|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Производство радиофармацевтических лекарственных средств**

**I. Принцип**

1. Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно быть организовано в соответствии с принципами, приведенными в главах III-IV настоящих Правил. Настоящее Приложение устанавливает специальные правила для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

2. При применении настоящих Правил необходимо учитывать следующее:

а) данное Приложение не распространятся на изготовление радиофармацевтических лекарственных средств в аптечных организациях и ветеринарных аптечных организациях;

б) настоящее Приложение распространяется также на радиофармацевтические лекарственные средства, использующиеся в клинических исследованиях;

в) транспортировка радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики;

г) допускается использовать методы, отличающиеся от приведенных в настоящем Приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции. Такие методы должны быть валидированы и обеспечивать уровень качества, не ниже, чем уровень качества в соответствии с требованиями, установленными настоящим Приложением.

**II. Введение**

3. (1) Производство радиофармацевтических лекарственных средств и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень рисков зависит, в частности, от типа ионизирующего излучения, энергии излучения и периода полураспада радионуклидов. Особое внимание необходимо уделять предотвращению перекрестной контаминации, хранению остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

4. (2) Вследствие того, что некоторые радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать в обращение содержащие их радиофармацевтические лекарственные средства до завершения испытаний контроля качества. В этом случае в специальной процедуре должен быть

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

четко и подробно определен порядок выдачи разрешения на выпуск, включая ответственность персонала и непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества.

5. (3) Областью применения настоящего Приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по производству и контролю качества следующих типов продукции:

радиофармацевтических лекарственных средств;

радиофармацевтических лекарственных средств для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии);

радиоактивных предшественников для производства радиофармацевтических лекарственных средств; радионуклидных генераторов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид производства | Настоящие правила не распространя-ются\* | Необходимо выполнять требования глав III-IV настоящих Правил (по мере приближения стадии производства к готовому продукту требования усиливаются), включая соответствующие Приложения | | | |
| Радиофармацев-тические лекарственные средства  Радиофармацев-тические лекарственные средства для ПЭТ  Радиоактивные предшественники | Продукция реакторов и циклотронов (1) | Химический синтез | Стадии очистки | Обработка, приготовление, дозирование | Асептическое производство или финишная стерилизация |
| Радионуклидные генераторы | Продукция реакторов и циклотронов (2) | Технологический процесс (сборка колонки, генератора, зарядка генератора) | | | |

\* Мишень и система передачи от циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства фармацевтических субстанций.

(1) - Продукция, полученная в результате радиохимического выделения радионуклида из облученной радиоактивной мишени;

(2) - Продукция, полученная в результате радиохимического выделения материнского радионуклида из облученной радиоактивной мишени

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

6. (4) Производитель готового радиофармацевтического лекарственного средства должен иметь описание технологического процесса производства фармацевтической субстанции, готового лекарственного средства и указать, какие требования настоящих Правил (глава III или глава IV настоящих Правил) распространяются на различные технологические операции и (или) стадии.

7. (5) Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.

8. (6) Производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких лекарственных средств, с соблюдением в соответствующих случаях асептических условий производства в соответствии с Приложением 1 к настоящим Правилам.

9. (7) Спецификации и методы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств установлены в действующей фармакопее или в регистрационных досье на эти лекарственные средства.

**Клинические исследования**

10. (8) На производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования Приложения 13 к настоящим Правилам.

**III. Обеспечение качества**

11. (9) Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических лекарственных средств имеет особое значение в виду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости их медицинского применения до завершения операций по контролю качества.

12. (10) Защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых лекарственных средств. В данном случае предъявляется дополнительное требование по защите производственной среды и персонала от ионизирующего излучения.

13. (11) Большое значение имеет надлежащая регистрация данных мониторинга помещений и процессов. Оценка этих данных является частью процесса выпуска серии в обращение.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

14. (12) При производстве радиофармацевтических лекарственных средств следует в необходимом объеме проводить квалификацию и валидацию. Для определения объема работ по квалификации и валидации должен применяться подход, основанный на управлении рисками, с особым вниманием к комбинации требований настоящих Правил и радиационной безопасности.

**IV. Персонал**

15. (13) Все технологические операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических лекарственных средств, должен пройти обучение, связанное с особенностями системы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных средств. Уполномоченное лицо является ответственным за выпуск радиофармацевтических лекарственных средств.

16. (14) Персонал, работающий в зонах производства радиофармацевтических лекарственных средств (включая персонал, занятый уборкой и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

17. (15) Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то персонал, участвующий в исследованиях, должен пройти обучение настоящим Правилам. Действия по обеспечению качества заключаются в рассмотрении и выдаче разрешения на проведение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить их опасное влияние на производство.

**V. Помещения и оборудование**

**Общие положения**

18. (16) Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно проводиться в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к производственной среде и радиационной безопасности. Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, которые предназначены для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

19. (17) Необходимо принять меры по предотвращению перекрестной контаминации от персонала, исходного сырья, материалов, радионуклидов. Там, где это возможно, необходимо использовать закрытое или

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

изолированное оборудование. При использовании оборудования открытого типа или при открывании оборудования должны быть приняты меры по сведению риска контаминации к минимуму. При оценке рисков необходимо показать, что чистота производственной среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

20. (18) Вход в производственные зоны должен осуществляться через комнаты для переодевания (санпропускники) и должен быть разрешен только для персонала, имеющего право доступа в них.

21. (19) Необходимо проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня радиации, концентрации частиц и микроорганизмов. Порядок проведения мониторинга устанавливается при квалификации эксплуатации.

22. (20) Для гарантии того, что используемые помещения и оборудование соответствуют предъявляемым к ним требованиям и прошли квалификацию, необходимо проводить профилактическое техническое обслуживание, калибровку и квалификацию. Такие работы должны выполняться подготовленным персоналом, а факт их проведения и полученные результаты должны оформляться документально.

23. (21) Необходимо принимать меры по защите производственной зоны от радиоактивного загрязнения. Должен быть организован надлежащий контроль радиоактивных загрязнений прямым методом с помощью дозиметров или косвенно - методом мазков в установленном порядке.

24. (22) Поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом, не должны вступать с ним в реакцию, не должны ничего выделять и не должны абсорбировать продукт, чтобы таким образом не изменить качество радиофармацевтического лекарственного средства.

25. (23) Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с радиофармацевтическими лекарственными средствами, 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 контаминации частицами и микроорганизмами.

26. (24) Для того, чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, в зонах, где находится открытый продукт, необходимо поддерживать отрицательное давление по отношению к окружающим зонам. В то же время продукт должен быть защищен от контаминации из производственной среды, в том числе посредством применения барьерной технологии и воздушных шлюзов, работающих по принципу каскада давлений.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Производство стерильной продукции**

27. (25) Стерильные радиофармацевтические лекарственные средства разделяются на две группы: лекарственные препараты, выпускаемые в асептических условиях, и лекарственные препараты, подлежащие финишной стерилизации. В производстве должен поддерживаться уровень чистоты производственной среды, соответствующий виду выполняемых операций. Должны соблюдаться установленные Приложением 1 к настоящим Правилам требования к чистоте рабочих зон, в которых продукция или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом.

28. (26) Для определения требований к перепадам давления, направлению потока воздуха и его качества могут использоваться методы оценки рисков.

29. (27) В закрытых автоматизированных системах, представляющих собой, как правило, горячие камеры с размещением в них установок химического синтеза, систем очистки, стерилизующей фильтрации "на линии", достаточно обеспечить класс чистоты С. В горячие камеры, находящиеся в закрытом состоянии, должен подаваться воздух после фильтрации с высокой степенью чистоты. Асептические операции должны выполняться в зоне класса А.

30. (28) До начала производства сборка стерильного оборудования и компонентов (трубок, стерилизующих фильтров), подсоединение линий подачи жидкостей к укупоренным герметичным стерильным флаконам, должны выполняться в асептических условиях.

**VI. Документация**

31. (29) Все документы, касающиеся производства радиофармацевтических лекарственных средств, должны разрабатываться, согласовываться, утверждаться и распределяться в соответствии с утвержденной процедурой.

32. (30) Требования к исходному сырью, упаковочным материалам, материалам для маркировки, критической промежуточной продукции и готовым радиофармацевтическим лекарственным средствам должны быть указаны в спецификациях. Должны быть также спецификации на критические материалы и компоненты (в частности, на вспомогательные материалы, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации), используемые в процессе производства и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

33. (31) Для радиофармацевтических лекарственных средств необходимо установить критерии приемлемости, включая спецификации на

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

момент выпуска и на период срока годности (например, для радиохимической чистоты, объемной активности, радионуклидной чистоты и удельной активности).

34. (32) В записях по использованию, очистке, дезактивации или стерилизации, техническому обслуживанию основного оборудования должны быть указаны дата и время выполнения операции, проставлена подпись лица, выполнившего работу, а при необходимости также указываются наименование продукции и номер серии.

35. (33) Записи необходимо хранить в течение не менее трех лет, если нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики не установлен иной срок хранения.

**VII. Производство**

36. (34) Одновременное производство различных радиофармацевтических лекарственных средств в одной рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу) не допускается с целью сведения к минимуму риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или перепутывания материалов.

37. (35) Особое внимание необходимо уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с Приложением 11 к настоящим Правилам. Новые процессы должны пройти перспективную валидацию.

38. (36) Критические параметры должны быть определены до или в процессе проведения валидации. При этом следует определять допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

39. (37) Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, должен проводиться контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

40. (38) Учитывая радиационную активность готовой продукции, 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.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**VIII. Контроль качества**

41. (39) Радиофармацевтические лекарственные средства могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

42. Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических лекарственных средств может быть выполнено в два и более этапа до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

а) (а) оценка уполномоченным лицом досье производства серии, которое должно охватывать условия производства и аналитический контроль, проведенные до момента разрешения транспортировки радиофармацевтического лекарственного средства в статусе "карантин" в клиническое подразделение;

б) (b) уполномоченное лицо выдает разрешение на выпуск 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 лекарственного средства, то уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск лекарственного средства условно до начала его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск лекарственного средства после получения всех результатов контроля.

43. (40) Большинство радиофармацевтических лекарственных средств используется в течение короткого периода времени, что обусловлено коротким периодом полураспада радионуклидов, поэтому срок годности лекарственного средства должен быть четко указан.

44. (41) Радиофармацевтические лекарственные средства, содержащие радионуклиды с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до оформления разрешения на выпуск уполномоченным лицом.

45. (42) Контроль проб может быть проведен не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, должны проводиться как можно быстрее.

46. (43) Утвержденная производителем процедура должна устанавливать порядок оценки продукции и результатов контроля до отправки продукции.

47. (44) Продукция, не соответствующая установленным требованиям, должна быть отклонена. Если предусмотрена переработка материала, то она должна выполняться по заранее утвержденной процедуре. Готовая

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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.

48. (45) В специальной процедуре 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, должны быть выполнены необходимые предупреждающие и корректирующие мероприятия для недопущения подобных ситуаций в будущем. Этот процесс должен быть документально оформлен.

49. (46) При необходимости производитель должен информировать ответственный персонал медицинской организации. Для содействия этому должна быть обеспечена прослеживаемость в отношении радиофармацевтических лекарственных средств.

50. (47) Должен быть установлен порядок контроля исходного сырья и материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться в том, что поставляемые им исходное сырье и материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходное сырье, упаковочные материалы и вспомогательные материалы для критических процессов должны приобретаться только у утвержденных поставщиков.

**IX. Контрольные и архивные образцы**

51. (48) От каждой серии нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств должно быть отобрано достаточное количество образцов, которые должны храниться не менее шести месяцев после истечения срока годности готовой продукции, если иное не установлено при использовании процедур управления рисками.

52. (49) Образцы используемого в производстве исходного сырья, за исключением растворителей, газов и воды, должны храниться не менее двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, если в спецификации на сырье указан более короткий период стабильности.

53. (50) Для отбора и хранения проб исходного сырья, материалов, продукции, произведенных по индивидуальному заказу или в малых количествах или если их хранение может вызвать особые трудности, может быть определен иной порядок отбора и хранения.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 3**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**X. Реализация**

54. (51) Для радиофармацевтических лекарственных средств допускается реализация готовой продукции в контролируемых условиях до получения результатов всех необходимых испытаний. При этом должно быть гарантировано, что лекарственный препарат не будет применен в медицинской организации до получения удовлетворительных результатов испытаний и их оценки уполномоченным лицом.

**XI. Термины и определения**

55. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

*горячая камера* - изолированное или неизолированное экранированное рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами;

*приготовление* - подготовка набора в медицинской организации путем внесения в него радионуклида, элюированного из генератора, или с помощью радиоактивных предшественников. Наборы, генераторы и радиоактивные предшественники должны быть зарегистрированы в установленном порядке;

*радиоактивный предшественник* - радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество перед его применением;

*радиофармацевтические лекарственные средства* - лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов).

Министр здравоохранения В.В. Кучковой