ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57499— 2017

ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПЭТ-ЦЕНТРАХ В СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2017

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Обществом с ограниченной ответственностью «Научно-технический центр «МЕДИТЭКС» (ООО «НТЦ «МЕДИТЭКС»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 011 «Медицинские приборы, аппараты и оборудование»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 июня 2017 г. № 511-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 ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «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 (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2017

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 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Персонал и ресурсы . . . 2
4.1 Общие положения . . . 2
4.2 Ответственность . . . 3
5 Обеспечение качества . . . 4
6 Используемые помещения, средства и оборудование . . . 4
6.1 Общие положения . . . 4
6.2 Помещения и средства . . . 4
6.3 Оборудование . . . 6
6.4 Производственное оборудование . . . 7
6.5 Оборудование контроля качества . . . 9
7 Документация . . . 9
8 Приготовление и средства управления процессом . . . 10
8.1 Отклонения и изменения . . . 10
8.2 Средства управления процессом . . . 10
8.3 Регламенты приготовления и протоколы приготовления партий . . . 11
9 Лабораторные средства контроля . . . 11
9.1 Требования к лабораториям . . . 11
9.2 Контроль исходного материала . . . 12
10 Валидация процесса . . . 13
11 Средства контроля конечного продукта . . . 13
11.1 Критерии приемки . . . 13
11.2 Испытания стабильности . . . 14
11.3 Стандартные образцы . . . 14
11.4 Микробиологические испытания . . . 14
11.5 Испытания на бактериальный эндотоксин . . . 14
12 Условный выпуск готового продукта . . . 15
13 Маркировка . . . 15
14 Работа с претензиями . . . 15
15 Внутренние аудиты . . . 15
16 Записи . . . 16

Введение

Радиофармацевтические препараты (РФП) относятся к особой группе медицинских препаратов. Их приготовление и использование в Российской Федерации частично регулируются ГОСТ Р 52249. В отношении РФП, для которых требуется получение разрешения к применению или которые изготовляют с использованием лицензируемой продукции (радионуклидных генераторов, наборов и прекурсоров радионуклидов), введены специальные положения в виде санитарных правил и норм, регламентирующих в основном положения радиационной безопасности при их применении. Однако РФП могут также быть изготовлены вне сферы регистрационного разрешения или использованы за пределами зарегистрированных показаний к применению. Выпуск малых объемов РФП, предназначенных для применения в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), представляет собой важный сегмент применения РФП. Настоящий стандарт содержит ряд положений рекомендательного характера для обеспечения качества при приготовлении малых объемов РФП и их нерадиоактивных прекурсоров. Настоящий стандарт содержит рекомендации и практические примеры методов или процедур, которые могут быть использованы ПЭТ-центрами с целью обеспечения соответствия требованиям современной надлежащей радиофармацевтической практики (сНРФП)[1]. Данные рекомендации очень важны, так как большинство существующих правил относятся к лекарственным средствам. Кроме этого, некоторые из действующих регламентов не принимают во внимание особые характеристики РФП, такие как короткий срок хранения в связи с малым периодом полураспада радионуклида, малые объемы выпуска и низкую токсичность или отсутствие токсичности готового продукта благодаря специфической особенности РФП, а именно отсутствию носителя.

[1] Современная надлежащая радиофармацевтическая практика — перевод с англ. *Current good radiopharmacy practice (cGRPP).*

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПЭТ-ЦЕНТРАХ В СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Rules of production and quality control of radiopharmaceuticals in PET centers in accordance with the rules of good manufacturing practice

Дата введения — 2018—06—01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт содержит указания по обеспечению качества при приготовлении ограниченных количеств РФП, не относящихся к наборам, в ПЭТ-центрах.

1.2 Перечни оборудования, технологий и методов, приведенные в настоящем стандарте, не являются исчерпывающими.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 8.520 Государственная система обеспечения единства измерений. Весы лабораторные образцовые и общего назначения. Методика поверки

ГОСТ Р 52249 Правила производства и контроля качества лекарственных средств

ГОСТ Р ИСО 13408-1 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ Р 52249, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **радиофармацевтический препарат;** РФП: Химическое соединение, в молекулах которого содержится определенный радионуклид, вводимый в организм при исследовании или в биологические пробы жидкостей из тканей организма.

Издание официальное

3.2 **ограниченное количество РФП;** ОКРФП: Любой РФП, самостоятельно приготовленный в небольшом количестве, исключая составы, полученные внесением метки в лицензированные наборы и генераторы, а также приготовление наборов.

3.3 **конечный продукт:** Радиофармацевтический препарат, прошедший все стадии производства, включая упаковку в последний контейнер.

3.4 **приготовление:** Производственный процесс, включающий в себя все операции, связанные с приобретением материалов и изделий, изготовление, контроль качества, выпуск и хранение РФП, и соответствующие меры контроля.

3.5 **прекурсор:** Активный фармацевтический компонент, используемый в качестве исходного материала для приготовления РФП.

3.6 **прекурсор радионуклида:** Любой радионуклид, производимый для добавления в качестве радиоактивной метки к другому веществу перед его введением.

3.7 **вещество для радиофармацевтического применения:** Любое органическое или неорганическое вещество, которое используется в качестве активного вещества или наполнителя при производстве препаратов для применения в медицине или ветеринарии.

Примечание — Вещество для радиофармацевтического применения может быть использовано как самостоятельно, так и в качестве исходного материала для последующего составления медицинских препаратов.

3.8 **квалифицированный специалист;** КС: Лицензированный фармаколог, биолог или химик (или лицо с другой признаваемой академической квалификацией), имеющий опыт работы в сфере производства РФП, прошедший квалификационный экзамен.

3.9 **ответственное лицо;** ОЛРФП: Лицо, ответственное за приготовление ограниченных количеств РФП, с академической подготовкой, эквивалентной подготовке КС, опытом работы в области приготовления РФП, которое показало достаточную научную и техническую подготовку и опыт в практике радиофармацевтики и смежных областях. ОЛРФП несет личную ответственность за все аспекты приготовления РФП в ПЭТ-центрах, за исключением случаев, когда местное или национальное законодательство требует иной квалификации.

3.10 **радиохимическая лаборатория:** Подразделение ПЭТ-центра, где приготавливают ограниченные количества РФП по лицензии, выданной в соответствии с национальным законодательством.

3.11 **ПЭТ-центр:** Центр радионуклидной диагностики, в котором проводятся исследования методом позитронной эмиссионной томографии.

4 Персонал и ресурсы

4.1 Общие положения

4.1.1 Все операции необходимо выполнять под контролем ОЛРФП. Персонал, участвующий в выпуске РФП, должен иметь соответствующую подготовку по системам обеспечения качества, сНРФП и нормативным требованиям, установленным для данного типа препарата. ОЛРФП может поручить выпуск готового продукта другому лицу, но ответственность за выпуск РФП не может быть делегирована.

4.1.2 Весь персонал, занятый в зонах работы с радиоактивными веществами, включая сотрудников, в чьи обязанности входит уборка и обслуживание, должен получить дополнительную подготовку применительно к используемым веществам. В частности, они должны получить подробную информацию и надлежащую подготовку по радиационной безопасности. Дозу облучения персонала необходимо контролировать с помощью индивидуальных дозиметров утвержденного типа, показания которых регулярно проверяют и регистрируют. 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 его распространение должно быть ограничено, а доступ в загрязненную зону должен быть запрещен до тех пор, пока радиоактивность не снизится до допустимого уровня.

При введении новых процедур или операций, а также при обнаружении недостатков должны быть разработаны программы по проведению соответствующей подготовки персонала и планы по мероприятиям, направленным на устранение недостатков.

4.1.3 На каждого сотрудника должно быть составлено актуальное досье, включающее, например, резюме, копии дипломов, сертификатов повышения квалификации. Персонал радиохимической лаборатории должен состоять не менее чем из двух сотрудников, один из которых является ОЛРФП с соот-

ветствующими полномочиями. Второй сотрудник должен иметь подготовку по соблюдению процедур сНРФП.

4.1.4 Для проведения стандартных процедур приготовления РФП (подготовительные процедуры, изготовление, контроль качества, выпуск продукта и т. п.) должны быть разработаны и задокументированы строгие стандартные операционные процедуры (СОП).

Если весь процесс приготовления РФП осуществляется одним ОЛРФП, для осуществления двойной проверки результатов и подтверждения их соответствия должен быть привлечен еще один независимый профессионал (принцип «четырех глаз»). Указанным лицом может быть любое лицо, прошедшее подготовку для проведения анализа результатов, понимающее их значение и способное подтвердить их правильность.

4.1.5 Все оборудование должно допускать дистанционное управление или быть автоматизированным. При этом получаемые протоколы (отчеты) должны однозначно свидетельствовать о качестве РФП и его соответствии требуемым характеристикам (спецификациям).

4.1.6 В случае приготовления нескольких типов ОКРФП, количество персонала должно быть достаточным для выполнения всех операций приготовления РФП (изготовления, выполнения функций контроля и обеспечения качества), при этом должно быть обеспечено предотвращение смешивания и перекрестной контаминации.

4.2 Ответственность

4.2.1 В обязанности ОЛРФП должно входить:

- установление и обеспечение проведения процедур проверки и оценки поступающих материалов перед их использованием;
- проверка записей, относящихся к приготовлению ОКРФП и лабораторному контролю на точность, полноту и соответствие установленным характеристикам перед разрешением выпуска или выбраковкой ОКРФП;
- утверждение процедур, характеристик, процессов и методов, включая соответствующие СОП;
- обеспечение надлежащей подготовки и квалификации персонала;
- анализ ошибок и обеспечение соответствующих корректирующих действий для предотвращения их повторения;
- обеспечение надлежащей идентификации, дозировки, качества и чистоты ОКРФП.

4.2.2 В обязанности лица, ответственного за обеспечение качества, должно входить:

- управление общей системой обеспечения качества;
- проверка правильности ведения и управления документацией;
- проведение периодических аудитов с целью наблюдения за соответствием установленным процедурам и практикам;
- наблюдение, во взаимодействии с другими ответственными лицами, за общим управлением деятельностью радиохимической лаборатории (например, контроль отклонений от контролируемых характеристик, подготовка персонала, управление радиоактивными отходами и т. д.).

4.2.3 Для повышения эффективности управления помощь ОЛРФП в обеспечении указанных выше вопросов может оказывать внешнее по отношению к радиохимической лаборатории подразделение по обеспечению качества.

4.2.4 В обязанности лица, ответственного за производство, должно входить:

- разработка СОП, относящихся к операциям по приготовлению РФП, и проверка надлежащего внедрения указанных СОП;
- утверждение технологических операций;
- оценка, заверение подписью и хранение записей, относящихся к приготовлению РФП;
- обеспечение гарантий того, что препараты производят и хранят в соответствии с утвержденной документацией с целью достижения требуемого качества;
- проверка правильности обслуживания помещений и технологического оборудования в соответствии с утвержденной программой обслуживания;
- взаимодействие с другими ответственными лицами по организации и подготовке оперативного персонала.

4.2.5 В обязанности лица, ответственного за контроль качества, должно входить:

- разработка СОП, относящихся к операциям контроля качества, и проверка надлежащего внедрения указанных СОП;
- определение контролируемых характеристик, методов испытаний и других процедур контроля качества;
- подтверждение возможности использования или выбраковка исходных материалов и упаковок;

- оценка, заверение подписью и хранение записей, относящихся к контролю качества;
- оценка записей, относящихся к выпускаемым партиям;
- проверка правильности обслуживания помещений и технологического оборудования в соответствии с утвержденной программой обслуживания;
- взаимодействие с другими ответственными лицами по организации и подготовке оперативного персонала.

4.2.6 Рекомендовано разделять ответственность за производство и контроль качества, однако в случае ограниченного количества персонала ответственность за производство и контроль качества может быть возложена на ОЛРФП.

5 Обеспечение качества

5.1 Для обеспечения должного уровня качества в ПЭТ-центре должно быть создано подразделение, в задачи которого входят тщательная проработка и внедрение системы контроля качества, основанной на принципах сНРФП, и обеспечение надлежащей оценки риска. Оценка риска играет важную роль на всех этапах приготовления ОКРФП и может обеспечить соответствующий уровень контроля и документации.

К ОКРФП могут быть применены полностью или после адаптации для соответствия принципам радиационной безопасности операции, которые стандартно выполняются при приготовлении или испытании «обычных» нерадиоактивных лекарственных препаратов. Для валидации альтернативных методов, СОП и т. д. целесообразно проводить анализ с целью оценки риска.

5.2 При изготовлении РФП необходимо вести документацию системы контроля качества. Должен быть проведен мониторинг эффективности системы контроля качества с целью оказания поддержки ОЛРФП в наблюдении за операциями приготовления и обеспечения надлежащей идентификации, дозировки, качества и чистоты РФП. В частности, подразделение обеспечения качества должно обеспечивать:

- приготовление РФП в соответствии с современным уровнем знаний;
- соответствие описаний и порядка внедрения операций приготовления РФП и контрольных операций принципам сНРФП;
- поставку для применения пациентами правильно приготовленных, проверенных, хранившихся в соответствии с описанными процедурами контроля качества и выпущенных ОЛРФП;
- принятие надлежащих мер по обеспечению выпуска, хранения, обработки и использования РФП таким образом, чтобы обеспечивалось требуемое качество в течение всего срока хранения в соответствии с их сроком годности.

5.3 Контроль качества является частью сНРФП, включает в себя выборочный контроль, контроль соответствия РФП заявленным характеристикам, проведение испытаний и оформление соответствующей документации, документирование, а также организацию процедуры выпуска продукции. Служба контроля качества обеспечивает требуемое и надлежащее проведение испытаний и соответствие качества исходных материалов, упаковки и готовых препаратов установленным требованиям.

6 Используемые помещения, средства и оборудование

6.1 Общие положения

6.1.1 Используемые средства должны быть достаточны для обеспечения должного обращения с материалами и оборудованием, предотвращения смешивания и загрязнения оборудования или препаратов, а также обеспечения надлежащих состава персонала и микроклимата.

6.1.2 Все оборудование, используемое в технологии (например, ускоритель частиц, установки синтеза или другое специализированное оборудование) должно быть надлежащим образом размещено и смонтировано (например, экранировано), чтобы на протяжении выполнения предусмотренных технологических операций был обеспечен простой доступ ко всем рабочим зонам. Рекомендуется организация и размещение рабочих зон в непосредственной близости друг от друга, с целью обеспечения эффективной работы и исключения потенциальных ошибок в операциях приготовления и мониторинга. К рабочим зонам должен иметь доступ только персонал с соответствующим разрешением.

6.2 Помещения и средства

6.2.1 При повышении сложности (приготовление нескольких ОКРФП) необходимо осуществлять контроль проведения операций на уровне, достаточном для предотвращения смешивания и контаминации.

Должны быть ясно определены и разделены различные рабочие зоны. Явным и однозначным образом должны быть выделены рабочие зоны в отношении однонаправленного движения материалов, прекурсоров и готовых продуктов, во избежание смешивания и использования не по назначению.

Примечание 1 — Например, операции: радиохимический синтез, контроль качества, заключительная проверка и хранение компонентов, прошедших контроль, включая контейнеры и укупорку, могут быть размещены в одном и том же помещении, хотя предпочтительно, чтобы эти задачи выполнялись в разных помещениях.

Примечание 2 — Исходя из характеристик оборудования, которое, как правило, используется для контроля качества РФП, предпочтительно его размещение в помещениях, которым не присвоена категория по работе с радиоактивными веществами.

6.2.2 Компоненты, прошедшие контроль, а также те, которые находятся на карантине, допускается хранить в одной и той же зоне, но на различных полках, при условии, что каждый лот промаркирован в соответствии со своим статусом и содержимым. Отбракованные компоненты, контейнеры и укупорки, а также другие материалы должны необходимо хранить отдельно от материалов, находящихся на карантине, и материалов, прошедших контроль.

6.2.3 Асептическая рабочая зона (зона асептического производства) должна соответствовать требованиям ГОСТ Р ИСО 13408-1 и быть пригодна для приготовления стерильных ОКРФП. Должен быть обеспечен контроль нахождения загрязнения воздуха микроорганизмами и частицами в установленных пределах. Необходимо применять надлежащие процедуры для санитарной обработки материалов и оборудования, переносимых в асептическую рабочую зону. Критические операции по приготовлению и контролю ОКРФП необходимо проводить в асептической рабочей станции класса А[1)] (например, ламинарный бокс или изолятор).

Критическими операциями являются этапы в процедурах приготовления, при которых ОКРФП или поверхности контейнера или укупорки, контактирующие с продуктом, открыты окружающей среде.

Примечание — Примеры критических операций: асептическая сборка стерильных компонентов (шприц, игла, фильтр и флакон) для стерильной фильтрации ОКРФП, фасовка в открытые флаконы, выборка для проверки на стерильность, проверка на стерильность готовых ОКРФП.

6.2.4 Фасовка ОКРФП, которые подвергаются стерилизации на завершающей стадии, может быть выполнена на рабочей станции класса С, размещенной в среде с классом не ниже D.

Приготовление ОКРФП обычно выполняют с использованием автоматизированных систем, размещенных в соответствующих горячих камерах, что обеспечивает среду класса С.

Горячие камеры могут быть размещены в лаборатории со средой класса D.

6.2.5 Поверхности стен, пола и потолков в асептических рабочих зонах должны быть легко очищаемыми. Очистку необходимо выполнять с частотой, обеспечивающей постоянный контроль за качеством окружающей рабочей среды.

Асептическая зона (например, ламинарный бокс) должна быть расположена в части помещения с наименьшим движением людей и минимальной интенсивностью использования.

Вторичные упаковки (например, коробки и ящики) не допускается хранить или открывать в зоне приготовления для минимизации поступления пыли и частиц в асептическую рабочую зону.

Планировка помещения должна минимизировать ухудшение качества воздуха при обслуживании оборудования; например, техническая зона может быть спроектирована таким образом, чтобы к горячим камерам можно было подойти из другого помещения, не являющегося «чистым помещением».

Во время приготовления ОКРФП в чистом помещении должны присутствовать только лица, непосредственно участвующие в процессе приготовления.

6.2.6 Асептическая рабочая станция должна обеспечивать надлежащую среду с качеством воздуха класса А для асептических процедур. Примерами асептических рабочих станций могут служить ламинарные и изолирующие системы.

При работе в асептических условиях должна быть обеспечена радиационная безопасность операторов. В тех случаях, когда асептические операции включают в себя манипуляции с радиоактивными материалами, должны быть использованы подходящие средства радиационной защиты, без прерывания ламинарного потока.

В зонах класса А необходимо выполнять мониторинг частиц и микробиологический мониторинг. При необходимости мониторинг частиц и микробиологический мониторинг выполняют также в зонах с другими классами.

[1)] Здесь и далее классы определены по ГОСТ Р ИСО 13408-1.

Для оценки риска должен быть использован отбор проб воздуха из рабочих станций и их исследование на радиоактивность. Возможным подходом для оценки качества воздуха по содержанию частиц и микробиологического качества воздуха в рабочих станциях может быть сбор информации о взвешенных частицах при моделировании операций (в отсутствие радиоактивности).

6.2.7 Дополнительно для микробиологического мониторинга во время приготовления или критических этапов приготовления должны быть использованы седиментационные пластины. Для этого на основании результатов оценки риска должен быть разработан план отбора проб и их исследований, в котором должны быть определены объем и периодичность микробиологического мониторинга.

6.2.8 Для всех помещений, установок и оборудования, которые используются в приготовлении ОКРФП, включая рабочие станции с высокоэффективными фильтрами тонкой очистки (HEPA-фильтр) и предварительными фильтрами, должны быть выполнены программы профилактического обслуживания, калибровки и оценочных испытаний. Рекомендуется проводить оценочные испытания (испытание надежности HEPA-фильтра[1)]) асептической рабочей станции сразу после монтажа и в дальнейшем повторять испытания не реже одного раза в год с целью обеспечения желаемого качества воздуха. Более частые испытания необходимы в том случае, если установлено, что качество воздуха является недопустимым (например, при расследовании нарушения стерильности ОКРФП или при обнаружении утечки или снижения оптимального потока воздуха).

6.2.9 Необходимо проводить периодическую замену предварительных фильтров асептической рабочей станции в соответствии с документированной процедурой и планами профилактического обслуживания. Данную операцию должен проводить квалифицированный оператор.

Рекомендовано оснащение ламинарных вытяжек измерителями статического давления с легко считываемыми показаниями, которые позволяют заметить повышение давления в связи с загрязнением фильтра.

Рекомендовано минимизировать количество предметов и оборудования в критической зоне и разместить их таким образом, чтобы ламинарный поток не прерывался.

6.2.10 При входе в помещения для приготовления РФП операторы должны быть в одежде, соответствующей процессу и классу рабочей зоны. Персонал должен надлежащим образом применять асептические приемы в течение всего времени обращения с РФП (это подразумевает использование специальной одежды, стерильных флаконов, стерильных шприцев, стерильных игл и стерильных разбавителей, а также хорошее планирование и надлежащее выполнение работы). Не допускается вносить уличную одежду в раздевалки перед входом в зоны классов C/D.

6.2.11 Правила рабочего режима:

- асептическую рабочую станцию необходимо подвергать очистке через интервалы времени, предусмотренные нормативной документацией;
- сразу после асептических операций на рабочих станциях должен быть выполнен микробиологический мониторинг. Во время сборки стерильных компонентов доступ в помещение постороннего персонала запрещен;
- внутри асептической рабочей станции с ламинарным воздушным потоком допустимо хранить минимально необходимый набор предметов. Предметы не должны существенно влиять на воздушный поток;
- материалы, вводимые в зону класса А, должны быть предварительно подвергнуты санитарной обработке;
- поверхности нестерильных предметов (например, штатив для пробирок, оболочка для стерильных шприцев и фильтры) непосредственно перед помещением в асептическую рабочую станцию должны быть подвергнуты санитарной обработке.

6.3 Оборудование

6.3.1 Оборудование, применяемое при приготовлении РФП, контроле качества и расфасовке ОКРФП, должно быть использовано в соответствии со своим назначением и не приводить к контаминации продукта.

Примечание — Любое оборудование потенциально может влиять на качество и чистоту ОКРФП или приводить к ошибочным или неверным результатам испытаний при неправильном использовании или обслуживании. По этой причине крайне важно, чтобы оборудование использовалось в соответствии с назначением, было правильно установлено, обслуживалось и позволяло стабильно получать надлежащие результаты.

[1)] HEPA-фильтр (англ. high efficiency particulate air filter) — вид воздушных фильтров высокой эффективности.

Конструкция оборудования должна обеспечивать отсутствие химической активности, кумулятивности и сорбирующих свойств поверхностей, которые могут контактировать с компонентами, используемыми при приготовлении РФП (например, исходные материалы, реактивы, растворители, РФП и т. д.) для исключения влияния на качество конечного продукта.

Оборудование должно быть размещено таким образом, чтобы облегчить его использование, очистку и обслуживание, а также минимизировать манипуляции с материалами, необходимыми для работы, и с готовым продуктом.

6.3.2 Должны быть установлены и задокументированы следующие процедуры (в объеме применимости к конкретным процессам приготовления РФП):

- функции приготовления и контроля качества;
- процедуры очистки оборудования;
- процедуры использования, калибровки и обслуживания для каждого из приборов для приготовления, контроля качества и фасовки;
- планирование калибровки и обслуживания с четкими указаниями о периодичности и характере выполняемого обслуживания и калибровки;
- ведение журналов для всех приборов, используемых при приготовлении, контроле качества и фасовке;
- защита оборудования от загрязнения при его нахождении в нерабочем состоянии.

6.3.3 Вновь установленное оборудование до начала его использования в процессах приготовления РФП должно проходить испытания с целью проверки правильности установки и нормальной работоспособности. Данные испытания могут быть выполнены поставщиком оборудования.

Перед использованием оборудования для приготовления РФП необходимо удостовериться, что оборудование при работе в реальных рабочих условиях с реальными заданными параметрами или с использованием выбранного метода позволяет получать надежные результаты, соответствующие установленным требованиям (аттестация в процессе эксплуатации).

6.3.4 Должны быть внедрены планы профилактического обслуживания и калибровки с четким указанием периодичности действий для обеспечения правильной работы оборудования.

При необходимости должна быть выполнена калибровка оборудования до начала его использования по назначению.

Необходимо соблюдать процедуры и периодичность калибровки, рекомендованные поставщиком оборудования, если только ОЛРФП и лицо, ответственное за контроль качества, не решат, что иная периодичность калибровки является более подходящей.

6.3.5 После крупных ремонтов или модернизации оборудования могут потребоваться его повторные испытания. Недопустимо использование неисправного или неправильно работающего оборудования.

Все процедуры испытаний, калибровки и обслуживания должны быть надлежащим образом задокументированы и зарегистрированы в специальном журнале. В журнале должны быть зарегистрированы: дата процедуры, описание выполненной работы, фамилия и имя или подпись лица, проводившего работу.

В том случае, если оборудование разработано самостоятельно в самой организации, или если недоступна документация от соответствующего поставщика или производителя, с целью обеспечения надежных и непротиворечивых результатов работы оборудования должны быть установлены свои собственные процедуры использования, калибровки и обслуживания, включая периодичность.

Вместе с общими рекомендациями, описанными выше, специальное оборудование может потребовать дополнительных мер предосторожности. Ниже перечислены типичные виды оборудования, используемого для приготовления ОКРФП, с кратким описанием характеристик и специальных управляющих воздействий.

6.4 Производственное оборудование

6.4.1 Автоматизированный аппарат для радиохимического синтеза

Автоматизированный аппарат обеспечивает безопасность, надежность и воспроизводимость процесса приготовления ОКРФП. Такой аппарат обычно располагают в горячей камере с соответствующей радиационной защитой. Перед приготовлением ОКРФП оператор должен провести следующие подготовительные проверки:

- качества очистки аппарата для радиохимического синтеза и всех многоразовых компонентов (например, трубок и клапанов из фторопласта). Очистку и промывку необходимо осуществлять согласно установленным процедурам;

- замены всех одноразовых компонентов (например, трубок, реакционных сосудов, колонок очистки, картриджей и т. д.) и их правильной установки и соединения;

- правильной работы системы, в том случае, когда для приготовления ОКРФП требуется полупрепаративная очистка методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и в автоматизированный аппарат встроен соответствующий модуль. Контроль проводят согласно технической документации, а также методом внешнего осмотра на предмет отсутствия просачивания посторонних веществ (например, материала колонки) в мобильную фазу, а также отсутствия утечки мобильной фазы во время очистки. Полученные хроматограммы очистки необходимо сравнить с предыдущими результатами;

- правильной работы устройства для мониторинга и регистрации (например, температуры, давления, расхода);

- следующих параметров, если управление процессом осуществляется микропроцессором:

а) работы системы, в том числе подсистемы регистрации;

б) выбора и использования программы;

в) рабочих параметров.

6.4.2 Горячие камеры

Горячие камеры представляют собой боксы с защитой из свинцовых кирпичей подходящей толщины; внутри камеры обычно располагаются аппарат для радиохимического синтеза и другие автоматизированные устройства. До начала приготовления РФП должны быть проведены следующие проверки:

- герметичность горячей камеры. Необходимо убедиться, что давление соответствует нормативной технической документации (техническим условиям). В ходе данной проверки должна быть проконтролирована исправность системы вентиляции и фильтра;

- наличие и исправность приборов радиационного контроля (как правило, устанавливают в рабочей зоне горячей камеры);

- наличие и исправность блокировки створок горячей камеры. Створки должны быть сблокированы с радиационным монитором и циклотронными мишенями так, чтобы:

а) их нельзя было открыть, если уровень излучения выше установленного порога;

б) исключить разгрузку циклотронных мишеней при открытых створках горячей камеры.

Соответствующий план калибровки и обслуживания должен включать в себя замену фильтра и проверку чистоты воздуха.

6.4.3 Аналитические весы

Должна быть разработана и задокументирована процедура, описывающая надлежащее использование весов, оценку их точности и график калибровки. Работоспособность весов необходимо регулярно контролировать путем взвешивания двух или более стандартных гирь. Калибровочные гири, используемые для ежедневной оценки, должны охватывать весь диапазон взвешивания.

Весы необходимо подвергать периодической поверке и калибровке по ГОСТ 8.520 согласно установленным межповерочным интервалам. После устранения неисправности или отказа должна быть проведена внеплановая поверка и калибровка по ГОСТ 8.520.

6.4.4 Устройства регистрации температуры

Устройства регистрации температуры используют для контроля температуры в сухожаровом шкафу, холодильнике, фризере и инкубаторе. Для облегчения процесса документирования и фиксации отклонений рекомендовано использование автоматизированных регистрирующих устройств.

6.4.5 Системы фасовки РФП

Системы фасовки представляют собой полностью автоматизированные или имеющие дистанционное управление системы, используемые для приготовления из нерасфасованного радиофармацевтического раствора индивидуальных доз РФП, которые, как правило, содержатся в стеклянных флаконах.

Системы фасовки располагают в горячих камерах с надлежащей защитой, способных надежно обеспечить ламинарный поток через всю рабочую зону.

При использовании полностью автоматизированных систем должны быть проведены следующие проверки:

- качества очистки и промывки системы. Очистку и промывку необходимо осуществлять согласно установленным процедурам;

- замены всех одноразовых компонентов (например, трубок, реакционных сосудов, колонок очистки, картриджей и т. д.) и их правильной установки и соединения;

- в том случае, когда управление процессом осуществляется микропроцессором, необходимо контролировать правильность:

а) работы системы, в том числе подсистемы регистрации;

б) выбора и использования программы;

в) рабочих параметров.

- исправности HEPA-фильтра горячей камеры (поскольку радиофармацевтические фасовочные системы обычно работают в среде класса А). При использовании специально спроектированных горячих камер вышеупомянутая проверка может быть выполнена с помощью встроенных средств в соответствии с рекомендациями изготовителя.

6.5 Оборудование контроля качества

Ниже приведен рекомендованный перечень оборудования и методы его контроля.

6.5.1 Газовый хроматограф

В начале каждого рабочего дня необходимо убедиться, что газохроматографическая система работает правильно с помощью введения, по меньшей мере, одного стандарта (стандартный образец или внутренний стандарт) перед введением рабочих образов, при этом значения времени удерживания должны находиться в пределах заданных интервалов.

6.5.2 Система ВЭЖХ

Полученную хроматограмму очистки необходимо тщательно сравнить с предыдущими результатами. Система ВЭЖХ должна быть оснащена детекторами, пригодными для поставленной цели и обладающими достаточной чувствительностью. В начале каждого рабочего дня необходимо убедиться, что система ВЭЖХ работает правильно с помощью анализа подходящего стандартного образца. Должно быть выполнено, по меньшей мере, одно введение стандарта (стандартный образец или внутренний стандарт) перед введением рабочих образов, при этом значения времени удерживания должны находиться в пределах заданных интервалов.

6.5.3 Калибратор активности радионуклидов

Точность и линейность калибратора активности радионуклидов, используемого для измерения радиоактивности ОКРФП, необходимо оценивать при вводе в эксплуатацию и через определенные интервалы времени в процессе работы. Прибор должен быть откалиброван в соответствии с признанными на национальном уровне методами или инструкциями производителя. Испытание на пригодность системы должно включать в себя измерение эталонного радионуклидного источника с подходящей энергией излучения. Для некоторых радионуклидов при вводе в эксплуатацию калибратора активности радионуклидов критически важно определить геометрические поправочные коэффициенты.

6.5.4 Сканер радиохроматограмм

Для измерения распределения радиоактивности на пластинках тонкослойной хроматографии рекомендуется использовать сканер радиохроматограмм (или аналогичное оборудование, обеспечивающее получение радиохроматограмм). Сканер должен обладать достаточной чувствительностью и пространственным разрешением для поставленных целей по разделению и количественному определению. Необходимо выполнять рекомендованные изготовителем проверки и обслуживание.

6.5.5 Многоканальный анализатор

Для определения радионуклидной чистоты и идентификации любых примесных радионуклидов, как правило, используют многоканальный гамма-спектрометр с подключенным к нему калиброванным сцинтилляционным детектором NaI или полупроводниковым детектором из германия, компенсированного литием Ge(Li) (предпочтительнее). Система в сборе должна иметь достаточную чувствительность и пространственное разрешение для поставленной цели. Необходимо выполнять калибровку и профилактическое обслуживание в соответствии с рекомендациями производителя. Если обнаружены проблемы в работе многоканального анализатора, интервал между очередными проверками может быть сокращен.

7 Документация

7.1 Обеспечение качества основано на системе документации, организованной в бумажной или электронной форме, включающей в себя любые документы, СОП и записи, относящиеся к соответствующим этапам процесса приготовления РФП, целью которых является обеспечение прослеживаемости всего процесса. Все документы, относящиеся к приготовлению ОКРФП, должны быть подготовлены, пересмотрены, утверждены и распространены в соответствии с документированной процедурой. Как указано выше, документированные процедуры должны охватывать все аспекты процесса приготовления РФП, включая технические характеристики материалов и их проверку, производство и процедуры контроля качества, общие СОП по обеспечению качества, очистку и обслуживание без ограничения.

7.2 Документированные процедуры должны определять отбор и контроль каждого материала (компоненты, контейнеры и укупорки). Процедуры должны охватывать жизненный цикл материала, начиная с его получения и до конечного использования. В зависимости от обстоятельств должны быть

разработаны и внедрены документированные процедуры, описывающие получение, хранение на карантине, входную регистрацию, идентификацию, хранение, обработку, испытание представительной выборки, допуск или отбраковку компонентов и радиофармацевтических контейнеров и укупорок.

7.3 В записях об очистке и обслуживании основного оборудования в дополнение к дате, времени и подписи лица, проводившего эти работы, где это применимо, должны быть отражены номер продукта и номер партии.

7.4 Записи необходимо хранить не менее года. При этом период хранения архива должен соответствовать действующему законодательству.

8 Приготовление и средства управления процессом

8.1 Отклонения и изменения

В ПЭТ-центре должны быть документированные процедуры для работы с отклонениями. Отклонения от технологического протокола должны быть задокументированы как для определения тенденций, так и для того, чтобы гарантировать принятие корректирующих или профилактических мер. Примерами частых отклонений могут служить утечки из реактора, отклонения в препаративной ВЭЖХ хроматограмме, загрязнение трубок и неожиданно низкое значение радиохимического выхода. При введении любых изменений, которые могут повлиять на качество РФП, должна быть задействована процедура контроля изменений. Указанные изменения включают в себя изменения метода приготовления, а также изменения в контроле качества, оборудовании, программном обеспечении, производстве и смену поставщиков.

8.2 Средства управления процессом

8.2.1 Средства управления процессом должны включать в себя:

- мониторинг всех измеримых параметров;
- микробиологический контроль асептической обработки и стерилизующего фильтрования;
- контроль целостности мембраны фильтра;
- анализ бионагрузки.

8.2.1.1 Мониторинг измеримых параметров, таких как показатели давления, температуры, уровней радиоактивности и расходов газа и жидкости в соответствующих местах процесса и в заданные моменты времени, проводят с целью обеспечения контроля материалов на протяжении всего процесса приготовления РФП.

8.2.1.2 Микробиологический контроль асептической обработки и стерилизующего фильтрования проводят для поддержания необходимого уровня асептики при приготовлении РФП. Даже если приняты меры по минимизации микробиологической контаминации во время синтеза, ОКРФП считают нестерильным, пока он не пройдет через стерилизующий фильтр. В общем случае для стерилизации растворов рекомендовано использовать имеющиеся в продаже предварительно стерилизованные фильтры при условии, что поставщик имеет хорошую репутацию, фильтр сертифицирован на совместимость с продуктом и соответствует требуемым техническим характеристикам.

8.2.1.3 Контроль целостности мембраны фильтра проводят непосредственно после фильтрации с целью подтверждения соответствия фильтра техническим требованиям, а также того факта, что целостность фильтра не была нарушена до или во время его использования. Эта проверка может быть выполнена с помощью теста на удержание давления или испытанием на появление пузырька. Испытание на целостность фильтра необходимо проводить при условиях, соответствующих требованиям радиационной безопасности. Если указанные требования исключают проведение испытания сразу после фильтрации, то на основании анализа риска может быть рассмотрена возможность использования двух последовательных фильтров стерилизации вместо проверки целостности фильтра.

8.2.1.4 Анализ бионагрузки проводят путем отбора проб на промежуточных этапах и в конце синтеза, проводимого без радиоактивности и стерилизующей фильтрации, и последующего исследования на стерильность. Периодичность контроля определяют на основании анализа рисков. Особое внимание необходимо уделить линиям перекачки, затворам и системам ВЭЖХ. Линии перекачки, используемые для синтеза и переноса растворов или продуктов, обычно изготовлены из стойкого пластика и пригодны для повторного использования. Как правило, очистку проводят органическими растворителями, ополаскиванием водой для инъекций, промыванием испаряющимся растворителем, сушкой инертным газом (например, азотом, гелием, аргоном). Данные меры помогают контролировать микробную контаминацию. Органические растворители, такие как этанол и ацетон, используют для завершающей промывки, после чего контейнеры и линии могут быть легко высушены. Для ОКРФП с очень коротким периодом полураспада (вода с ^{15}O и аммиак с ^{13}N) может быть использована длинная линия для доставки нескольких партий в удаленную зону для дальнейшей обработки.

Должны быть определены процедуры для обеспечения чистоты и отсутствия бактериального загрязнения этих линий и загрязнения бактериальным эндотоксином:

- колонок со смолами и других колонок. Колонки со смолой являются потенциальным источником микробов и бактериальных эндотоксинов. Для ограничения бионагрузки следует использовать смолы с низким микробиологическим показателем. Материал, используемый для подготовки колонок со смолой, должен быть пригоден для обработки и ополаскивания большим количеством воды для инъекций с целью минимизации риска контаминации. Подготовленная колонка должна быть надлежащим образом промыта. Для контроля контаминации следует хранить колонки со смолами при низкой температуре. Не рекомендуется хранение в течение продолжительного времени и длительное хранение влажных колонок. Другие ВЭЖХ колонки и выходные линии хотя и менее подвержены бактериальному загрязнению, необходимо также регулярно проверять на бионагрузку и промывать 70 % этанолом через установленные интервалы времени;
- водных растворов. Воду необходимо использовать в стерилизованной форме (вода для инъекций). После открытия очередной емкости со стерилизованной водой или после розлива очередного объема воды данный объем должен быть использован в тот же день;
- изделий из стекла. Стеклянные реакционные пробирки из модуля синтеза необходимо очищать с применением проверенных методов для обеспечения их чистоты. Процедура очистки не должна влиять на качество ОКРФП. Изделия из стекла рекомендуется высушивать и подвергать депирогенизации в сухожаровом шкафу. Пробирки необходимо извлекать из сухожарового шкафа непосредственно перед радиохимическим синтезом или их необходимо хранить в чистых беспылевых пакетах.

8.3 Регламенты приготовления и протоколы приготовления партий

8.3.1 Регламенты приготовления препаратов и контрольные записи являются основными документами, описывающими процесс приготовления продукта. Регламенты приготовления служат шаблонами для протоколов на каждую из партий РФП, документирующих их приготовление. Лицо, ответственное за приготовление РФП, должно утвердить регламенты приготовления препаратов, формы контрольных записей и любые изменения в них до введения в действие.

8.3.2 Регламенты приготовления РФП и контрольные записи должны включать в себя логические, хронологические пошаговые указания, документирующие процесс приготовления ОКРФП. Там, где это применимо, описание приготовления должно быть разбито на разделы: например, операции с ускорителем, радиохимический синтез, этапы очистки, составление готового продукта и контроль качества. Рекомендуется заранее определить и полностью описать весь процесс приготовления в регламентах приготовления и контрольных записях. Может быть дана ссылка на СОП по выполнению отдельных этапов. Регламент приготовления и контрольные записи должны включать перечень технических характеристик для каждого критического этапа. Критические этапы включают этап процесса, условия процесса и другие относящиеся к процессу параметры, которые должны удовлетворять заранее заданным критериям, чтобы конечный продукт соответствовал своим характеристикам.

8.3.3 Протоколы приготовления партии должны включать документацию, в которой должно быть отражено выполнение каждого значимого этапа приготовления. Записи в протокол приготовления партии необходимо делать сразу после выполнения действий (порядок записей должен соответствовать порядку действий) и должны быть датированы, а лицо, сделавшее запись, должно быть идентифицировано (посредством подписи или инициалов). Исправления в записях на бумаге должны быть датированы и подписаны или обозначены инициалами, при этом исходная запись должна оставаться читаемой. Рекомендуется рассматривать и утверждать протоколы приготовления на каждую выпускаемую партию РФП (подпись/инициалы и дата).

9 Лабораторные средства контроля

9.1 Требования к лабораториям

9.1.1 При определении объема выполняемых испытаний и измерений для целей контроля качества необходимо принимать во внимание информацию о стабильности, физические и химические свойства ОКРФП. Объем выполняемых испытаний и измерений должен быть определен на основе оценки риска. Контроль качества и действия по выпуску должны быть независимы от действий по приготовлению РФП.

Каждая лаборатория ПЭТ-центра, участвующая в контроле качества, должна иметь и следовать документированным процедурам проведения каждого испытания и регистрации результатов.

Каждая лаборатория ПЭТ-центра должна иметь научно обоснованные процедуры отбора образцов и испытаний, разработанные с целью гарантии соответствия компонентов, контейнеров, укупорок и

ОКРФП требуемым критериям качества, которые могут быть определены конкретной монографией Государственной фармакопеи Российской Федерации. Если такая монография отсутствует, то критерий качества должен соответствовать принципам, установленным общими монографиями и руководствами.

9.1.2 Лабораторные аналитические методы должны быть пригодны для поставленных целей и обладать достаточной чувствительностью, избирательностью, точностью и воспроизводимостью. Могут быть использованы альтернативные методы испытаний, если лаборатория продемонстрировала, что они как минимум эквивалентны методу фармакопеи. Аналитические методы должны пройти валидацию, если они отличаются от методов фармакопеи или если для рассматриваемого РФП отсутствует соответствующая монография фармакопеи.

9.1.3 Подлинность, чистота и качество реагентов, растворов и расходных материалов, используемых в процедурах испытаний, должны соответствовать цели их использования. Все приготовленные растворы должны быть надлежащим образом промаркированы для правильной идентификации их названия и состава. Каждая лаборатория должна хранить полные записи по всем испытаниям, которые требуются для обеспечения соответствия утвержденным характеристикам.

9.1.4 Записи должны включать:

- описание образца, полученного для испытания, включая источник, партию или номер лота, дату и время отбора образцов, дату и время доставки образцов на испытания, количество образцов;
- описание каждого метода, используемого при испытаниях образца, запись всех расчетов, выполненных в процессе каждого из испытаний и указание веса или другой меры образца в каждом из испытаний;
- данные, полученные в течение выполнения каждого из испытаний, включая графики, диаграммы и спектры лабораторных средств измерения, надлежащим образом идентифицированные, чтобы был виден конкретный компонент, материал, используемый в процессе, или РФП — для каждого испытываемого лота. Также могут быть задокументированы и включены в протокол на партию и в контрольные записи необработанные данные (например, хроматограммы, спектры и распечатки) и любые расчеты. Должны быть выполнены и задокументированы меры лабораторного контроля;
- сертификат анализа, который должен включать результаты испытаний и их соответствие установленным критериям приемки, подписанный сотрудником, ответственным за контроль качества;
- отклонения от документированной процедуры должны быть задокументированы и обоснованы. Любые результаты, выходящие за границы установленных показателей, должны быть исследованы и задокументированы;
- инициалы или подписи участвовавших в испытаниях сотрудников, время и дату проведения испытаний.

9.1.5 Все оборудование, используемое для выполнения испытаний, должно быть пригодно для поставленных задач и должно обеспечивать правильные результаты. ПЭТ-центр должен иметь и следовать документированным процедурам и обеспечивать периодическую калибровку, осмотры, проверки и обслуживание оборудования, эти виды деятельности должны быть задокументированы.

9.2 Контроль исходного материала

В зависимости от обстоятельств процессы закупок и использования материалов должны включать в себя следующие элементы.

9.2.1 Выбор поставщика

Необходимо выбирать только аттестованных поставщиков. Поставщик является аттестованным, если есть доказательства его способности обеспечивать поставки материалов, которые стабильно соответствуют всем требованиям по качеству. Поставщик может быть аттестован на основании результатов аудита, ответов на анкету по обеспечению качества или на основании опыта сотрудничества с данным поставщиком. В любом случае, аттестация поставщика должна быть задокументирована.

Поставщик должен сообщать в ПЭТ-центр обо всех существенных изменениях в производстве поставляемой продукции.

Предпочтительно иметь более одного аттестованного поставщика для каждого компонента.

В том случае, если есть указания на то, что поставляемые материалы несоответствующего качества, необходимо произвести замену поставщика.

9.2.2 Входной контроль материалов

При получении каждого лота материалов должна быть выполнена процедура входного контроля с целью проверки правильности выполнения заказа и доставки заказа в надлежащем состоянии.

Каждый лот должен быть зарегистрирован и ему должен быть присвоен идентификационный код. Код будет использован при распределении лота. Необходимо выполнить документирование достаточного объема информации, который позволит обеспечить полную прослеживаемость каждого лота.

Рекомендуется перед направлением на использование разделить поступившие материалы и поместить их в соответствующим образом спроектированную зону на карантин с обозначением «Карантин». После этого можно провести осмотр лота, отбор образцов и их испытания, если это применимо.

9.2.3 Выпуск материалов

Все материалы должны быть разрешены для использования. Данный допуск должен быть зарегистрирован с сохранением данных проверки и испытаний.

Рекомендовано иметь журнал для записи информации по получаемым компонентам, содержащий такие сведения как дата получения, количество в отправлении, наименование поставщика, номер лота, срок годности, результаты проведенных испытаний и имя сотрудника, ответственного за допуск.

Разрешенные материалы могут быть промаркированы надписью «Пригоден» с указанием идентификационного кода, условий хранения и срока годности.

Рекомендуется хранить материалы с соблюдением необходимых условий в зоне, предназначенной для разрешенных к использованию материалов.

Если лот забракован, рекомендуется маркировать его надписью «Брак», отделить его и надлежащим образом утилизировать, документально оформив каждое действие.

Обращение с разрешенными материалами и их хранение должны исключать их деградацию и загрязнение.

10 Валидация процесса

10.1 При условии наличия устоявшейся практики приготовления ОКРФП валидация может быть выполнена с использованием архивных записей. В этом случае объем накопленной информации должен позволять обосновывать решение о том, что существующий процесс обеспечивает выпуск партий ОКРФП, соответствующих установленным критериям выпуска. Накопленная информация должна подтверждать, что процесс приготовления был устойчивым, а также должны быть зафиксированы все изменения в процессе и сбои, если они имели место.

10.2 В отношении новых процессов и при внесении значительных изменений в существующие процессы перед началом использования партий РФП для клинических целей необходимо продемонстрировать, что новый или измененный процесс позволяет стабильно выпускать ОКРФП, которые соответствуют установленным критериям выпуска.

Данная верификация должна быть выполнена в соответствии с документированным протоколом и, как правило, включать не менее трех последовательных успешных приготовлений (контрольные партии).

В связи с коротким периодом полураспада некоторых позитрон-эмитирующих радионуклидов при валидации процесса необходимо принимать во внимание необходимость использования ОКРФП до того, как все испытания контроля качества будут завершены. Валидация должна включать тщательную оценку риска, а процедуры приготовления и контроля качества должны быть достаточно устойчивыми и надежными, чтобы гарантировать, что РФП может быть выпущен до завершения всех испытаний. Данное решение должно быть обосновано в письменной форме и утверждено ОЛРФП. В данной ситуации рекомендуется обработка каждой партии в строгом соответствии с документированной процедурой, проведение испытаний в полном объеме (кроме исследования на стерильность) и оценка соответствия всем требованиям процедуры и испытаний для оценки качества перед завершающим выпуском.

11 Средства контроля конечного продукта

11.1 Критерии приемки

Перед выпуском каждый РФП должен быть испытан с целью демонстрации соответствия критериям приемки.

11.1.1 Аналитические методы должны соответствовать критериям, определенным в специальных монографиях Государственной фармакопеи Российской Федерации, если это применимо. Если такая специальная монография отсутствует, аналитические методы должны пройти полную валидацию. С учетом характеристик детекторов радиоактивности может оказаться невозможным провести валидацию аналитических методов определения радиохимической и радионуклидной чистоты и, следовательно, может оказаться затруднительным удовлетворить всем критериям приемки. В таких случаях валидация метода может быть ограничена определением воспроизводимости, линейности и избирательности.

11.1.2 Аналитические методы должны быть подвергнуты повторной валидации при внесении существенных изменений в аналитическую процедуру. Примеры таких изменений включают в себя замену детектора и модификацию процедуры радиохимического синтеза. Показатели точности, чувствительности, избирательности и воспроизводимости методов испытаний должны быть задокументированы. ОКРФП с коротким периодом полураспада (например, аммиак с ^{13}N) могут быть приготовлены в виде нескольких субпартий в течение одного дня. Могут быть проведены испытания начальной субпартии конечного продукта, при условии, что на достаточном количестве субпартий продемонстрировано, что выпускаемый продукт соответствует установленным критериям.

11.1.3 В том случае, если партия ОКРФП не соответствует критериям приемки, ОКРФП может быть подвергнут повторной обработке, при условии следования установленным процедурам (выработки продукта и контроля процесса) и соответствия конечного продукта перед окончательным выпуском установленным характеристикам. При использовании варианта повторной обработки рекомендуется задокументировать данное событие и описать все условия в отчете об отклонении.

Примерами повторной обработки могут служить повторный прогон через колонку очистки для удаления примеси или повторное прохождение через фильтр, если первый фильтр не выдержал испытание на целостность.

Целесообразно определить и ввести в действие механизм информирования ответственного клинициста о несоответствии ОКРФП предъявляемым требованиям, например, по качеству и чистоте.

11.2 Испытания стабильности

ОКРФП должен оставаться стабильными при хранении. ОКРФП могут иметь короткие сроки хранения из-за коротких периодов полураспада радионуклидной метки.

Примечания — На стабильность необходимо обращать внимание в связи с процессами радиолиза под действием излучения.

В некоторых ОКРФП (например, фтор-18-допа) могут происходить быстрые химические изменения. Следовательно, должны быть определены подходящие параметры для установления и документирования стабильности ОКРФП при предполагаемых условиях хранения. Примерами параметров стабильности могут служить радиохимическая подлинность и чистота (включая уровни радиохимических примесей), внешний вид, pH, эффективность стабилизатора или консерванта, химическая чистота. Необходимо применять методы индикации стабильности, посредством которых можно различать продукты деградации и примеси. Испытания ОКРФП на стабильность необходимо проводить при самых высоких концентрациях радиоактивности. Необходимо провести исследование не менее трех партий конечного продукта при наихудших условиях хранения в течение периода, равного установленному сроку хранения ОКРФП.

Несмотря на то, что исследования стабильности проводят для обоснования срока хранения ОКРФП, сроки хранения могут быть впоследствии изменены после надлежащей процедуры испытания.

11.3 Стандартные образцы

Для проведения большинства анализов используют стандартные образцы. Стандартные образцы должны быть определены в процедуре анализа, СОП или описаны в фармакопее.

При наличии у ПЭТ-центра собственных стандартных образцов необходимо документировать данные, которые полностью подтверждают подлинность и чистоту материала. Соответствующая документация, например, опорные спектры или другие вспомогательные данные для подтверждения подлинности и чистоты стандартных образцов, может быть получена от поставщика.

11.4 Микробиологические испытания

Микробиологические испытания на стерильность должны быть начаты сразу после завершения приготовления ОКРФП. В том случае, если образец для испытаний на стерильность хранится длительное время, необходимо продемонстрировать, что период хранения не оказывает негативного влияния на результаты испытаний.

Рекомендовано испытания на стерильность проводить во внешней лаборатории.

При испытаниях на стерильность должна быть применена асептическая методика. Испытания должны соответствовать требованиям стандартов Государственной фармакопеи Российской Федерации.

11.5 Испытания на бактериальный эндотоксин

Испытание на бактериальный эндотоксин должно быть выполнено для стерильных ОКРФП, предназначенных для инъекций. Данное испытание должно быть выполнено с помощью гель-тромб метода или быстрого фотометрического метода измерения эндотоксина. Доставка продукта может быть произ-

ведена сразу после начала испытания на эндотоксин по методу, рекомендованному фармакопеей. При этом результаты испытаний на бактериальный эндотоксин должны быть получены до введения продукта человеку и соответствовать разработанным критериям.

Если результаты любого испытания на эндотоксин превышают допустимый предел, или если испытания на стерильность являются положительными по росту микробов, немедленно должно быть проведено полное расследование, а его результаты должны быть задокументированы. Следует незамедлительно принять корректирующие меры, основанные на результатах расследования.

12 Условный выпуск готового продукта

12.1 В случаях, когда одно из требуемых испытаний конечного продукта не может быть завершено в связи с поломкой аналитического оборудования, должны быть установлены критерии, руководствуясь которыми может быть осуществлен выпуск ОКРФП. При надлежащем уровне обслуживания оборудования поломки должны быть редкими.

Должно быть определено влияние отсутствия испытания на безопасность и эффективность ОКРФП. Условный выпуск должен быть редким. Могут быть выпущены только продукты, соответствующие всем критериям условного выпуска.

12.2 Условный выпуск ОКРФП не допустим в случае невозможности проведения испытаний на радиохимическую подлинность и чистоту активного фармацевтического компонента в ОКРФП.

12.3 Все действия по условному выпуску должны быть задокументированы. Для обеспечения возможности последующего анализа образцов их необходимо хранить в соответствующих условиях в течение периода, определенного нормативной документацией.

13 Маркировка

Маркировка может быть выполнена печатным способом (например, посредством персонального компьютера и принтера) или быть рукописной. В связи с аспектами, связанными с возможным облучением, общей практикой является подготовка большей части маркировки заблаговременно.

До фильтрации радиоактивного продукта на пустой флакон может быть наклеена этикетка, содержащая часть информации (например, наименование продукта, номер партии, дата), а после завершения испытаний, на наружный защитный контейнер может быть добавлена дополнительная этикетка с требуемой информацией (например, активностью препарата).

Также может быть использована этикетка для маркировки непосредственно контейнера при условии, что существует способ ассоциации этикетки с флаконом в том случае, если этикетка будет удалена.

При любом способе нанесения маркировки информация на этикетке должна быть доступна.

Должна быть выполнена завершающая проверка наличия на контейнере и радиационной защите этикетки, содержащей правильную и полную информацию.

14 Работа с претензиями

Должно быть определено лицо, ответственное за сбор информации о препарате, характере претензий и за незамедлительное проведение расследований. Если есть какие-либо основания полагать, что причина претензий связана с ОКРФП, немедленно должны быть предприняты корректирующие действия.

15 Внутренние аудиты

15.1 Подразделение по обеспечению качества должно осуществлять мониторинг соответствия Системы контроля качества установленным процедурам и практикам не реже одного раза в год в рамках внутреннего инспектирования.

15.2 Дополнительные внешние инспекции необходимо выполнять после проведения подготовки нового персонала и/или внедрения существенных изменений в процесс приготовление ОКРФП в целом.

15.3 Внутренние инспекции необходимо проводить в форме аудита минимум двумя сотрудниками, для которых должна быть определена специальная тема проверки (например, персонал, оборудование, записи, относящиеся к партиям), что позволяет более определенно обнаруживать недостатки.

15.4 Любые недостатки в системе контроля качества должны быть задокументированы, включая соответствующие меры по их устранению. Любые недостатки должны являться предметом последующего аудита. Результаты данных инспекций должны быть сохранены.

16 Записи

Записи необходимо хранить в доступном месте. В случае проведения инспекций любому внутреннему или внешнему инспектору должен быть предоставлен доступ к записям.

Записи, которые целесообразно сохранять, включают в себя лабораторные записи, результаты, выходящие за пределы установленных характеристик, регламенты приготовления и протоколы партий, записи, относящиеся к распределению, а также папки по претензиям.

Записи допускается хранить в электронной форме при условии, что обеспечены документированные меры по надлежащей защите информации, и задействован план резервного копирования. Записи необходимо хранить в течение не менее одного года. При этом сроки хранения архивов должны соответствовать действующему законодательству.

УДК 658.562 ОКС 11.040.55

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, ПЭТ-центры, качество, приготовление, процедуры, правила производственной практики, ответственное лицо

БЗ 7—2017/105

Редактор *А.В. Хрусталев*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 14.06.2017. Подписано в печать 20.06.2017. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10. Тираж 25 экз. Зак. 988.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru)@gostinfo.ru

gost.e-ecolog.ru