



# Производство АФС для РФП

Е.В. Зелинская



III ВСЕРОССИЙСКАЯ  
GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ

- Есть ли АФС в РФП?
- Что является АФС для РФП?
- Требования к АФС для производителей РФП?
- Требования к АФС для изготовителей РФП?



## Приложение N 3

### 916 (77) Правил надлежащей производственной практики

Областью применения Приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов и ПЭТ-центров по **производству**:

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

## Приложение N 3

# 916 (77) правил надлежащей производственной практики

Вид производства	Настоящие Правила не распространяются <*>	Необходимо выполнять требования глава III - <b>IV</b> настоящих Правил ( <b>Основные требования к АФС</b> )			
РФП, РФП для ПЭТ	Продукция реакторов и циклотронов	<b>Химический синтез</b>	Стадии очистки	Обработка, приготовление дозирован.	Асептическое производство или финишная стерилизация
Радионуклидные генераторы	Продукция реакторов и циклотронов	Технологический процесс (сборка колонки, генератора, зарядка генератора)			

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

## Приложение N 3

### 916 (77) Правил надлежащей производственной практики

- Производитель РФП должен иметь описание технологического процесса производства **фармацевтической субстанции**, готового лекарственного средства (ГЛС) и указать, какие требования настоящих Правил (глава III или [глава IV](#)) распространяются на различные технологические операции.



# The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to GMP

- Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step **of active substance manufacture**.
- The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the **active substance** and the final medicinal product and which GMP (part I or **II**) applies for the specific process/manufacturing steps.

## Strategies for clinical implementation and quality management of Pet tracers International atomic energy agency Vienna, 2009 IAEA

- **Active pharmaceutical ingredients (API)** is purified substances used in the **preparation of PET** tracers intended for administration to humans. They should conform to API guidelines. Regular quality reviews of API should be conducted with the objective of verifying their consistency.
- The acceptance of the pharmaceutical precursor (**main component, the API**) should be documented, and it should be ensured that the acceptance criteria are followed rigorously.



# Radiopharmaceuticals

## Quality, Safety and GMP Requirements

Current Regulatory Developments and Practical Experiences



**Dr Franz Schönfeld**  
**Regional GMP Inspectorate, Germany**

Since 2007 he works for the centralised inspectorate for medicinal products of the government of upper Bavaria. He is head of the experts working group 7 for API's and deputy head of the Radiopharmaceutical expert working group at ZLG.

- Speakers**
- 
**Dr Joël Aerts**  
*University of Paris, France*
  - 
**Dr Istvan Boros**  
*University of Cambridge, Wolfson Brain Imaging Centre, UK*
  - 
**Martin Bradney**  
*Proceutical Ltd., United Kingdom*
  - 
**Robert Hebel**  
*PPH GmbH, Germany*
  - 
**Prof Amir Jalilian**  
*International Atomic Energy Agency, Austria*
  - 
**Mohsen Kamalidehghan**  
*Pars Isotope, Iran*
  - 
**Dr Petra Kolenc-Peittl**  
*University Medical Centre Ljubljana, Slovenia*
  - 
**Dr Jacek Kozirowski**  
*Linköping University Hospital, Sweden*
  - 
**Dr Oliver Neels**  
*German Cancer Research Center*
  - 
**Dr Gerald Reischl**  
*University Tübingen, Germany*
  - 
**Dr Franz Schönfeld**  
*German GMP Inspectorate Upper Franconia*
  - 
**Mona Yrvehed**  
*Linköping University Hospital, Sweden*



21-22 February 2017, Vienna

**HIGHLIGHTS**

- Regulatory Developments and I
- IAEA Global Quality Initiatives
- Production considering GMP A
- Qualification of
  - Rooms
  - Hot Cells and Equipment
- LIMS
- Radiation Protection
- Bacterial Endotoxin Testing
- Risk Assessment/Deviation Man
- Case Study: New Pharmaceutic

Hello Elena,

There is a table in Annexure 3 to EU GMP-Guidelines ([https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)) that clearly states when GMP-requirements have to applied.

Every step that takes place outside of the Reactor, Cyclotron or Radionuclide Generator is considered to be at least API manufacturing. It starts with the chemical synthesis either in modules or by kits for which EU GMP-Guidelines – Part II (Basic requirements for active substances used as starting materials) are applicable. At least the final step (filling and/or final sterilization) is considered to be drug manufacturing and EU GMP-Guidelines – Part I (Basic Requirements for Medicinal Products) have to be applied. Everything that is in between can be either considered to be API or drug manufacturing.

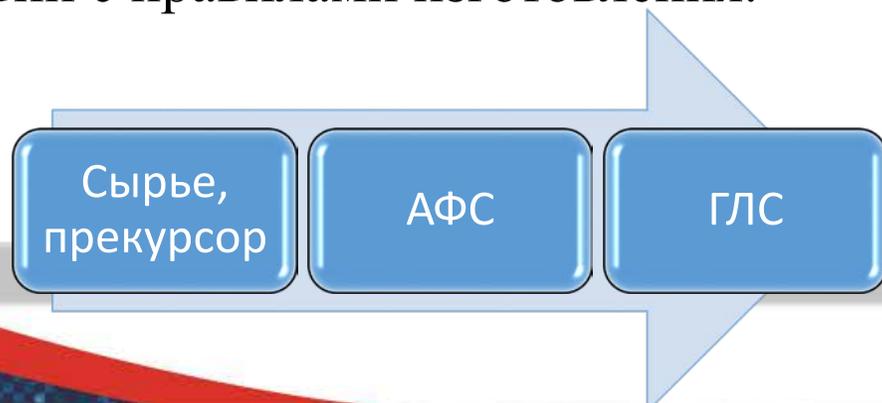
**This has to be discussed with the local competent authority if it is not already covered in the CTD of a marketing authorization.**

Best regards  
 Franz

- АФС нужно вносить в реестр, если она идет на **реализацию** ( 61-ФЗ РФ).
- В соответствии с 61-ФЗ РФ при **изготовлении ЛП используются АФС, включенные в государственный реестр ЛС**. Та же информация содержится в Приказе Министерства Здравоохранения РФ от 26 октября 2015 года №751н *«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения»*.
- **Отсутствует термин изготовление АФС.**
- **Медицинские организации не наделены полномочиями производить фармацевтические субстанции.**
- При регистрации одного и того же наименования РФП, в графе фармацевтическая субстанция у одних производителей указывается АФС, а у других поставлен прочерк. Таким образом складывается ситуация, что часть производителей РФП используют термин фармацевтическая субстанция, а часть считают данный термин неприемлемым для РФП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- В соответствии с НД процесс производства РФЛП как и другие ГЛС имеют 3 стадии.
- Процесс АФС + ГЛС часто непрерывный.
- Минимальные различия между АФС и ГЛС по СП.
- Отсутствует единое понимание, что является АФС РФП. Многие производители считают неприемлемым данный термин для РФП.
- При регистрации ГЛС одновременно указывать АФС при едином процессе. Вносить отдельно в реестр для реализации при **изготовлении** на другой площадке.
- При **разработке** РФП проверить показатели отдельно АФС, чтобы убрать риски для ГЛС, но для рутинного процесса оставить критические точки, например, объёмную активность.
- Соответственно для производителей РФП ничего особенно не меняется, но РФП производятся по общим законам фарминдустрии. Не нужно проводить контроль (полный контроль) АФС при непрерывном процессе, однако необходимо определить что является АФС для Вашего продукта.
- Возможно разработать список препаратов с очень коротким периодом полураспада, например, несколько минут. Для которых не будет выделяться стадия АФС, они не будут подлежать регистрации и разрешены для изготовления в медицинских организациях в соответствии с правилами изготовления.





# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Е.В. Зелинская  
GMP-эксперт ИВА

