая установленным требованиям, должна быть отклонена. Если предусмотрена переработка материала, то она должна выполняться по инструкции. Готовая продукция должна соответствовать установленным требованиям, что должно быть подтверждено до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.

45 В специальной инструкции должен быть определен порядок действий уполномоченного лица в случае обнаружения несоответствия продукции требованиям спецификации после ее отгрузки до истечения срока годности. Такие случаи должны быть расследованы с разработкой плана мероприятий по их предупреждению и документальному оформлению.

46 При необходимости следует информировать ответственный персонал лечебного учреждения. Это следует выполнять в порядке, обеспечивающем прослеживаемость всех действий.

47 Должен быть разработан порядок контроля исходных материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться в том, что поставляемые им материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходные и упаковочные материалы и вспомогательные материалы для критических процессов должны приобретаться только у утвержденных поставщиков.

### Контрольные и архивные образцы

48 Из каждой серии нерасфасованной продукции должны быть отобраны пробы (контрольные и архивные образцы), которые должны храниться не менее шести месяцев после истечения срока годности готовой продукции, если иное не установлено при проведении анализа рисков.

49 Пробы исходных материалов, за исключением растворителей, газов и воды, используемой в производстве, должны храниться не менее двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, если в спецификации на материал указан более короткий период стабильности.

50 Соглашением с компетентными органами может быть определен другой порядок отбора проб (контрольных и архивных образцов) исходных материалов, продукции, изготовленной по индивидуальному заказу или в малых количествах, или если их хранение может вызвать особые трудности.

## Реализация

51 Допускается реализация готовой продукции до получения результатов испытаний, если сам процесс реализации находится под контролем и препарат не будет использован до получения результатов испытаний и их оценки ответственным лицом.

## Термины и определения

**горячая камера** (Hot-cell): Защищенное (экранированное) рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами. Горячая камера не обязательно должна быть изолятором.

**приготовление** (preparation): Приготовление радиомеченного набора радионуклидом, эллигированным из генераторов или радиоактивными предшественниками в лечебном учреждении. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники должны быть зарегистрированы в установленном порядке, а предприятия-производители должны иметь лицензию на выпуск данной продукции.

**производство** (manufacturing): Изготовление, контроль качества, выпуск и доставка радиофармацевтических препаратов, полученных из активной субстанции и других исходных материалов.

**уполномоченное лицо** (Qualified Person): См. приложение 16 к настоящему стандарту.