ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57298— 2016

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2016

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2016 г. № 1832-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.gost.ru)

© Стандартинформ, 2016

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Термины и определения . . . 1
3 Общие положения . . . 1
4 Персонал . . . 2
5 Помещения и оборудование . . . 4
6 Документация . . . 5
7 Изготовление РФП . . . 7
8 Контроль качества . . . 8
9 Контроль готового продукта . . . 9
10 Отпуск и отгрузка продукции . . . 10
11 Работа с претензиями . . . 10
12 Самоинспекция . . . 11
Библиография . . . 12

Введение

Целью настоящего стандарта является установление общих принципов изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФП) в медицинских организациях.

РФП относят к особой группе медицинских препаратов, что обусловлено наличием в составе радиометки, а также очень короткими сроками использования.

Общие принципы надлежащей производственной практики (GMP), другие нормативные документы, регулирующие производство лекарственных средств и обращение с радиоактивными источниками, должны учитываться медицинскими организациями, изготовляющими РФП. Однако фармацевтическая система изготовления РФП в медицинских организациях будет отличаться от описанной в других нормативных документах по следующим причинам:

- объем серии РФП, как правило, составляет одну упаковку и часто применяется в течение 12 ч с момента изготовления, что делает невозможным выполнение всех предусмотренных фармакопеей испытаний до его применения;

- стерильность продукта не может быть обеспечена только выполнением испытаний на стерильность, должны быть использованы другие методы;

- изготовляют РФП в медицинских организациях только из зарегистрированных исходных материалов, так как при этом могут быть получены новые химические соединения.

Настоящий стандарт разработан с учетом положений руководства PIC/S «Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments» (приложение 3) [4], руководства UK Radiopharmacy group «Quality assurance of radiopharmaceuticals» и других публикаций.

Поправка к ГОСТ Р 57298—2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

В каком месте	Напечатано	Должно быть
С.1	**Дата введения — 2016—08—01**	**Дата введения — 2017—08—01**

(ИУС № 3 2017 г.)

ОКС 11.020, 11.120.01

Поправка к ГОСТ Р 57298—2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

В каком месте	Напечатано	Должно быть
С.1	**Дата введения — 2016—08—01**	**Дата введения — 2017—08—01**

(ИУС № 5 2017 г.)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

Radiopharmaceutical medicinal products. General requirements for organization of production of radiopharmaceuticals in medical organizations

Дата введения — 2016—08—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит рекомендации по организации работ по изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФП) в медицинских организациях, не предназначенных для выпуска в гражданский оборот, и уточняет отдельные положения правил надлежащей производственной практики, обязательные и необязательные для выполнения организациями, осуществляющими производство и контроль качества РФП. В случае наличия в правилах надлежащей производственной практики детального и исчерпывающего описания требований они приведены в настоящем стандарте в минимальном объеме.

Настоящий стандарт применяется вместе с правилами надлежащей производственной практики.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины, принятые Федеральным законом [1] и приказом [2].

Учитывая некоторые различия в организации изготовления и контроля качества разных типов радиофармацевтических лекарственных препаратов, для целей настоящего стандарта все РФП разделены на две большие группы:

- РФП-наборы — препараты, изготовляемые из наборов препаратов путем внесения в них радионуклида, элюированного из генератора, или с использованием радиоактивных предшественников;
- препараты для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-препараты) — препараты для ПЭТ-диагностики, а также все другие радиофармацевтические лекарственные препараты, получаемые непосредственно на месте.

3 Общие положения

3.1 Организация должна осуществлять изготовление РФП так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, установленным требованиям и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством и эффективностью.

Ответственность за выполнение этих требований несет руководство организации. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений организации производителя на всех уровнях. Для достижения этих целей организация должна разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества (системы обеспечения качества). Организация должна документально оформить фармацевтическую систему качества и контролировать ее эффективность. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

Издание официальное

3.2 Фармацевтическая система качества, предназначенная для изготовления РФП, должна гарантировать следующее:

а) РФП разработаны и изготовлены с учетом последних достижений науки;

б) операции по изготовлению и контролю определены и соответствуют требованиям настоящего стандарта;

в) применение РФП у пациента до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была изготовлена, проконтролирована и хранилась в соответствии с установленными требованиями;

г) предпринятые организацией меры обеспечивают качество РФП в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении.

3.3 Организация должна иметь в административной структуре подразделение по обеспечению качества, осуществляющее мониторинг всех стадий изготовления РФП с целью обеспечения его качества.

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

4 Персонал

4.1 Общие требования

4.1.1 Организация должна иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимое образование, квалификацию, обучение и опыт работы, а также достаточные ресурсы, включая оборудование и помещения, обеспечивающие выполнение персоналом своих обязанностей.

4.1.2 Приготовление и контроль качества радиофармацевтических препаратов должны осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом. Должностные обязанности сотрудников должны быть изложены в должностных инструкциях.

4.1.3 При выполнении всех операций (приготовление, контроль качества и выпуск РФП) одним лицом (уполномоченным лицом по качеству) в организации должны быть соблюдены все соответствующие письменные процедуры, согласно которым выполняются эти действия. Если производственные операции выполняются одним сотрудником, то должен проводиться контроль операций и подтверждение их соответствия вторым независимым специалистом, который прошел обучение и способен оценить соответствующие результаты или данные, понимает их значение и способен подтвердить их правильность.

4.1.4 В организации, изготовляющей для своих целей несколько РФП на одной площадке, рекомендуется иметь достаточное количество персонала для выполнения всех операций по производству, контролю качества и обеспечению качества для исключения ошибок и перекрестной контаминации.

4.1.5 Доза облучения персонала должна контролироваться с помощью индивидуальных дозиметров утвержденного типа, показания которых регулярно проверяются и регистрируются. Данный вид контроля может быть дополнен контролем с помощью электронных дозиметров, кожных дозиметров на пальцы и т.д. После завершения приготовления РФП необходимо провести контроль радиоактивного загрязнения персонала и рабочих мест с помощью соответствующих радиометров. Любое загрязнение должно быть удалено немедленно или должно быть ограничено его распространение, а доступ в загрязненную зону должен быть запрещен до тех пор, пока радиоактивность не достигнет допустимого уровня.

4.1.6 Персонал, работающий со стерильными материалами, должен соблюдать технику асептической работы, включая ношение соответствующей производственной одежды, использование стерильных расходных материалов.

4.2 Обучение

4.2.1 Персонал, работающий в зонах изготовления радиофармацевтических лекарственных средств (включая персонал, занятый уборкой и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции. В частности, персонал должен иметь специальную подготовку по радиационной безопасности.

4.2.2 Персонал, работающий в радиофармацевтических подразделениях, должен пройти обучение по всем аспектам обеспечения качества, включая изготовление, выпуск, контроль качества и лабораторные испытания, очистку, транспортирование, калибровку (поверку) оборудования (в частности,

средств измерения радиоактивности), правила поведения в помещениях подразделения, приготовление индивидуальных доз, документацию, гигиену и фармацевтическую микробиологию, микробиологический мониторинг.

4.2.3 Организация должна также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам или планам, в том числе по новым процедурам и операциям, областям, представляющим особую важность для качества продукции. Организация обязана хранить документацию о проведении обучения (включая, например, резюме сотрудников, копии дипломов и свидетельств, аттестатов) для каждого сотрудника, занятого в изготовлении РФП.

4.3 Ответственный персонал

4.3.1 Должны быть назначены два ответственных лица, осуществляющих надзор за изготовлением РФП, одно из которых должно соответствовать требованиям уполномоченного лица по качеству, второе — должно обладать квалификацией для обеспечения выполнения положений надлежащей производственной практики, применимых в организации.

4.3.2 В обязанности уполномоченного лица по качеству должны входить:

- установление процедур по проверке и оценке поступающих материалов и обеспечение того, что каждая партия таких материалов проверена и оценена на соответствие спецификации перед использованием;
- проверка досье на серию РФП на правильность оформления, комплектность и соответствие установленным спецификациям перед разрешением на выпуск или запрещением применения;
- согласование процедур, спецификаций, процесса и методик, включая все взаимосвязанные письменные процедуры;
- обеспечение надлежащей подготовки и квалификации персонала;
- расследование несоответствий и обеспечение выполнения соответствующих корректирующих действий для предотвращения их повторения;
- обеспечение соответствия РФП по подлинности, количественному содержанию (активности), других показателей качества и чистоты.

4.3.3 Основные обязанности лица, отвечающего за обеспечение качества:

- управление системой обеспечения качества (фармацевтической системой качества);
- подтверждение правильности оформления, ведения и управления документацией;
- проведение периодических самоинспекций и аудитов качества для мониторинга соответствия выполняемых действий установленным процедурам;
- мониторинг, совместно с другими ответственными лицами, за деятельностью по изготовлению РФП (например, несоответствие спецификациям, обучение персонала, управление радиоактивными отходами и др.).

В небольших организациях, осуществляющих изготовление РФП для собственных нужд, допускается для повышения эффективности деятельности нанимать контрактную организацию для оказания помощи уполномоченному лицу по вопросам, указанным в настоящем пункте.

4.3.4 Основные обязанности лица, отвечающего за изготовление РФП:

- обеспечение разработки процедур, касающихся операций по изготовлению РФП, и их точное выполнение;
- контроль работы подчиненного структурного подразделения, выполнение технологических операций;
- обеспечение оценки, подписания и хранения производственных записей;
- обеспечение изготовления и хранения изготовляемых РФП в соответствии с установленной документацией для обеспечения качества выпускаемой продукции;
- контроль содержания помещений, эксплуатации и технического обслуживания оборудования в соответствии с установленной программой;
- взаимодействие с другими ответственными лицами по вопросам организации и проведения обучения персонала.

4.3.5 Основные обязанности лица, отвечающего за контроль качества:

- обеспечение разработки процедур, касающихся проведения испытаний и других операций по контролю качества, и их точное выполнение;
- утверждение спецификации, инструкции по отбору проб, методики испытаний и другие процедуры по контролю качества;

- одобрение или отклонение исходных и упаковочных материалов;
- обеспечение оценки, подписания и хранения записей и данных по контролю качества;
- оценка досье на серию;
- контроль содержания лабораторных помещений, эксплуатации и технического обслуживания лабораторного оборудования в соответствии с установленной программой;
- взаимодействие с другими ответственными лицами по вопросам организации и проведения обучения персонала.

5 Помещения и оборудование

5.1 Общие требования

5.1.1 Помещения и оборудование необходимо располагать, проектировать, строить, оснащать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их планировочное решение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации и любых неблагоприятных факторов для качества продукции, а также обеспечивать защиту производственной среды и персонала от ионизирующего излучения.

5.1.2 Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, которые предназначены исключительно для изготовления РФП.

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

5.1.4 Вход в производственные зоны должен осуществляться через комнаты для переодевания (санпропускники) и должен быть разрешен только для персонала, имеющего право доступа в них. Посетители или не прошедшие обучение сотрудники не должны допускаться в производственные зоны и зоны контроля качества

5.2 Помещения для изготовления РФП-наборов

5.2.1 Генератор технеция 99m и производственная зона для изготовления РФП с технецием 99m должны располагаться в контролируемых зонах. Помещение должно быть аттестовано для работы с открытыми источниками излучения. Растворы с элюатом технеция 99m и готовый продукт должны храниться в надежно экранированных условиях.

5.2.2 Необходимо принять меры по предотвращению перекрестной и микробной контаминации от персонала, исходного сырья, материалов, радионуклидов.

5.2.3 Следует избегать совместного хранения с биологическими материалами в одном помещении, за исключением работ по изготовлению препарата из биологического материала (например, компоненты крови с радиоактивной меткой). Для этих случаев рекомендуется использовать изолированное помещение или бокс класса чистоты А для введения радиоактивной метки в биологический материал.

5.3 Производство стерильной продукции

Стерильные радиофармацевтические лекарственные препараты подразделяются на две группы: лекарственные препараты, выпускаемые в асептических условиях, и лекарственные препараты, подлежащие финишной стерилизации. При производстве должен поддерживаться уровень чистоты производственной среды, соответствующий виду выполняемых операций. Асептические операции должны выполняться в зоне класса А.

Примеры асептических операций для ПЭТ-препаратов: сборка стерильных компонентов (шприц, игла, фильтр и флакон) для стерилизующей фильтрации ПЭТ-препарата; отбор стерильных образцов, испытание на стерильность.

5.4 Оборудование

5.4.1 Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать, в том числе и при радиоактивном загрязнении. Очистку необходимо проводить в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.

5.4.2 Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией,

не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество и радиохимическую чистоту продукции.

5.4.3 Все работы по квалификации, техническому обслуживанию, очистке и дезинфекции регистрируются.

5.4.4 Процедуры по очистке и калибровке оборудования должны быть валидированы.

5.4.5 Очистку, калибровку и техническое обслуживание следует проводить в надлежащие интервалы и тщательно документировать.

5.5 Оборудование для изготовления РФП-наборов

5.5.1 Для снижение риска радиационного облучения персонала генератор технеция 99m должен быть соответствующим образом экранирован, свинцовые экраны должны быть закрыты. Игла (иглы) генератора должна(ы) быть защищена(ы) от контаминации в период между элюциями с помощью специальных флаконов или колпачков.

Генератор следует располагать в зоне класса А.

5.5.2 Калибратор(ы) дозы должен(ны) быть надлежащим образом защищен(ы) от внешнего влияния на радиоактивность.

5.5.3 Калибраторы подвергаются ежедневной проверке с использованием аттестованного долгоживущего радиоактивного источника и не менее одного раза в год проверяют линейность дозы-ответа во всем используемом диапазоне значений. В работе по калибровке доз следует использовать стандартные образцы в соответствии с нормативными документами.

5.5.4 Лабораторное оборудование, используемое в контроле качества РФП, регулярно подвергают проверке на работоспособность (линейность и правильность измерения), а также каждый раз перед измерением — проверке на остаточную радиоактивность.

6 Документация

Документация составляет неотъемлемую часть фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации изготовления РФП в соответствии с настоящим стандартом. В системе управления качеством организации четко устанавливаются различные виды используемой документации и носителей информации.

Организация должна разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации.

Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Письменные процедуры рекомендуется пересматривать и переиздавать каждые два года.

При ведении документации следует соблюдать правила надлежащего документального оформления.

6.1 Хранение документации

Документация и записи должны храниться в доступном месте. При проведении инспекций любому инспектору доступ к ним должен быть предоставлен в подходящее время.

Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают сохранение записей на протяжении всего срока их хранения.

Все записи и документация, указанные в настоящем стандарте, хранятся в течение указанного периода времени с даты выпуска препарата.

6.2 Спецификации

Организация должна иметь соответствующим образом утвержденные спецификации на исходные материалы, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения.

6.3 Регламент и технологические инструкции

6.3.1 На каждый производимый РФП необходимо иметь лабораторный регламент, утвержденный руководителем производителя лекарственных средств, и технологические инструкции, описывающие все стадии изготовления препарата.

6.3.2 Производственная документация разрабатывается на основе руководства производителя оборудования (генератора технеция 99m, циклотрона и т.д.), а также на основе инструкции по примене-

нию РПФ-набора. Любые отклонения от процедур, описанных производителями наборов и оборудования, должны быть валидированы и утверждены в установленном порядке.

6.4 Информация по производству серии

На каждую изготовленную серию составляют и хранят записи по процессу производства, которое соответствует регламентам и технологическим инструкциям, что позволяет проследить все стадии ее изготовления, а также происходящие в процессе изготовления отклонения и/или другие предпринятые мероприятия.

6.5 Процедуры и записи

6.5.1 Приемка

В организации должны быть установлены и описаны процедуры получения, хранения при карантине, учета, идентификации, последующего хранения, обращения, контроля качества, одобрения или отклонения всех исходных материалов, упаковочных материалов.

Должны вестись и храниться в течение установленного периода времени записи:

- по приемке каждой поставки каждого вида исходного материала, упаковочных материалов;
- при приемке каждой поставки радиоактивных продуктов.

6.5.2 Проведение испытаний

Организация должна утвердить методики испытания исходных материалов, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства, с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.

6.5.3 Иные действия

Организация должна утвердить процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.

Организация должна вести и сохранять записи по отпуску каждой серии продукции в целях облегчения проведения расследований в случае необходимости.

Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении.

- валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;
- монтажа и калибровки оборудования;
- переноса технологий;
- технического обслуживания, очистки и дезинфекции;
- персонала, включая идентификацию подписей, обучение требованиям настоящего стандарта и техническим вопросам, переодевание и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;
- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества и/или соответствия требованиям настоящего стандарта;
- оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее — оценка поставщика);
- транспортирования радиоактивного материала.

6.5.4 Организация должна утвердить инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.

6.5.5 Организация должна вести регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах регистрируют в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта с указанием дат и лиц, выполнивших работы.

6.5.6 Организация должна вести учет документов в рамках системы управления качеством. Записи рекомендуется хранить не менее трех лет с даты отпуска РФП пациенту.

7 Изготовление РФП

7.1 Общие требования

Для изготовления РПФ можно использовать только РФП-оборудование, зарегистрированное в Российской Федерации, и материалы, указанные в регистрационном удостоверении; наборы, из которых изготовляют РФП, должны пройти государственную регистрацию. Использование материалов с истекшим сроком годности не допускается.

Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам

Организация должна обеспечить проведение надлежащего внутрипроизводственного контроля для обеспечения выполнения и контроля выполнения всех предусмотренных операций, получения необходимых разрешений и документирования.

7.2 Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или продукцией.

7.3 Валидация

Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации изготовления и контроля качества лекарственных средств в соответствии с настоящими стандартом. Они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами. Полученные результаты и выводы оформляют протоколом.

7.4 Исходные материалы

Организация закупает исходные материалы, указанные в соответствующей спецификации.

В каждой поставке проверяют целостность упаковки и пломб, соответствие указанных в накладной сведений этикеткам поставщика. Материал, не соответствующий спецификации, в том числе по сроку годности, не следует использовать для изготовления РФП.

Организация должна утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного материала.

Допускается использование результатов испытаний поставщика исходных материалов, при условии соответствующей валидации такой процедуры входного контроля. Такой подход не применим для входного контроля активных компонентов РФП и упаковочных материалов в отношении проверки их подлинности.

Должно быть обеспечено безопасное и надежное хранение и обращение с исходными материалами, упаковочными материалами, предупреждающее контаминацию, перепутывание или ухудшение качества.

7.5 Технологические операции

Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование очищены и освобождены от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не имеющих отношения к запланированной операции.

Асептические операции выполняют в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

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.

7.6 Операции по упаковыванию

Форма и конструкция упаковочных контейнеров и наружных защитных контейнеров для транспортирования должна обеспечивать защиту от повреждений или ухудшения качества при хранении, транспортировании, обращении и использовании.

На первичную упаковку до фильтрации радиоактивного продукта может быть нанесена маркировка, содержащая часть информации (например, наименование продукта, номер серии, дату и время приготовления), а после завершения испытаний на наружный защитный контейнер может быть добавлена дополнительная этикетка с требуемой информацией (например, активностью препарата и датой и часом истечения срока годности).

Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее лекарственные средства, упаковочные материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. Очистку линии проводят согласно утвержденной процедуре.

Нанесенные на упаковку этикетки должны обладать хорошей адгезивной способностью и оставаться на контейнере при хранении, транспортировании, обращении и использовании.

Образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными, вкладывают в досье на серию.

8 Контроль качества

8.1 Общие требования

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск. Основополагающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений.

При оценке качества готовой продукции рассматривают все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.

Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.

Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства РФП.

Используемое в испытаниях оборудование регулярно и в соответствии с письменными процедурами калибруется, проверяется, поверяется; проводится его техническое обслуживание. Записи об этих действиях регистрируются.

8.2 Документация

8.2.1 Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в разделе 6.

8.2.2 В подразделении контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

- спецификации;
- процедуры отбора проб;
- методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе, аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или документы, подтверждающие качество;
- результаты мониторинга производственной среды, где требуется;
- протоколы валидации методик испытаний, где применимо;
- процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

8.2.3 Любая документация по контролю качества, относящаяся к записям по производству серий продукции, должна храниться в течение трех лет после истечения срока годности серии.

8.3 Отбор проб

Отбор проб для испытаний проводят в соответствии с утвержденными научно обоснованными процедурами, чтобы обеспечить соответствие испытуемых материалов установленным требованиям, включая требования к подлинности, количественному содержанию (активности), чистоте и другим показателям качества.

8.4 Проведение испытаний

8.4.1 Методики контроля качества должны быть пригодны для предназначенного использования, научно обоснованы, валидированы.

8.4.2 Проводимые испытания регистрируют с указанием в документах следующих данных:

- описания испытуемого образца (наименование исходного материала, упаковочных материалов или продукции), источника получения;
- номера серии, присвоенного при приемке, и (где применимо) номера серии производителя, а также наименования производителя и/или поставщика, даты и времени получения образца, его количества;
- ссылки на соответствующие спецификации и процедуры испытаний, описания действий;
- результатов испытаний, в том числе наблюдений, вычислений и ссылок на все документы, содержащие результаты проведенных анализов, с указанием массы или количества образца, использованного для каждого испытания;
- даты проведения испытаний;
- фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;
- фамилий и инициалов лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;
- однозначного заключения о результатах и их сравнения с установленными критериями приемлемости,
- отклонений, при наличии. Любые результаты вне спецификации должны быть расследованы и задокументированы.

8.4.3 Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций. Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

8.5 Программа последующего изучения стабильности

После выпуска в обращение необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного препарата в соответствии с письменной программой, которая должна включать приемлемые условия хранения и надежные информативные и специфичные для стабильности методики испытаний. В программу включают не менее трех серий продукции, продолжительность исследования составляет время полураспада РФП.

Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями, установленными в разделе 6, а результаты работы — в виде отчета, который может быть использован для определения надлежащих условий хранения РФП, срока годности (дни, часы).

9 Контроль готового продукта

9.1 Радиофармацевтические лекарственные препараты могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний.

9.2 Выпуск РФП осуществляет уполномоченное лицо в соответствии с письменной процедурой, определяющей порядок оформления разрешения, перечень показателей качества, которые должны быть оценены до выпуска, порядок оценки досье на серию.

9.3 Оформление разрешения на выпуск РФП может быть выполнено в два и более этапа до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

а) оценка уполномоченным лицом досье производства серии, которое должно охватывать условия производства и аналитический контроль, проведенный до момента разрешения транспортирования РФП в статусе «карантин» в клиническое подразделение;

б) 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 препарата, то уполномоченному лицу следует оформить разрешение на выпуск РФП условно до начала его использования и окончательно оформить разрешение на выпуск лекарственного средства после получения всех результатов контроля.

9.4 Как правило, перечень показателей качества, по которым контролируется препарат, включает подлинность, количественное определение (активность), чистоту и другие физико-химические показатели качества. При передаче препарата в клиническое подразделение в статусе «карантин» все испытания препарата, за исключением испытаний на стерильность и пирогенность, должны быть завершены до введения пациенту, и соответствующая информация направлена в клиническое подразделение. Разрешение на передачу РФП не должно выдаваться, если не проведены испытания на радиохимическую подлинность и чистоту активных компонентов в РФП.

Должны быть установлены эффективная процедура немедленного информирования клинического подразделения о получении несоответствующего результата и документирования последующих действий с таким препаратом.

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

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.

9.6 Продукция, не соответствующая установленным требованиям, должна быть отклонена. Если предусмотрена переработка материала, то она должна выполняться по заранее утвержденной процедуре. 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.

9.7 Отклоненная продукция должна иметь четкую маркировку и храниться раздельно в зонах с ограниченным доступом. О несоответствии должен быть извещен отдел обеспечения качества. Должны вестись записи о действиях с отклоненной продукцией.

9.8 Организация должна утвердить процедуру расследования причин отклонений, предполагаемых дефектов продукции. Такое расследование включает, но не ограничивает, изучение процессов, операций, записей, претензий и других соответствующих источников информации о дефектной продукции. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и/или предупреждающие действия по предупреждению повторных случаев проблем с качеством.

10 Отпуск и отгрузка продукции

10.1 Организация должна определить процедуру отпуска и отгрузки продукции, обеспечивающую отпуск только продукции, разрешенной уполномоченным лицом к выпуску, анализ выполнения требований клинических подразделений (если применимо) и отсутствие негативного влияния процесса отгрузки на качество продукции.

10.2 Записи по отгрузке должны содержать достаточную информацию о получателях продукции (наименования, адреса, номера телефонов и/или факсов в рабочее и нерабочее время, номера серий и объемы поставок, информацию о назначении пациенту или какой-то идентификационный код, дату и время отгрузки).

11 Работа с претензиями

11.1 Организация должна установить письменную процедуру по получению и работе со всеми претензиями в отношении РФП.

11.2 Процедура должна предусматривать проведение анализа каждой претензии подразделением по обеспечению качества с целью определения возможного несоответствия РФП спецификации и проведения соответствующего расследования и поиска причины такого несоответствия.

11.3 Записи рассмотрения претензий должны храниться в соответствующей папке для претензий в отношении РФП и включать: наименование и дозу РФП, номер серии, фамилию, имя, отчество лица,

направившего претензию, дату получения претензии, характер претензии и решения и меры, принятые по результатам рассмотрения претензии.

11.4 Возвращенная в связи с претензией продукция не подлежит переработке и должна быть уничтожена.

12 Самоинспекция

Существующую в организации систему обеспечения качества следует не реже одного-двух раз в год проверять на соответствие установленным требованиям.

Внутренняя проверка персонала проводится для вновь принятых сотрудников через короткое время после допуска к самостоятельной работе, далее проводятся рандомизированные проверки персонала.

Библиография

[1]	Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (действующая редакция)	«Об обращении лекарственных средств»
[2]	Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 (действующая редакция)	«Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»
[3]	PIC/S PE 010-4	Guide to good practices for preparation of medicinal products in healthcare establishments — Annex 3 good practices for preparation of radiopharmaceuticals in healthcare establishments — 1 March, 2014

УДК 615.451:006.354 ОКС 11.020 11.120.01

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты, общие требования к организации изготовления, медицинские организации, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты

Редактор *О.В. Гревцов*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *А.А. Ворониной*

Сдано в набор 01.12.2016. Подписано в печать 07.12.2016. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,68. Тираж 26 экз. Зак. 3057

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

Поправка к ГОСТ Р 57298—2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

В каком месте	Напечатано	Должно быть
С.1	**Дата введения — 2016—08—01**	**Дата введения — 2017—08—01**

(ИУС № 3 2017 г.)

ОКС 11.020, 11.120.01

Поправка к ГОСТ Р 57298—2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях

В каком месте	Напечатано	Должно быть
С.1	**Дата введения — 2016—08—01**	**Дата введения — 2017—08—01**

(ИУС № 5 2017 г.)

gost.e-ecolog.ru