

Номер. ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Многие радиофармацевтические лекарственные препараты изготавливают на постоянной основе на месте их применения, обычно в дозах для небольшого числа пациентов в соответствии с индивидуальными клиническими потребностями. Фармацевтическая деятельность по получению радиофармацевтических лекарственных препаратов, осуществляемая в медицинских организациях для собственных нужд, называется изготовлением радиофармацевтических лекарственных препаратов.

В данной общей фармакопейной статье рассматриваются радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные в медицинских организациях. В отличие от радиофармацевтических лекарственных препаратов, производство которых осуществляется в соответствии с нормативными актами Союза, изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в медицинских организациях, должно отвечать требованиям законодательства государств-членов Союза. К радиофармацевтическим лекарственным препаратам применяются положения и требования общей фармакопейной статьи *Номер. Лекарственные препараты*.

Радиофармацевтические лекарственные препараты изготавливают либо по утвержденным технологическим рецептурам (инструкциям) для отдельных пациентов, либо в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и применяют для пациентов непосредственно в этой медицинской организации. Такие радиофармацевтические лекарственные препараты применяются в течение установленного срока годности и включают в себя лекарственные препараты, как изготовленные на основе наборов, так и лекарственные препараты, содержащие радионуклиды для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или терапевтических целей.

В данной общей фармакопейной статье изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов рассматривается как процесс, включающий отдельные стадии или все стадии из следующих:

- приобретение материалов и продуктов;
- получение радионуклидов для мечения;
- введение радиоактивной метки (радиомечение);
- химическую модификацию и (или) очистку;
- получение лекарственной формы;
- дозирование лекарственного препарата (наполнение флаконов);
- стерилизацию;
- аналитический контроль;
- упаковку;
- маркировку;
- отпуск.

Отбор дозы (например, из многодозового флакона) и немедленное применение радиофармацевтического лекарственного препарата пациентом считают частью клинической практики, но не частью процесса изготовления радиофармацевтического лекарственного препарата.

Для обеспечения требуемого качества радиофармацевтических лекарственных препаратов их изготовление должно осуществляться в рамках соответствующей системы качества. Уровень системы качества определяется рисками для пациента, такими как микробное загрязнение, неоптимальное протекание химических реакций и его последствия, неисправность оборудования, используемого в процессе изготовления, и несоответствующие условия хранения исходных материалов и готовой продукции. Определение уровня риска и требуемого уровня обеспечения качества, необходимых для достижения надлежащего качества продукции и обеспечения радиационной безопасности, должно проводиться на основе оценки рисков. Выбор систем качества для изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов осуществляют на основе установленных правил и рекомендаций.

Особое внимание при этом следует уделять следующим вопросам:

- наличие квалифицированного персонала, имеющего необходимую подготовку;
- наличие соответствующих помещений;
- квалификация подходящего оборудования для изготовления и анализа;

- валидация всех критических стадий изготовления и методик проведения испытаний;
- мониторинг окружающей среды;
- наличие и ведение соответствующей документации;
- закупка материалов и услуг, используемых при изготовлении;
- наличие аналитических методик и контроль качества.

Все стадии изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов разрабатывают в соответствии с требованиями радиационной безопасности участвующего персонала и окружающей среды, установленными законодательством государств-членов Союза.

2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В данной общей фармакопейной статье используются следующие понятия:

автоматизированный модуль для синтеза и (или) дозирования – электромеханическое устройство, управляемое программным обеспечением, для автоматического выполнения последовательности операций, необходимых для радиомечения, очистки, получения лекарственной формы, дозирования и (или) стерилизации радиофармацевтического лекарственного препарата;

дозирование (наполнение) в закрытые флаконы – метод дозирования, при котором раствор, предназначенный для наполнения после стерилизующей фильтрации, не находится в непосредственном контакте с окружающей средой, а асептические операции по соединению компонентов системы во время дозирования после стерилизующего фильтра не производятся;

закрытый метод радиосинтеза – метод, при котором раствор содержится в системе синтеза и не подвергается непосредственному воздействию окружающей среды в процессе радиосинтеза (например, радиофармацевтическая кассета);

изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов – фармацевтическая деятельность по получению радиофармацевтических лекарственных препаратов, осуществляемая в медицинских организациях для собственных нужд;

исходный материал – материал, используемый для изготовления радиофармацевтического лекарственного препарата. В качестве исходных материалов могут рассматриваться радионуклидные генераторы для радиофармацевтических лекарственных препаратов, радионуклидные и химические прекурсоры, вспомогательные вещества для синтеза, ионообменные смолы, компоненты упаковки и расходные материалы;

кассета – устройство одноразового использования, состоящее из предварительно собранной цепи контейнеров, клапанов и шприцев, в том числе набора исходных материалов или без него, и предназначенное для установки на модуле синтеза в процессе изготовления радиофармацевтического лекарственного препарата;

набор исходных материалов – набор реактивов, растворителей и прекурсоров в виде, пригодном для изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов. Как правило, пригодными для изготовления исходными материалами являются образец твердого вещества точно установленного (путем взвешивания) количества или образец раствора определенного объема. Твердые и жидкие исходные материалы, как правило, расфасовывают во флаконы и укупоривают для хранения до использования. Наборы исходных материалов могут быть приобретены в готовом виде или получены на месте с использованием упаковочных материалов и химических веществ, приобретенных или синтезированных на месте;

открытый метод радиосинтеза или дозирования (наполнения) в открытые флаконы – метод, при котором в определенной точке процесса раствор подвергается непосредственному воздействию окружающей среды (*Примечание:* для дозирования контакт с окружающей средой через стерилизующий воздушный фильтр не считают непосредственным воздействием).

3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Помещения и оборудование проектируются, строятся, обслуживаются, очищаются и дезинфицируются таким образом, чтобы обеспечить надлежащее качество радиофармацевтического лекарственного препарата, низкий уровень содержания частиц и микробного загрязнения, а также защитить персонал и окружающую среду от воздействия радиации.

Обычно радиофармацевтические лекарственные препараты изготавливают в широком разнообразии, часто в одно и то же время и в одном месте. Помещения, оборудование и рабочий процесс должны выстраиваться так, чтобы свести к минимуму риск перекрестного загрязнения и перепутывания. Оборудование и вспомогательные средства проектируют и контролируют с учетом особого риска для всех изготавливаемых лекарственных препаратов и возможности их микробного загрязнения. При работе с биологическими материалами должны соблюдаться дополнительные требования.

Подробное описание параметров и последовательности процесса, условий окружающей среды и микробиологических аспектов изготовления позволяет избежать возможного химического, радиохимического, радионуклидного и микробного загрязнений. В частном случае радиомечения клеток крови перемещение операторов внутри лаборатории между зоной для радиомечения и зоной для изготовления других радиофармацевтических лекарственных препаратов предотвращают соответствующей конструкцией и планировкой помещений. Любой опасный биологический материал должен храниться и подвергаться обработке отдельно от других субстанций для фармацевтического применения, лекарственных препаратов или исходных материалов.

Измерение радиоактивности (активности) проводят, как описано в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*. Измерительное оборудование должным образом экранируют, особенно при работе с высокими уровнями активности (радиоактивности) в смежных зонах. Для обеспечения надлежащей работы оборудования должна быть внедрена система, предусматривающая его ежедневную проверку и периодическую поверку или калибровку. Все отклонения, такие как изменения диапазона линейности, калибровка по энергии и эффективности и непредвиденные изменения фоновых показаний, должны подлежать исследованию.

4. ПРОЦЕСС ИЗГОТОВЛЕНИЯ

В случае зарегистрированного продукта, используемого в качестве компонента в процессе изготовления, ответственность за его соответствие требованиям, заявленным в регистрационном досье, несет владелец регистрационного удостоверения. Специалисты, занятые изготовлением

радиофармацевтических лекарственных препаратов, в соответствии с инструкциями по применению, несут ответственность за качество изготовления и обращение этих радиофармацевтических лекарственных препаратов на своем участке. Подтверждение соответствия качества готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата предполагаемому назначению осуществляет ответственное лицо, назначенное руководителем медицинской организации.

Если один или несколько компонентов, используемых для изготовления, не зарегистрированы, должна проводиться оценка риска (включая обоснование и фармацевтическую эквивалентность, если применимо) и ее документальное оформление.

Как правило, соответствие исходных материалов требованиям биологических испытаний («бионагрузка») является важным фактором в достижении низкого содержания бактериальных эндотоксинов и обеспечении стерильности радиофармацевтических лекарственных препаратов при последующих операциях изготовления. Вскрытые или частично использованные упаковки исходных материалов, предназначенные для последующего применения, следует должным образом маркировать и хранить в условиях ограниченного доступа. Для открытых, неоткрытых и растворенных исходных материалов должны быть определены сроки годности, особенно с точки зрения микробиологического фона в конкретных условиях работы. Рекомендуется использование одноразовой упаковки. Для наборов исходных материалов срок годности устанавливают, исходя из возможности деградации ингредиентов, микробного загрязнения и стабильности упаковочных материалов с учетом проницаемости полимерной и эластомерной упаковок. Срок годности указывают и обосновывают исследованиями стабильности, отражающими способ применения.

Мониторинг окружающей производственной среды и персонала во время изготовления радиофармацевтического лекарственного препарата имеет важное значение для обеспечения качества лекарственного препарата, независимо от происхождения исходного материала, использованного при изготовлении. Частота мониторинга определяется на основании установленных правил и рекомендаций. Отклонения от рекомендованной частоты осуществляются на основе оценки риска и должны быть обоснованы. При необходимости получения стерильного лекарственного препарата и невозможности финишной стерилизующей фильтрации должны использоваться стерильные исходные материалы. Компоненты

оборудования, непосредственно контактирующие с лекарственным препаратом в процессе изготовления, должны быть стерильными, одноразового использования или могут повторно использоваться только после выполнения валидированной процедуры очистки и стерилизации.

4.1. ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ

Методика получения радионуклида должна описывать следующие основные параметры:

- материал мишени;
- ядерная реакция;
- конструкция держателя для материала мишени;
- техническое обслуживание держателя для материала мишени и линий передачи;
- данные об облучении, например, энергия и интенсивность пучка излучения;
- типичные радионуклидные загрязнители для принятых условий (функция возбуждения);
- процесс разделения и очистки целевого радионуклида.

Методика должна оценивать все воздействия на эффективность получения с точки зрения качества и количества целевого радионуклида.

Радионуклидные прекурсоры и молекулы с радиоактивной меткой должны отвечать требованиям общей фармакопейной статьи *Номер. Радиофармацевтические лекарственные препараты* и соответствующих частных фармакопейных статей (при наличии).

4.2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕКУРСОРЫ

Химические прекурсоры обычно получают химическим синтезом. Они могут химически связываться с радионуклидом или смешиваться с другими веществами в виде наборов, предварительно изготовленных для процедур радиомечения, и (или) использоваться в качестве исходных материалов в кассетах или наборах.

Химические прекурсоры как в изолированном виде, так и в виде наборов исходных материалов, должны иметь допустимо низкий уровень микробного загрязнения независимо от того, подвергается ли продукт финишной стерилизации или стерилизующей фильтрации. Стерилизацию

следует рассматривать с точки зрения существования риска того, что химические прекурсоры могут способствовать росту микроорганизмов.

Требования к качеству химических прекурсоров приводятся в общей фармакопейной статье *Номер. Химические прекурсоры для радиофармацевтических лекарственных препаратов* и соответствующих частных фармакопейных статьях. При отсутствии частных фармакопейных статей применяются требования и положения общей фармакопейной статьи *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*, а также осуществляется программа испытаний для проверки качества химических прекурсоров. Однако некоторые положения указанной общей фармакопейной статьи не применимы для радиофармацевтических лекарственных препаратов и химических прекурсоров. Такие положения приводятся в общей фармакопейной статье *Номер. Радиофармацевтические лекарственные препараты*.

4.3. РАДИОМЕЧЕНИЕ

Стадия радиомечения представляет собой реакцию радионуклида с химическим прекурсором. Субстратами для прямого радиомечения также могут быть биологические материалы, такие как белки или клетки.

Радиомечение включает смешивание исходных материалов в контролируемых условиях (например, температура или давление). После радиомечения могут осуществляться последующие стадии, предназначенные для удаления защитных групп или связывания меченого соединения с другой молекулой, которая может представлять собой органический фрагмент или более сложную структуру, такую как белок или антитело.

Риски для эффективности радиомечения, качества, безопасности и эффективности радиофармацевтического лекарственного препарата, связанные с химическим и физическим составом набора, компонентами или исходными материалами, должны оцениваться и документально оформляться. Тщательному изучению подлежат химическая и физическая стабильность и риски микробного загрязнения.

При разработке метода синтеза учитывают источники получения и качество исходных материалов (например, загрязнение металлами), их количественный и качественный состав (например, концентрация, pH, стерильность, осмолярность, вязкость, растворимость, стабильность) и условия проведения синтеза (например, использование инертного газа, температура, давление). Особое внимание также уделяют возможным

побочным продуктам синтеза. Для повышения надежности процессов синтеза, снижения риска микробного загрязнения и увеличения радиационной безопасности предпочтительны автоматизация и (или) использование кассет.

Перед внедрением радиофармацевтического лекарственного препарата, полученного в соответствии с новым методом синтеза, в клиническую практику процесс синтеза валидируют, используя подходящие виды контроля в процессе изготовления (промежуточный контроль) и выполняя полный контроль качества не менее 3 серий готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата. После выполнения валидации процесса возможен рутинный контроль качества, который должен проводиться до введения радиофармацевтического лекарственного препарата пациенту и должен быть основан на оценке риска с учетом химической сложности синтеза, факторов, влияющих на эффективность радиофармацевтического лекарственного препарата, опасений в отношении дозы облучения для пациента, например, посредством контроля радиохимических и радионуклидных примесей.

4.3.1. Радиофармацевтические лекарственные препараты, не требующие очистки

Данный тип синтеза характеризуется комбинированием радионуклида со смесью исходных материалов. Такое однократное добавление исходных материалов сопровождается почти количественной реакцией радионуклида с химическим прекурсором, так что процесс изготовления не требует стадии очистки. Ввиду повышенного риска микробного загрязнения следует избегать открытых методов радиосинтеза. Все компоненты радиофармацевтического лекарственного препарата вводят совместно с полученным радиофармацевтическим активным ингредиентом. Необходимая оценка риска должна быть сосредоточена на химическом, радиохимическом и микробиологическом качестве всех исходных материалов, включая радионуклид. При многократном добавлении исходных материалов оценка риска также должна фокусироваться на условиях введения и реакции с участием различных исходных материалов, особенно реакционного контейнера (реактора).

4.3.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты, требующие очистки

Данный тип синтеза характеризуется однократным добавлением раствора радионуклида к смеси исходных материалов или многократным добавлением различных исходных материалов, что требует последующей очистки (см. также раздел 4.5 данной общей фармакопейной статьи). Эффективная очистка целевого радиоактивного соединения от реакционной смеси необходима для обеспечения низкого содержания радионуклидных, химических и (или) радиохимических примесей. Физико-химическое и химическое выделение промежуточных продуктов или готового продукта имеет существенное значение для получения радиофармацевтического лекарственного препарата, соответствующего требованиям спецификации. По возможности, процесс изготовления, включая критические стадии разделения, контролируют с помощью подходящих детекторов, при этом контроль проводят в отношении радиационной безопасности. Необходимая оценка риска должна быть сосредоточена на аспектах, указанных в разделе 4.3.1 данной общей фармакопейной статьи, а также на условиях очистки, особенно эффективности разделения и влиянии хроматографической среды на последующее микробиологическое качество (содержание бактериальных эндотоксинов) продукта.

4.3.3. Радиомечение клеток

К особым аспектам оценки риска при радиомечении клеток относятся перекрестное загрязнение, перекрестное инфицирование, перепутывание образцов крови и ее компонентов, а также сохранение целостности и (или) жизнеспособности клеток после радиомечения. Указанный тип радиомечения более подробно рассматривается в разделе 4.14 данной общей фармакопейной статьи.

4.4. АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

Некоторые из описанных выше стадий могут быть автоматизированы. Автоматизированный модуль (синтезатор) обычно состоит из комбинации источников питания, приводных механизмов, насосов, нагревателей и датчиков, которые используются в сочетании с взаимосвязанной цепью контейнеров, реакторов, трубок, шприцев, твердофазных картриджей и (или) препаративных систем жидкостной хроматографии. Автоматизированный модуль может быть готовой единицей оборудования, доступной в продаже, или изготавливаться на заказ. Обычно для разных радиофармацевтических

лекарственных препаратов применяют один и тот же автоматизированный модуль.

В процессе синтеза автоматизированный модуль контролирует параметры процесса вплоть до получения раствора радиофармацевтического лекарственного препарата. Контейнеры и система очистки, используемые с автоматизированным модулем, могут быть одноразовыми («радиофармацевтическая кассета») или использоваться в многочисленных циклах получения лекарственного препарата.

При использовании последовательных циклов получения учитывают риск перекрестного загрязнения. Для предотвращения перекрестного загрязнения принимают соответствующие меры с использованием предназначенных для этого компонентов или оборудования или путем оценки эффективности процедуры очистки.

Контейнеры и системы очистки (например, колонка системы препаративной жидкостной хроматографии) считают частью синтезатора.

Электронные компоненты синтезатора должны быть устойчивы к высоким уровням излучения.

Компоненты автоматизированного модуля, непосредственно соприкасающиеся с исходными материалами, растворителями и (или) радиофармацевтическим лекарственным препаратом, должны быть химически инертными. Особое внимание следует уделять компонентам, находящимся в контакте с исходными материалами и (или) радиофармацевтическим лекарственным препаратом, которые способны под воздействием излучения подвергаться деградации и со временем выделять примеси.

Автоматизированные модули могут также контролировать получение лекарственной формы и дозирование радиофармацевтического лекарственного препарата, как правило, с использованием устройств для измерения объема или массы и детекторов радиоактивности для отмеривания точных количеств лекарственного препарата. Для дозирования используют одноразовые системы трубок. Измерительная система должна быть откалибрована.

Для автоматизированного модуля синтеза и (или) дозирования требуется 2 уровня квалификации (валидации). Сам автоматизированный модуль проходит квалификацию у поставщика и (или) пользователя. После

такой квалификации осуществляется валидация процесса изготовления и дозирования.

Процесс синтеза на синтезаторе обычно управляется программным обеспечением и валидируется. Пользователь автоматизированной системы должен иметь перечень последовательных стадий синтеза и историю внесенных в них изменений. Программное обеспечение должно находиться под контролем доступа, и любые изменения в нем должны контролироваться и документально оформляться.

Случаи «ручного» вмешательства или корректировки параметров (например, «ручное» управление клапанами) документально оформляют и исследуют как отклонение процесса, если оно выходит за пределы допустимых диапазонов. Версию программного обеспечения, используемую для получения серии радиофармацевтического лекарственного препарата, записывают как параметр серии. При внесении изменений в программное обеспечение, прежнюю версию программного обеспечения архивируют на тот же период, что и документацию для серий, полученных с данной версией.

Автоматизированные системы могут включать в себя применение радиофармацевтических кассет и других одноразовых устройств. Кассеты используются с набором исходных материалов (таких как прекурсоры, растворители, катализаторы и др.), которые могут содержаться в кассете (предварительно заполненная кассета) или предоставляться отдельно (пустая кассета).

Кассеты могут производиться в готовом виде или собираться собственными силами. В обоих случаях должны соблюдаться требования сопроводительной документации, предназначенной для пользователей.

Все материалы в системе, контактирующие с реактивами или лекарственным препаратом, должны обладать соответствующей стабильностью при хранении и использовании. Совместимость материалов (например, полимерных материалов) с химическим процессом должна быть оценена, а ее результаты – документально оформлены. Стекло, используемое для изготовления компонентов системы, должно быть по крайней мере типа I (см. общую фармакопейную статью *Номер. Упаковка для фармацевтического применения из стекла*).

Перед применением радиофармацевтического лекарственного препарата, полученного с помощью кассет, процесс валидируют для подтверждения того, что комбинация кассеты и автоматизированной системы

позволяет постоянно получать радиофармацевтический лекарственный препарат требуемого качества.

Качество используемых химических реактивов должно соответствовать требованиям, указанным в разделе 4.2 данной общей фармакопейной статьи.

Кассета должна быть способна синтезировать радиофармацевтический лекарственный препарат в соответствии с утвержденной спецификацией в течение всего срока годности кассеты.

Для поддержания низкого содержания бактериальных эндотоксинов и достижения стерильности радиофармацевтического лекарственного препарата, полученного с использованием кассеты, кассета должна иметь низкую исходную «бионагрузку».

Пригодность процесса для получения радиофармацевтического лекарственного препарата должна быть обеспечена, а его качество подтверждено соответствующими аналитическими испытаниями.

Пользователь автоматизированной системы должен иметь необходимую информацию о химических реактивах и реакционных процессах, применяемых в системе, чтобы оценить возможные отклонения, которые могут возникнуть в процессе получения радиофармацевтических лекарственных препаратов. Неоптимальное протекание реакции или сбой в системе могут привести к снижению выхода готовой продукции и (или) появлению дополнительных примесей. Предоставляемая информация о возможных сбоях в системе должна быть достаточна для установления соответствующих показателей качества получаемого лекарственного препарата.

4.5. ОЧИСТКА

Часто, особенно при проведении органических химических реакций, требуется выделение продукта реакции. Поскольку стадия очистки обеспечивает качество радиофармацевтического лекарственного препарата, эффективность разделения должна быть тщательно оценена с точки зрения радиохимической, радионуклидной и химической чистоты. Особое внимание уделяют остаточным органическим растворителям (см. общую фармакопейную статью 2.3.2.0. *Остаточные органические растворители*). Все процедуры очистки должны быть валидированы.

При использовании хроматографических сред существует риск микробного загрязнения, особенно в случае многократного использования колонок для жидкостной хроматографии. Оценка риска должна быть сосредоточена на процедурах очистки и условиях хранения хроматографических сред. Их «бионагрузку» и содержание бактериальных эндотоксинов поддерживают ниже приемлемых пределов, чтобы обеспечить стерилизацию лекарственных препаратов для парентеральных применения.

Процесс радиомечения биологических материалов, например, клеток крови, разрабатывают таким образом, чтобы стадия очистки, обычно центрифугирование, обеспечивала воспроизводимое качество продукта.

4.6. ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

После очистки получают лекарственную форму радиомеченого соединения, подходящую для введения пациентам.

Источники получения и качество вспомогательных веществ и добавок должны быть документально отражены.

При использовании набора исходных материалов собственного изготовления рекомендуется использовать компоненты без микробного загрязнения (или с допустимо низким уровнем) независимо от того, будет ли лекарственный препарат подвергнут финишной стерилизации или стерилизующей фильтрации.

В случае получения различных типов радиофармацевтических лекарственных препаратов из наборов для предотвращения перекрестного загрязнения одновременно используют отдельные флаконы с разбавителем.

Большинство радиофармацевтических лекарственных препаратов предназначено для парентерального введения. В связи с этим при разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов и наборов исходных материалов собственного изготовления особое внимание уделяют определению рН, осмолярности, вязкости, ионной силе и растворимости.

4.7. ДОЗИРОВАНИЕ (НАПОЛНЕНИЕ)

Дозирование представляет собой процесс розлива раствора лекарственного препарата с получением дозированной формы

лекарственного препарата, предназначенного для отпуска перед его применением (см. раздел 4.12 данной общей фармакопейной статьи). Процесс сводится к изготовлению серии, состоящей из одного или нескольких флаконов или шприцев с готовым к применению лекарственным препаратом. Для сведения «бионагрузки» до минимального уровня компоненты, необходимые в процессе дозирования, используют стерильными. Если это невозможно, компоненты стерилизуют по валидированной процедуре. Если компоненты используют повторно, отсутствие перекрестного загрязнения при переходе от одного продукта к другому обеспечивают с помощью валидированной процедуры очистки.

4.8. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Радиофармацевтические лекарственные препараты для парентерального применения должны быть стерильными. Наиболее высокий уровень обеспечения стерильности лекарственного препарата достигается с помощью финишной стерилизации. В большинстве случаев могут выполняться только стадии стерилизующей фильтрации, но в некоторых других случаях стерилизация представляется невозможной (например, при радиомечении аутологических клеток). Такие радиофармацевтические лекарственные препараты следует рассматривать как асептически изготавливаемые лекарственные препараты. Применяемые методы стерилизации описаны в общей фармакопейной статье *Номер. Методы получения стерильных продуктов*.

Асептические операции осуществляют в производственной среде класса А (производственной (рабочей) зоне класса А). Класс окружающей производственной среды будет зависеть от используемой системы герметизации, риска загрязнения лекарственного препарата, его срока годности и количества единиц продукции, полученного в течение одного цикла изготовления. В отношении чистоты воздуха обычно приемлемыми являются окружающая производственная среда класса С для открытых производственных (рабочих) зон или окружающая производственная среда класса D для изоляторов.

Сложность операций и срок годности лекарственного препарата определяют меры, которые необходимо предпринять для обеспечения стерильности продукции, например:

- для простых операций в закрытой системе, требующей небольшого вмешательства (например, изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов из наборов и генераторов), соответствующий контроль окружающей производственной среды, непосредственно прилегающей к производственной (рабочей) зоне может обеспечить соответствующий уровень чистоты воздуха, когда применяются дополнительные меры (например, контроль целостности костюма (перчаток) оператора); в этом отношении решающее значение имеет оценка риска;
- для сложных операций в открытой системе (например, изготовление в открытом флаконе или наполнение флакона после стерилизующей фильтрации, асептическое изготовление, радиомечение аутологичных клеток) могут потребоваться дополнительные меры в окружающей производственной среде, непосредственно прилегающей к производственной (рабочей) зоне для обеспечения стерильности лекарственного препарата.

Процедуры закрытого наполнения применяются по возможности в качестве альтернативы заполнению открытого флакона, особенно для очень малых серий или в случае лекарственных препаратов для отдельных пациентов. Дозирующий набор (стерилизующий фильтр, иглы, пробирки и флаконы), применяемый в закрытых асептических операциях наполнения, должен быть стерильным, что может быть достигнуто стерилизацией дозирующего набора или использованием стерильных компонентов. Такие стерильные компоненты собирают и соединяют в зоне с подаваемым воздухом класса А, расположенной в зоне с чистотой воздуха, соответствующей классу С. Процесс закрытого асептического наполнения может выполняться в зоне, чистота воздуха которой соответствует как минимум классу С.

Мониторинг количества частиц и микробного загрязнения воздуха в критических зонах класса А и окружающей среды должен проводиться на регулярной основе. При использовании стерилизующей фильтрации перед введением лекарственного препарата пациенту фильтр проверяют на целостность. Испытание целостности фильтра для каждого типа лекарственного препарата, например, методом «точки пузырька», должно быть валидировано.

Для лекарственных препаратов, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 10 мин, испытание на целостность фильтра перед отпуском лекарственного препарата не проводится.

Если введение лекарственного препарата выполняется непосредственно от оборудования пациенту, используемый фильтр должен быть пригоден для непосредственного применения у человека.

Совместимость мембраны и корпуса фильтра с раствором лекарственного препарата проверяют экспериментально с использованием спецификаций поставщика фильтра. В некоторых случаях невозможно найти сертифицированные фильтры, приемлемые для определенных лекарственных препаратов (например, для гидрофобных радиофармацевтических лекарственных препаратов). В этих случаях необходимо проводить испытания фильтров на содержание бактериальных эндотоксинов, эффективность и выход продукта.

4.9. АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Все аналитические системы должны быть квалифицированы, а методики валидированы. По возможности, контроль качества не должен проводиться лицами, осуществляющими изготовление радиофармацевтического лекарственного препарата.

4.9.1. Исходные материалы

Исходные материалы, используемые для изготовления, должны соответствовать требованиям и положениям общей фармакопейной статьи *Номер. Субстанции для фармацевтического применения* и частным фармакопейным статьям (при наличии).

Для исходных материалов, не входящих в состав радиофармацевтических лекарственных препаратов (например, реактивы, удаленные очисткой, катализаторы, растворители, картриджи), соответствие спецификациям проверяют путем оценки сертификата анализа, предоставленного их производителем, и дополняют, при необходимости, специфическими испытаниями. Если испытание невозможно с технической точки зрения, например, при использовании доступных в продаже предварительно заполненных кассет, испытанием можно пренебречь при условии, если это подкрепляется оценкой риска. Спецификации исходных материалов должны быть адаптированы к уровню химической и

микробиологической чистоты, который необходим для обеспечения качества целевого продукта радиосинтеза. Подлинность вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы, проверяют подходящим аналитическим методом. Спецификации вспомогательных веществ должны быть адаптированы к уровню чистоты, который требуется для обеспечения качества компонента лекарственного препарата для парентерального применения, особенно в отношении «бионагрузки» и содержания бактериальных эндотоксинов.

В случае некоторых радионуклидов систематическая аналитическая оценка их качества невозможна перед использованием в процессе радиосинтеза. Их пригодность для предполагаемой цели должна устанавливаться каждый раз при использовании новой серии материала мишени или модификации процесса изготовления радионуклидов.

Для химических прекурсоров должны выполняться следующие требования:

- подлинность подтверждают подходящим аналитическим методом;
- пригодность для радиосинтеза проверяют путем проведения полного радиосинтеза с подтверждением соответствия готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата требованиям всех его спецификаций (испытательный синтез);
- соответствие спецификациям проверяют путем оценки сертификата анализа, предоставленного производителем, и дополняют, при необходимости, специфическими испытаниями.

4.9.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты

Изготовленные радиофармацевтические лекарственные препараты должны соответствовать требованиям и положениям общей фармакопейной статьи *Номер. Радиофармацевтические лекарственные препараты* и частных фармакопейных статей (при наличии). Кроме того, к ним также должны применяться другие общие фармакопейные статьи, особенно *Номер. Лекарственные препараты, Номер. Методы получения стерильных продуктов, 2.3.2.0. Остаточные органические растворители*.

При отсутствии частной фармакопейной статьи или утвержденной общей характеристики лекарственного препарата должны быть разработаны спецификации и соответствующие методы испытаний для каждого радиофармацевтического лекарственного препарата. В таблице Номер ОФС.- 1 представлены примеры испытаний (или показателей качества) и

соответствующих методов их проведения. Подробные сведения об измерении радиоактивности (активности) при проведении испытаний приводятся в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*. Для каждого планируемого испытания указывают, должен ли быть получен результат перед отпуском для применения радиофармацевтического лекарственного препарата. Если испытание отложено на момент после отпуска, это должно быть подтверждено, а максимальный период отсрочки испытания четко установлен.

Таблица Номер ОФС.-1. Примеры испытаний и методов их проведения для отпуска изготовленных радиофармацевтических лекарственных препаратов

Испытание (показатель качества)	Метод проведения испытания
Свойства Описание	Визуальная оценка
Подлинность радионуклида	Определение периода полураспада, альфа-спектрометрия, бета-спектрометрия, гамма-спектрометрия
Радиохимическая подлинность	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Радиохимическая чистота	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Химическая чистота	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Радионуклидная чистота	Определение периода полураспада, гамма-спектрометрия, альфа-спектрометрия, бета-спектрометрия
Остаточные органические растворители	Газовая хроматография
Фармацевтические или физиологические показатели: рН, осмоляльность и др.	Потенциометрия, осмометрия и др.
Стерильность Бактериальные эндотоксины	Микробиологические методы
Радиоактивность (активность) или радиоактивная (активная) концентрация	Ионизационная камера

Удельная радиоактивность (активность)	Жидкостная хроматография, ионизационная камера
Энантиомерная чистота	Хиральная хроматография

4.10. УПАКОВКА

Материал первичной упаковки должен быть совместим с радиофармацевтическим лекарственным препаратом.

4.11. МАРКИРОВКА

Если радиофармацевтический лекарственный препарат изготавливают и применяют на одном и том же участке, маркировка первичной упаковки должна указывать на присутствие лекарственного препарата и обеспечивать его прослеживаемость. Маркировку таких радиофармацевтических лекарственных препаратов осуществляют в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Союза.

На этикетке радиофармацевтического лекарственного препарата обычно указывают:

- наименование лекарственного препарата (активной фармацевтической субстанции) и (или) его (ее) характеристики;
- точные данные по изготовлению (номер серии или дата изготовления);
- если применимо, порядковый номер дозированной единицы лекарственного препарата (если получено несколько дозированных единиц);
- международный символ радиоактивности (трилистник).

Если применимо, маркировка защитного контейнера должна содержать данные пациента (идентификационный номер или фамилию и инициалы).

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов в жидких и газообразных лекарственных формах маркировка защитного контейнера должна включать общую радиоактивность (активность) в расчете на контейнер или радиоактивную (активную) концентрацию на миллилитр,

указанные на дату и время измерения, а также объем жидкого лекарственного препарата в контейнере.

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах (например, капсулы) указывают общую радиоактивность (активность) на дату и, при необходимости, время измерения.

В определенных случаях допускается изменение маркировки, если ввиду чрезвычайно короткого периода полураспада (менее 10 мин) лекарственный препарат применяется до получения всей информации по оценке его качества.

Кроме того, на этикетке защитного контейнера или наружной упаковке указывают:

- если применимо, наименование всех вспомогательных веществ, входящих в состав радиофармацевтического лекарственного препарата;
- путь введения;
- срок годности или дату истечения срока годности;
- если применимо, особые условия хранения.

4.12. ОТПУСК

Решение об отпуске готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата зависит от соответствия результатов аналитических испытаний требованиям спецификаций и от технологических данных, относящихся к изготовлению, особенно контролю в процессе изготовления и мониторингу (например, частицы, микроорганизмы, параметры окружающей среды). Однако, учитывая короткоживущую природу радиофармацевтических лекарственных препаратов, результаты не всех испытаний могут быть получены на время отпуска лекарственного препарата к применению. Перечень аналитических испытаний, которые должны быть выполнены до отпуска лекарственного препарата к применению, составляют в соответствии с разделом 4.9.2 данной общей фармакопейной статьи. Отпуск лекарственного препарата к применению осуществляют в соответствии с документированной процедурой с указанием всех необходимых данных (изготовление, контроль качества, оценка отклонений и др.). Такая процедура основана на оценке риска. Ретроспективное исследование результатов аналитических испытаний

допускается в тех случаях, когда ввиду технических возможностей они не могут быть получены до применения радиофармацевтического лекарственного препарата, и должно быть основано на оценке риска. Рассмотрение результатов и разрешение на отпуск лекарственного препарата до применения осуществляет ответственное лицо в письменной форме в документации серии.

Должна быть разработана документированная процедура, описывающая действия, обязательные для выполнения в случае получения неудовлетворительных результатов испытаний после отпуска радиофармацевтического лекарственного препарата (отзыв или предоставление информации пользователям лекарственного препарата в зависимости от времени обнаружения).

Заключительное рассмотрение результатов и разрешение на отпуск лекарственного препарата осуществляет ответственное лицо в письменной форме в документации серии.

4.13. АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

При изготовлении радиофармацевтического лекарственного препарата в медицинской организации его архивные образцы хранят в течение 1 мес с момента завершения всех испытаний или 1 мес после изготовления, в зависимости от того, какой срок больше. При изготовлении одного флакона радиофармацевтического лекарственного препарата получение архивных образцов является невозможным, что требует тщательного учета при оценке риска. По возможности, аналогичный подход применяют к химическим прекурсорам и исходным материалам. Архивные образцы не требуются для лекарственных препаратов, изготовленных из радиомеченых клеток крови.

4.14. ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОМЕЧЕННЫХ КЛЕТОК КРОВИ

При операциях с клетками и радиомечении необходимо поддерживать как жизнеспособность, так и стерильность клеток. При этом защита оператора должна иметь первостепенное значение, а биологического и радиационного воздействия на оператора следует избегать.

4.14.1. Сбор клеток крови и клеточных компонентов для радиомечения и повторного введения донору или пациенту

Сбор клеток крови и клеточных компонентов осуществляют таким образом, чтобы сохранить их функцию, например, применяя иглу с широким отверстием, используя шприц, предварительно покрытый соответствующим антикоагулянтом, избегая чрезмерного центрифугирования. Для предотвращения перепутывания на этикетках контейнеров подходящим способом приводят информацию о пациентах. Требования к качеству для всех веществ, используемых при выделении клеток, указываются в соответствующих частных фармакопейных статьях (при наличии). Независимо от наличия или отсутствия частной фармакопейной статьи применяют общую фармакопейную статью *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*. При использовании гетерологичных клеток могут понадобиться дополнительные меры предосторожности, что предусмотрено соответствующими правилами.

Для выделения клеточных компонентов крови необходима центрифуга, конструкция которой должна обеспечивать локализацию образцов в случае разливов и (или) поломок (с закрытыми емкостями). Оборудование, используемое для радиомечения клеток, применяют только для одной процедуры (одного пациента) за один раз, при этом предпочтительным выбором является одноразовая посуда. Обработка образцов от разных пациентов должна разделяться соответствующими интервалами времени и включать процесс очистки и дезинфекции посуды и оборудования, который обеспечивает уничтожение передаваемых через кровь патогенов и вирусов.

4.14.2. Радиомечение клеток

Для предотвращения перекрестного загрязнения, перекрестного инфицирования или перепутывания образцов крови и их микробного загрязнения принимают соответствующие меры предосторожности. Условия радиомечения не должны нарушать целостность и (или) жизнеспособность клеток. Вследствие невозможности проведения финишной стерилизации радиомечение клеток рассматривают как асептический процесс (см. раздел 4.8 данной общей фармакопейной статьи).

4.14.3. Контроль качества

Для проверки пригодности радиомеченых клеток до их отпуска и повторного введения проводят идентификацию, расчет выхода процесса радиомечения и испытание на отсутствие агрегации или слипания клеток. Испытание жизнеспособности и целостности клеток должно выполняться через регулярные интервалы времени.

Валидация процесса получения радиомеченых клеток крови включает проверку жизнеспособности, морфологии или функции клеток в зависимости от типа клеток. Любые изменения в процедуре получения радиомеченых клеток должны быть валидированы.