

团体标准 编制说明

标准名称：多功能放射性药物自动化合成模块

主编单位：中国人民解放军总医院核医学科

北京肿瘤医院核医学科

参编单位：原子高科股份有限公司

东诚安迪科医药有限公司

北京派特生物技术有限公司

《多功能放射性药物自动化合成模块》征求意见稿编制说明

一、任务来源及计划要求

2019年12月25日中国同位素与辐射行业协会下达2019年第二批团体标准立项计划,《多功能放射性药物自动化合成模块》正式立项,立项编号为:CIRA-STD1910。

注:编制过程中,根据编制组讨论和专家征求意见,最终将标准名称确定为:《多功能放射性药物自动化合成》。

二、编制情况

1、编制原则

本标准依据《放射性药品管理办法》(2017年国务院令第676号修订)和《医疗机构正电子类放射性药品制备管理规定》(国食药监安【2006】4号);通用电器和压力、温度和流量计按照GB 4793.1-2007 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分:通用要求;GB/T10066.1-2019 电热和电磁处理装置的试验方法 第1部分:通用部分;GBT28474.1-2012 工业过程测量和控制系统用压力/差压变送器 第1部分:通用技术条件;GB/T 32201-2015 气体流量计等标准。

在确定本标准主要质量控制要求时,考虑不同型号的多功能模块,考虑了标准在技术上的先进性和合理性。

考虑以下原则:

1) 本标准规范多功能放射性药物自动化合成模块的验收和客户运行中安全可靠为最终目标;

2) 本标准作为放射性药物制备的工具,因此除设备安全因素外,更多考虑对最终产品:放射性药物质量的影响;

3) 本标准涉及制备放射性药物质量的关键因素,要考虑到放射性药物在制备过程中的多种因素(运行记录的可溯性、核素数量、冷却剂和润滑剂、参数的修改与保存等)对药物质量的影响;

4) 本标准涉及放射性的操作及药物的合成,对设备的放置环境分别作了要求;

5) 为保证多功能放射性药物自动化合成模块运行的稳定性,定期验证

本标准充分考虑到多种型号的多功能合成模块的不同特点，只对多功能模块必须的质量控制进行要求，不针对某一种放射性药物的合成工艺及药物的质量作限制、更不对某一特定厂家产品进行限制。

2. 编制组成员

张锦明，中国人民解放军总医院核医学科

杨 志 北京肿瘤医院核医学科

邵武国 原子高科股份有限公司

罗志刚 东诚安迪科医药有限公司

朱 华 北京肿瘤医院核医学科

胡小平 北京派特生物技术有限公司

张晓军 中国人民解放军总医院核医学科

3. 工作分工

张锦明，标准起草主编单位，负责起草和修改

杨 志，标准起草主编单位，负责起草和修改

邵武国，原子高科股份有限公司，负责国产多功能放射性药物自动化合成模块的质量与检测内容

罗志刚，东诚安迪科医药有限公司，负责进口多功能放射性药物自动化合成模块的质量与检测内容

胡小平，北京派特生物技术有限公司，负责进口多功能放射性药物自动化合成模块的质量与检测内容，负责压力和电器等标准

朱 华，北京肿瘤医院核医学科，秘书

张晓军，中国人民解放军总医院核医学，秘书

4. 标准初稿形成

初稿依据由中国医疗装备学会核医学装备与技术专业委员会起草的〈¹⁸F-FDG 合成模块质量规范〉为蓝本，起草了〈多功能放射性药物自动化合成模块〉，草稿共分为 6 个部分，分别为：

(1)范围

(2) 规范性引用文件

(3) 定义和术语

(4) 系统组成

(5) 质量控制

(6) 运行管理

5. 工作组讨论稿形成

草稿于 2020 年 5 月递交到工作小组，由于疫情影响，无法展开现场讨论，进行了通讯修改，意见如下：

(1) 建议把评估的内容和参数用术语加以解释，并增加检测方法

(2) 名词解释中“仅用于医疗机构的临床与科学研究”，认为临床和科学不属于同等并列关系，建议修改为临床与基础研究

(3) 多功能放射性药物自动化合成模块结构结成，建议修改为“构成”

(4) 对以上程序应按规定间隔一定时间后校验。认为：国家药典规定计算机软件每年至少验证一次，是否可以将时间间隔明确为 1 年或至少每年 1 次？另外，是否将“校验”改为国家药典的“验证”？

(5) “应有手动、半自动或是全自动模式，程序采取三级管理”改为“可有手动、半自动或是全自动模式，程序采取分级管理”？因为合成程序不设定“半自动”和“手动”模式并不影响药物生产，且药物常规生产应在“全自动”条件下完成。

“最终产品需重新检查”是否可以明确为“自检连续 3 批次”？这样可以避免小的参数改动，药品需要重新报中检院检验，甚至重新报药监局备案。

(6) 只有管理员才能对以上参数进行调整。认为：是否需要明确“管理员”的条件？具有什么资质的人员可以成为“管理员”

(7) 待放射性衰变后再排放或收集处理，修改为“参照环保相关要求处理”。

化学纯度（含有机溶剂残留），认为：由于最终的放射性药物化学含量极低，且衰变后会变为其他物质，如 FDG 衰变后会成为普通的葡萄糖，可以不设定最终药物的化学纯度。目前 FDG 也没有设定化学纯度，保留有机溶剂残留即可）；比活度（是否可以删除“比活度”？因为对于特异性结合为诊疗基础的放射性药物，

特别是部分脑神经显像剂确实需要规定比活度。但对于代谢型药物、血流灌注类药物没有必要设定比活度指标。

在以上讨论的基础上，于 2020 年 5 月形成了初步的讨论稿。

5.1 启动工作会议暨初稿讨论会纪要

工作组于 2020 年 9 月 21 日在北京召开了《多功能放射性药物自动化合成模块》团体标准起草工作会议暨初稿研讨现场会，参会单位与代表有：

张锦明 中国人民解放军总医院核医学科

邵武国 原子高科股份有限公司

罗志刚 东诚安迪科医药有限公司

朱 华 北京肿瘤医院核医学科

胡小平 北京派特生物技术有限公司

会议内容：介绍参会代表和会议议程，中国同位素与辐射行业协会介绍团体标准、拟定规范及项目相关要求，主编单位介绍本标准的背景及编制组成员。

主编单位介绍本标准初稿

会议与会代表一致认可主编单位提出的标准草案，对标准修改意见如下：

(1) 标准的英文名称 用 Specification 替代 standardization；将 synthesis module 替换成 synthesizer

最后为：Quality Specification of automatic synthesizer for multiple radiopharmaceuticals

(2) 规范性引用文件中，增加了《医疗机构正电子类放射性药品制备管理规定》（国食药监安【2006】4号）

(3) “放射性核素”、“放射性药物”、“放射化学纯度”和的名词解释用百度上的解释；删除国标上有的“放射性核素”、“比活度”和“C 级环境”；修改了放射性药物自动化合成模块的解释，并增加了英文

(4) 4.1 自动化合成模块核素种类：为确保最终产品放射性药物的核素纯度，删除了“同一模块上操作一种核素”，改成“不同核素的放射性药物应在不同的自动化合成模块中合成，防止混淆”。

(5) 4.1 低压及高压电子元器件的安全要求应符合 GB，由胡小平负责查相关标准，加到下一版本中。

(6) 将自动化模块质量控制内容改成 4.2.1 质量控制要求

(7) 技术性能评价改成 4.2.2 技术性能评价方法

(8) 自动化合成模块关键参数管理内容 删除了转移液体

(9) 合成过程中参数管理：对气流、加热温度和放射性，改成“放射性强度”等在合成过程中的监测和记录；程序应该即时记录，增加“记录参数”，不能随意修改和删除。

(10) 在 5 部分，删除了“放射性药物自动化合成模块由于操作的对象含有对人体有害的射线“，以防止误解

(11) “合成最终产物为药物，用于临床或科研，因此放射性药物自动化合成模块的放置应在 C 级环境操作箱”。改成“放射性药物自动化合成模块的放置应在 C 级环境操作箱”。

(12) 将“为确保最终产品放射性药物的放射化学纯度，同一模块上合成不同药物时，使用间隔应保证一定的时间；如果确需连续合成，需有相互隔离的措施，确保相互不污染”，改成“同一模块上合成不同药物时，使用间隔应保证一定的时间，以确保辐射安全；如果确需连续合成，需有相互隔离的措施，确保相互不污染。”

(13) 因不同模块合成药物种类太多，且涉及药物的质量标准，无法统一，将原来的“放射性药物自动化合成模块的方法标准及最终产品质量标准”一部全部删除。

(14) 6 部分“自动化合成模块的质量评估标准”，删除了重复引用的依据“根据《放射性药品管理办法》，2010 的放射性药品附录，”

(15) 因液体体积偏小（0.5-2mL），因此将“液体转移的偏差±5%以内”删除

(16) 删除了不可评估的“放射性药物的研制内容，及是否符合工艺路线”；无需评估的“放射性核素使用数量不超过一种”和“放射性药物的连续合成是否符合要求”；

(17) 将“产品应有明确的警示标志，附完整的中文操作说明”，修改成“产品应有明确的警示标志或者中文警示说明”；

会议讨论初稿（见征求意见稿），并形成修改意见会议，确定分工和进度安排

专利披露情况：无

工作组于 2021 年 3 月 22 日在北京召开了《多功能放射性药物自动化合成模块》团体标准征求意见稿研讨现场会，参会单位与代表有：

张锦明 中国人民解放军总医院核医学科

罗志刚 东诚安迪科医药有限公司

朱 华 北京肿瘤医院核医学科

胡小平 北京派特生物技术有限公司

会议内容：中国同位素与辐射行业协会代表介绍参会代表和会议议程，直接修改标准。

修改内容如下：

- 1、考虑立题标题为：多功能放射性药物自动化合成模块，去掉质量规范；
- 2、范围 将原来的“模块质量检测范围及技术性能评价指标”改成：“系统构成、质量控制及运行管理等要求”。将适用范围“技术和质量评定规范”改成“生产和使用”；
- 3、规范性引用文件 将国标提到前面；
- 4、术语和定义 去掉名词解释 放射性核素；简化了多功能放射性药物自动化合成模块；
- 5、将“自动化合成模块质量检测及技术性能评价内容”中的“多功能放射性药物自动化合成模块构成”单独立为一节，便于质量检测时的对应；同时，将其内容调整到质量的控制部分；
- 6、将质量控制部分分成要求和内容，便于操作 从质量控制内容分成：程序、硬件、运行参数、运行记录、标识等；从质量控制方法与内容相对应，分别作了具体要求；

7、对“合成模块放置与运行应具备基本的环境”改成运行管理

合成模块的放置与操作射线的安全防护方面；对环境的废气处理方面；和药物 GMP 要求；核素纯度和药物纯度等方面；及润滑剂、冷却剂对药物造成污染等作了具体要求。

三、主要技术内容的说明

1. 技术参数与指标的确定依据

本标准的内容主要由 5, 6 二节结成，因此对本标准制定的内容作逐一说明，为更好对照，将引用的依据与章节内容作对照，见表

表 引用依据列表

章	节	引用
5	2a	国食药监安〔2006〕4号附录，30条
	2b	GB 4793.1-2007; GBT28474.1-2012; GB / T 32201-2015
	2c	国食药监安〔2006〕4号附录，29条
	2d	药品生产质量管理规范（2011），第8章163条
	2d	国食药监安〔2006〕4号附录，27条; 产品质量法第28条
6	1	国食药监安〔2006〕4号附录，12条
	2	国食药监安〔2006〕4号附录，24条
	3	国食药监安〔2006〕4号附录，18条;GMP
	4	国食药监安〔2006〕4号附录，18条
	5	国食药监安〔2006〕4号附录，25条
	6	国食药监安〔2006〕4号附录，26条

2、系统构成

根据国内外所有多功能模块的组成和其功能，将多功能模块的组成定义在：系统应由控制软件、实时控制、反馈控制和诊断感应等单元组成，包括气（液）阀、反应管和传输管线、加热器、容液瓶、真空泵和检测器（压力、温度、紫外、放射性等）等部件。以便于在质量控制中提出要求和办法。

3、质量控制

本章节依据国食药监安(2006)4号附(下面简称4号附录)和GB 4793.1-2007; GBT28474.1-2012; GB / T 32201-2015, 对自动化多功能模块质量控制的内容和方法作用了定义

3. 1 质量控制的要求

其要求与质量控制方法对应, 共5项, 分别为:

- a)应对可编程序进行控制, 可编程序不可随意改动, 并应定期验证;
- b)应对气流、温度、压力等仪表及其控制单元进行验证;
- c)药物合成的关键参数不可随意修改;
- d)药物合成应有完整的记录;
- e)应具有明确标识。

相对应的方法:

- a) 合成程序可包括手动、半自动或全自动模式, 程序应采取三级权限管理, 只有管理员可对程序进行修改, 修改后模块的最终产品应连续自检三批次;

依据为: 4号附录的第30条: “应定期对操作规程和控制工艺流程的计算机软件进行产品验证, 一年至少验证一次”。和药品GMP生产规范。

- b)气流计应按照GB/T 32201-2015、温度控制应按照GB/T 10066.1-2019、压力表应按照GB/T 28474.1-2012、低压及高压电子元器件的安全要求应按照GB 4793.1-2007的规定进行验证;

依据国标

- c)加热时间、加热温度、溶液体积、气体流量、压力等设置参数不宜修改;

依据为: 4号附录的第29条: “为保证自动化合成工艺的稳定性, 对计算机和相关自动化设备应予以控制, 不得擅自改变参数。如确需改变, 应当经授权人员按规定进行。每次修改应予以记录, 并按规定进行验证” 和药品GMP生产规范。

- d) 压力、温度、气流和放射性强度等自动记录参数不应修改和删除;

依据为: 药品生产GMP规范的, “第一百六十三条 如使用电子数据处理

系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对”

e)设备应具有明确的警示标志或者中文警示说明，管线应具有明显的标识。

依据 4 号附录的第 27 条：“与化学自动合成模块连接的主要固定管道应有明确外标志，标明管内物料名称、流向。”

产品质量法第 28 条，由于本设备有较高温度（最高 150 度 C）、高压线路（1000V）和放射性的操作，可能危及人身，要有警示标志或中文警示说明。

4、运行管理

本章节依据国食药监安（2006）4 号附 和药品生产 GMP 规范对自动化多功能模块质量运行管理作用了定义。

4.1 合成模块的放置应具备与操作核素的射线种类和操作剂量相对应的防护措施。

依据 4 号附录的第 12 条 “医疗机构制备正电子类放射性药品应当有整洁的制备环境，制备区域的设计应当附合国家关于辐射防护的有关规定，并经当地环境保护部门认可。”

6.2 合成模块产生的废气的回收措施可采取低温回收或气囊收集等。

依据 4 号附录的第 24 条 “放置自动化合成模块的防护箱其技术指标应符合国家有关规定。防护箱应有独立的通风系统，废气排放前应有相应的净化措施，排放标准应符合国家有关规定。进入合成室的放射性物料传输管道和气体管道应有密封和防止交叉污染的措施。”

6.3 合成模块应在 C 级环境操作箱放置。

依据 4 号附录的 18 条：“进入洁净室(区)的空气应当净化。正电子类放射性药品为无菌药品，制备环境应在不低于 10, 000 级条件下，最终产品的局部暴露环境为 100 级。洁净室(区)内空气的微生物数和尘粒数应定期监测，监测结果应记录存档。”

6.4 合成不同批次的药物时，应确保相互不污染。

依据 4 号附录的 18 条：“进入合成室的放射性物料传输管道和气体管道应有密封和防止交叉污染的措施。”

6.5 不同核素的放射性药物应在不同的自动化合成模块中合成，防止混淆。

依据 4 号附录的第 25 条“第二十五条 不同核素的放射性药品应在不同的防护箱内制备。药品质量控制与制备不得在同一工作室进行。”，因此，不同核素的放射性药物应在不同的自动化合成模块中，且分别放置在不同防护箱内。

6.6 应采取有效方法和措施，以防止润滑剂、冷却剂对药物造成污染。

依据 4 号附录的第 26 条：“医疗机构应当具备与所制备的放射性药品相关的化学自动合成模块、放射性活度计和放射化学纯度检测仪。化学自动合成模块应易于清洗、消毒或灭菌，便于制备操作和维修、保养，并能防止差错。设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品造成污染。”明确了检测时如有 润滑剂、冷却剂，需有有效方法和措施。

四、试验验证的情况和结果

无

五、采用国际标准和国外先进标准的情况

（包括国际标准、其他国家先进标准等，与国际、国外同类标准水平的对比情况）

无

六、标准涉及的知识产权情况说明

无

七、与现行法律、法规、政策和相关标准的关系

现行法律、法规：本标准依据是《放射性药品管理办法》（2017 年国务院令 第 676 号修订）和《医疗机构正电子类放射性药品制备管理规定》（国食药监安【2006】4 号）制定。

相关标准：通用电器和压力、温度和流量计按照 GB 4793.1-2007 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分：通用要求；GB/T10066.1-2019 电热和电磁处理装置的试验方法 第 1 部分：通用部分；GBT28474.1-2012 工业过

程测量和控制系统用压力 / 差压变送器 第 1 部分:通用技术条件; GB / T 32201-2015 气体流量计等标准。

八、实施标准的要求和措施建议

无

九、修改或废止有关标准的建议及理由

无

十、标准印刷数量建议

无

十一、其他需说明的事项

(说明标准名称、主编单位变更等重大事项及原因)

无

十二、参考资料清单

- 1、张锦明, 张晓军等. 双管 ^{18}F 多功能合成模块的研究, 中华核医学与分子影像杂志, 2010 年 6 期
- 2、张帆, 于璟. 国产氟-18 多功能模块及合成正电子放射性药物概述, 中国医疗器械信息, 2016 年, 21 期