ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57298— 2024

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие правила производства и изготовления

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2024

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

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 10 июля 2024 г. № 910-ст

4 ВЗАМЕН ГОСТ Р 57298—2016, ГОСТ Р 57496—2017

*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

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2024

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 по изготовлению РФЛП 2
4 Изготовление РФЛП с использованием радионуклидных генераторов из радионуклидных предшественников и наборов для РФЛП 9
5 Изготовление РФЛП из химических предшественников и радионуклидных предшественников 10
Библиография 17

Введение

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) относятся к особой группе лекарственных препаратов, что обусловлено наличием в их составе радионуклида, небольшим объемом серии и особенностями государственного регулирования.

Данные лекарственные препараты могут производиться предприятиями по производству лекарственных средств в соответствии с лицензией на производство, включая требования надлежащей производственной практики, и проходить процедуру государственной регистрации. Также эти препараты могут изготавливаться в медицинских организациях в соответствии с требованиями, установленными в [1] и [2], и не подлежать процедуре государственной регистрации.

Тем не менее существуют общепринятые международные подходы к организации этой деятельности, описанные в документах Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанные на общих принципах защиты пациентов от недоброкачественных небезопасных лекарственных средств.

За время, прошедшее с даты издания предыдущей версии стандарта, произошли значительные изменения в законодательстве, регулирующем лекарственные средства, которые были учтены в настоящем стандарте.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие правила производства и изготовления

Radiopharmaceuticals. General guidelines for production and preparation

Дата введения — 2025—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит рекомендации по соблюдению общих принципов и правил изготовления (производства) радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в небольших количествах, касающиеся деятельности по приобретению исходных материалов и продуктов, их приемке и хранению, выполнению технологических операций по получению РФЛП и его упаковыванию в первичную упаковку, проведению контроля качества, разрешению на отпуск, хранению готовой продукции, поставке и сопутствующему мониторингу.

При выполнении положений настоящего стандарта необходимо соблюдать обязательные требования к изготовлению РФЛП, установленные в [1], [2].

Производство РФЛП осуществляется производителями (в том числе ПЭТ-центрами) в соответствии с установленными требованиями [3], [4].

Также могут применяться положения настоящего стандарта, если они не противоречат вышеуказанным требованиям.

Деятельность медицинских работников по приготовлению индивидуальной дозы РФЛП перед непосредственным применением (например, из многодозового флакона) не входит в область применения настоящего стандарта.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **готовый продукт (продукция):** Лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая упаковывание в окончательную упаковку и маркировку, контроль качества и выдачу разрешения на отпуск.

2.2 **корректирующие и предупреждающие действия;** CAPA: Действия, направленные на устранение причины выявленных и потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций, включая отклонения, результаты (тренды), выходящие за рамки спецификаций, замечания, сделанные при аудитах качества (включая самоинспекции).

Примечание — Несоответствия необходимо расследовать для выявления основных причин их появления. Методология планирования и выполнения CAPA должна приводить к улучшению продукта и процесса, расширению знаний о них.

2.3 **набор для приготовления радиофармацевтического лекарственного препарата;** набор для РФЛП: Лекарственный препарат, который подлежит восстановлению или химическому связыванию с радионуклидами для получения готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата, как правило, перед его использованием.

Примечание — Радиофармацевтический набор содержит необходимые компоненты для приготовления РФЛП за исключением радионуклида.

Издание официальное

2.4 **ответственное лицо за радиофармацевтический лекарственный препарат:** Специалист с высшим или средним профессиональным образованием, обладающий достаточными знаниями и опытом в области радиофармацевтики и смежных областях.

Примечания

1 Требования, предъявляемые к специалистам, установлены в [5], [6].

2 Рекомендуется наличие трудового стажа в области производства или изготовления РФЛП.

2.5 **радионуклидный генератор:** Любая система, содержащая фиксированный первичный радионуклид, из которого образуются вторичные радионуклиды, извлечение которых осуществляется путем элюирования или другим способом и которые используются в радиофармацевтическом лекарственном препарате.

2.6 **радионуклидный предшественник:** Радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклида в другое вещество с целью получения радиофармацевтического лекарственного препарата.

2.7 **радиофармацевтический лекарственный препарат;** РФЛП: Лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества.

Примечания

1 РФЛП используют для диагностических или терапевтических целей, в том числе для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), получают с использованием радионуклидных генераторов, циклотронов, наборов для приготовления радиофармацевтических препаратов, растворов радионуклидов, химических и радионуклидных предшественников.

2 РФЛП, производимые (изготавливаемые) в небольших количествах, — это РФЛП разного назначения [для ПЭТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или для терапевтических целей], не предназначенные для коммерческого применения, в том числе экстемпорального изготовления, получаемые с использованием генераторов и наборов, автоматизированных модулей синтеза.

2.8 **радиофармацевтический лекарственный препарат экстемпорального изготовления:** Радиофармацевтический лекарственный препарат, изготовленный в индивидуальной дозировке для индивидуальных пациентов по медицинским показаниям согласно требованиям медицинских организаций.

2.9 **результаты, выходящие за рамки спецификации;** OOS-результаты: Результаты, не соответствующие критериям приемлемости или нормам, установленным в спецификациях.

2.10 **химические предшественники:** Вещества синтетического или природного происхождения, которые после мечения радионуклидом представляют собой молекулы, которые самостоятельно или в результате последующих химических превращений обеспечивают доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням.

3 Общие положения по изготовлению РФЛП

3.1 Фармацевтическая система качества РФЛП

3.1.1 Для гарантии качества выпускаемой продукции организации необходимо разработать и обеспечить надежное функционирование фармацевтической системы качества РФЛП (ФСК РФЛП), включающей процесс управления рисками для качества. ФСК РФЛП включает комплекс мер и мероприятий, обеспечивающих изготовление РФЛП надлежащего качества. Масштаб системы качества зависит от объема и сложности процедур, выполняемых организацией (см. разделы 4 и 5), однако все установленные требования должны быть выполнены.

3.1.2 ФСК РФЛП организации должна гарантировать:

а) что разработка и изготовление РФЛП базируются на актуальных знаниях о процессах и продуктах;

б) операции по изготовлению и контролю качества определены и соответствуют установленным требованиям (см. [1]—[3]) и требованиям настоящего стандарта;

в) применение РФЛП у пациента до выдачи ответственным лицом за РФЛП разрешения на отпуск не допускается. Ответственное лицо за РФЛП удостоверяет, что каждая серия РФЛП была изготовлена (произведена), проконтролирована и хранилась в соответствии с установленными требованиями и требованиями настоящего стандарта;

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

3.1.3 Отклонения, изменения, OOS-результаты и CAPA

3.1.3.1 В организации необходимо наличие документированной процедуры, устанавливающей порядок работы с отклонениями. Все отклонения от протоколов изготовления регистрируют, чтобы обеспечить выявление трендов (тенденций) и проведение CAPA.

3.1.3.2 В организации должна функционировать система управления изменениями, чтобы исключить их негативное влияние на качество РФЛП, включая процессы изготовления РФЛП, контроля качества, оборудование, программное обеспечение, управление поставщиками.

3.1.3.3 Организации необходимо иметь процедуры (процессы) по управлению OOS-результатами и CAPA.

3.2 Персонал

3.2.1 Общие требования

3.2.1.1 Организация должна иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимое образование, квалификацию, обучение и опыт работы, а также необходимые ресурсы, включая оборудование и помещения, обеспечивающие выполнение персоналом своих обязанностей. Роль персонала в организации описывают, например, в организационной схеме.

3.2.1.2 Организация должна поддерживать в актуальном состоянии записи о каждом сотруднике, занятом в изготовлении РФЛП, включая, например, резюме сотрудников, должностные инструкции и документы об образовании, обучении, аттестации и т. п.

Организация обеспечивает радиационную безопасность персонала в соответствии с [7].

3.2.1.3 Персонал, непосредственно занятый в изготовлении РФЛП, включая сотрудников, осуществляющих уборку и техническое обслуживание, проходит обучение радиационной безопасности, включая правила радиационной защиты, порядок обращения и хранения радиоактивных материалов, способы их дезактивации.

3.2.1.4 Персоналу, работающему со стерильными материалами, необходимо соблюдать технику асептической работы, включая ношение соответствующей специальной одежды и использование стерильных расходных материалов.

3.2.2 Ключевой персонал

3.2.2.1 Изготовление и контроль качества РФЛП осуществляет и контролирует квалифицированный персонал. В организации назначают ответственное лицо за РФЛП.

3.2.2.2 Ответственное лицо за РФЛП выполняет следующие функции:

а) определяет процедуры проверки и оценки исходных материалов и гарантирует, что каждая серия исходных материалов была проверена и оценена на соответствие требованиям спецификации до использования;

б) проводит проверку записей об изготовлении и контроле качества (досье на серию) на правильность и полноту заполнения и соответствия установленным спецификациям до принятия решения о разрешении или отклонении серии РФЛП;

в) утверждает процедуры, спецификации, процессы и методики, включая соответствующие стандартные операционные процедуры (СОП);

г) гарантирует, что весь персонал надлежащим образом обучен и аттестован;

д) расследует ошибки (отклонения) и гарантирует, что CAPA были предприняты для устранения и предотвращения их в будущем;

е) гарантирует, что РФЛП соответствует установленным требованиям к качеству.

3.2.2.3 Также в организации назначают ответственного за систему обеспечения качества РФЛП со следующими функциями:

а) управление системой обеспечения качества (ФСК РФЛП);

б) подтверждение правильности оформления, ведения и управления документацией;

в) проведение периодических внутренних аудитов качества (самоинспекций) для мониторинга соответствия выполняемых действий установленным процедурам и правилам;

г) проведение мониторинга деятельности организации, касающейся изготовления РФЛП (например, несоответствие спецификациям, обучение персонала, управление радиоактивными отходами и др.) совместно с другими ответственными лицами.

Как правило, ответственное лицо за РФЛП одновременно выполняет функции ответственного за систему обеспечения качества РФЛП. В таких случаях допускается делегировать отдельные функции, указанные в настоящем пункте, другим сотрудникам или контрактной организации.

3.2.2.4 Деятельностью по изготовлению РФЛП в организации занимаются не менее двух человек. Один из них непосредственно вовлечен в деятельность по изготовлению продукта, включая технологические операции и контроль качества, строго следуя всем соответствующим документированным процедурам. Второй сотрудник, надлежащим образом обученный и аттестованный, осуществляет проверку всех результатов для подтверждения соответствия и принятие решения о разрешении на отпуск готовой продукции. Проверяющим может быть любой сотрудник, который прошел обучение и способен оценить соответствующие результаты или данные, понимает их значение и способен подтвердить их правильность.

3.2.3 Обучение

Персонал, занятый в изготовлении РФЛП, проходит обучение по всем аспектам обеспечения качества (включая процедуры изготовления РФЛП, радиационную защиту и технику асептической работы, процедуры приготовления РФЛП и индивидуальных дозировок, контроль качества, лабораторные испытания, порядок оценки изготовленной серии, управление документацией), правилам гигиены, аспектам фармацевтической микробиологии, микробиологическому мониторингу, калибровке и квалификации оборудования, очистке, безопасному транспортированию РФЛП. Объем обучения зависит от выполняемых функций.

3.3 Помещения и оборудование

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

3.3.2 Радиоактивные материалы необходимо хранить, обрабатывать, упаковывать и контролировать в специально выделенных помещениях, в которых установлено только необходимое для данных работ оборудование.

3.3.3 Вход в контролируемые производственные и лабораторные помещения осуществляют через комнаты для переодевания (санпропускники) и допускается только для персонала, имеющего право доступа в них. Посетителям, техническому и санитарному персоналу необходимо следовать документированным процедурам, устанавливающим правила доступа в помещения.

3.3.4 После технического обслуживания и ремонта помещения подвергают очистке и соответствующей обработке.

3.3.5 Необходимо проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня радиации, концентрации частиц, влажности и микроорганизмов. Порядок проведения мониторинга (частота проведения и допустимые пределы) устанавливают в документированных процедурах.

3.3.6 Должно быть установлено оборудование для определения и измерения радиационного воздействия на персонал.

3.3.7 Рабочие места должны быть аттестованы в соответствии с действующим законодательством.

3.3.8 Следует избегать выполнения различных операций в одном помещении и применять везде, где возможно, их физическое разделение. Зоны (помещения) для различных операций физически разделяют для обеспечения непересекающихся потоков исходных материалов, промежуточных продуктов и готового продукта и четко идентифицируют для предупреждения перепутывания и непредусмотренного использования. Например, технологические операции, контроль качества и лабораторные испытания, хранение разрешенных для изготовления исходных материалов (включая первичную упаковку и укупорочные средства) следует осуществлять в отдельных зонах, отделенных от других.

3.3.9 Научно-исследовательские работы на площадке, где изготовляют (производят) РФЛП, предназначенные для медицинского применения, ограничивают физически или с помощью административно-организационных мероприятий так, чтобы не оказывать влияния на качество РФЛП.

3.3.10 Складские зоны

Все хранящиеся материалы и продукцию идентифицируют с указанием их статуса (карантин, одобрено или забраковано) и физически отделяют друг от друга.

3.3.11 Помещения для изготовления стерильной продукции

3.3.11.1 Асептические операции выполняют в чистой зоне класса А (см. [3], приложение 1). Класс чистоты окружающей зоны зависит от изолирующих методов степени риска микробной контаминации для препарата, технологии изготовления, срока годности РФЛП и количества единиц продукта, получаемого за технологический цикл. Исходя из анализа рисков для качества ламинары (биобоксы) допускается размещать в чистой зоне класса С, а изоляторы — в чистой зоне класса D.

Примеры асептических операций: сборка стерильных компонентов (шприц, игла, фильтр и флакон) для стерилизующей фильтрации, получение элюата из генератора технеция-99, растворение или восстановление раствора набора для РФЛП, отбор стерильных образцов, проведение испытания на стерильность.

3.3.11.2 Материалы поверхности стен, потолка, пола, столов и другой мебели в зонах проведения технологических операций и контроля качества должны позволять легкую очистку, дезинфекцию и дезактивацию при проливе радиоактивного раствора.

3.3.11.3 Очистку и санитарную обработку проводят регулярно в соответствии с установленными процедурами и регистрируют.

3.3.11.4 В зоне выполнения технологических операций раковины отсутствуют.

3.3.11.5 Упаковывание во вторичную упаковку (пачки, коробки и т. п.) не допускается проводить в зоне технологических операций для того, чтобы минимизировать образование пыли и других частиц.

3.3.11.6 Техническая зона (технический коридор) должна (должен) обеспечивать доступ в горячую камеру, минуя чистые помещения.

3.3.11.7 Одежда операторов и ее характеристики должны соответствовать классу чистоты рабочей зоны. Асептические манипуляции следует проводить в стерильных или периодически дезинфицируемых перчатках (см. [3], приложение 1).

Также операторам следует использовать дополнительные средства индивидуальной защиты (защитные очки, визоры, защита для рук) при необходимости и в соответствии с требованиями радиационной безопасности.

3.3.11.8 Во время изготовления РФЛП в помещении может присутствовать только персонал, непосредственно участвующий в процессе.

3.3.11.9 Помещения и оборудование, используемые в асептических операциях, следует регулярно контролировать на микробиологические требования и содержание частиц.

3.3.11.10 Материалы и оборудование, поступающие в асептическую зону, подвергают санитарной обработке в соответствии с документированной процедурой. Изолятор снабжают материальным передаточным шлюзом (портом) с герметично закрывающимися дверями.

3.3.11.11 Количество объектов, вносимых в ламинарный поток рабочей зоны класса А, необходимо свести к минимуму и не допускать нарушения ламинарности потока чистого воздуха.

3.3.12 Оборудование

3.3.12.1 Основное (критическое) оборудование подвергают квалификации перед началом эксплуатации и через установленные временные интервалы и тщательно документируют. Частота повторной квалификации[1)] и калибровки должна быть основана на анализе рисков[2)].

Остальное оборудование, используемое при изготовлении РФЛП, такое как водяные бани, термометры, нагревательное оборудование и т. д., проверяют на правильность работы, результаты проверки регистрируют.

Оборудование, используемое для верификации критических параметров (например, термометры, датчики скорости воздуха, счетчики частиц и т. д.) технологического процесса, и лабораторное оборудование подлежат регулярной калибровке, периодичность которой основана на анализе рисков. При калибровке используют аттестованные прослеживаемые калибровочные стандарты.

---

1) Подробные рекомендации по квалификации и валидации при изготовлении РФЛП в малом количестве приведены в Руководстве по валидации и квалификации процессов и операций, связанных с радиофармацевтическими лекарственными препаратами Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals, 2017 [gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru]). Данная информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

2) Подробные рекомендации по анализу рисков приведены в Руководстве по управлению рисками качества радиофармацевтических лекарственных препаратов Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM guideline on quality risk management for radiopharmaceuticals, 2022 [gost.e-ecolog.ru]). Данная информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

Следует учитывать требования к измерительному оборудованию, установленные в [8]. Подходы[1)] к организации работы с автоматизированными модулями синтеза и/или дозирования приведены в [9].

3.3.12.2 Применяемая организацией система планирования и проведения технического обслуживания и калибровки должна обеспечить надлежащее регулярное обслуживание и калибровку производственных систем и оборудования, используемых в изготовлении и контроле качества РФЛП. Записи и журналы для всего оборудования ведут вне зависимости от того, кто проводил техническое обслуживание и калибровку: организация или поставщик услуг.

3.4 Документация

3.4.1 Надлежащая практика документального оформления крайне важна для обеспечения доказательства выполнения действий, предусмотренных процедурами. Ее соблюдение необходимо для всех сотрудников, ведущих записи в рамках надлежащей радиофармацевтической практики. В организации необходимо разработать и поддерживать систему управления документацией, обеспечивающую прослеживаемость всех процедур и операций. Документация может вестись в бумажной, электронной или смешанной форме.

3.4.2 Для каждой процедуры или операции разрабатывают и утверждают СОП или документированные инструкции. Описывают все операции, касающиеся изготовления РФЛП, обеспечения качества и управления этой деятельностью.

СОП следует пересматривать не реже одного раза в два-три года, за исключением случаев, требующих немедленного пересмотра процедуры.

3.4.3 Система управления документацией должна обеспечивать доступ только к действующим версиям документов.

3.4.4 Организации необходимо иметь утвержденные в установленном порядке спецификации на все исходные материалы/наборы для приготовления радиофармацевтических препаратов и готовую продукцию.

3.4.5 Организации необходимо вести записи по следующим действиям:

- приобретение и входящий контроль всех исходных материалов, вспомогательных веществ и радионуклидов/радионуклидных генераторов;
- изготовление препарата: записи о серии (досье на серию), результаты испытаний при контроле качества и решение об отпуске;
- очистка и техническое обслуживание помещений;
- очистка, калибровка, техническое обслуживание, квалификация и эксплуатация оборудования;
- обучение персонала;
- транспортирование радиоактивного материала;
- мониторинг радиоактивной контаминации и обращение с радиоактивными отходами;
- микробиологический мониторинг и мониторинг частиц;
- мониторинг температуры, в частности холодильников и морозильных камер;
- случаи дефектов препаратов и несоответствий СОП (отклонений);
- протоколы и отчеты о валидации/квалификации (помещения, оборудование, процессы и аналитические методики);
- контроль изменений.

3.4.6 Любое изменение, вносимое в документ, подписывают и датируют. Изменение вносят таким образом, чтобы было возможно прочтение первоначальной информации. При необходимости указывают причину изменения.

3.4.7 Записи следует хранить в течение установленного срока хранения.

[1)] Подробные рекомендации приведены в Руководстве по современной надлежащей радиофармацевтической практике при изготовлении радиофармацевтических лекарственных препаратов в малом количестве с использованием автоматизированных модулей Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective, 2021 [gost.e-ecolog.ru]). Данная информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

3.5 Изготовление

3.5.1 Исходные материалы

3.5.1.1 Все поступающие материалы проверяют на соответствие сделанному заказу. Также перед приемкой проводят визуальную проверку целостности и состояния получаемых материалов.

3.5.1.2 Ведут записи по всем материалам, используемым при изготовлении РФЛП.

По возможности следует использовать зарегистрированные исходные материалы или наборы.

3.5.2 Изготовление РФЛП организуют таким образом, чтобы предупреждать перекрестную контаминацию.

3.5.3 Для принятия решения об отпуске и последующем медицинском применении серии РФЛП, особенно в случаях, когда не получены результаты всех испытаний, крайне важны результаты валидации процессов, внутрипроизводственного контроля и мониторинга параметров процесса и производственной среды.

3.5.4 На все упаковки для РФЛП (включая шприцы) наносят маркировку. Маркировку наносят таким образом, чтобы обеспечить ее читаемость, сохранность читаемости и стойкость при обработке, хранении, обращении, транспортировании/передаче и применении РФЛП.

Вследствие риска радиационного воздействия, как правило, этикетки печатают заранее.

3.5.5 Препарат готовят индивидуально для каждого пациента, на все шприцы наносят маркировку, содержащую информацию о наименовании РФЛП и активности, с указанием времени ее определения.

3.5.6 Конструкция упаковки и транспортных упаковочных комплектов должна обеспечивать защиту персонала от радиации и продукта при хранении, транспортировании и обращении [10].

3.5.7 Следует избегать любых отклонений от утвержденных процедур. Планируемые отклонения необходимо регистрировать и согласовывать с ответственным лицом. Выявленные несогласованные отклонения должны расследоваться, при необходимости.

3.6 Контроль качества

3.6.1 Лаборатория, проводящая контроль качества РФЛП, выполняет все необходимые испытания и документирует результаты в соответствии с документированными процедурами.

3.6.2 Персонал лаборатории обеспечивает полные записи всех испытаний, необходимых для подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству, включая количественное определение и другие показатели качества.

3.6.3 Лаборатория использует научно обоснованную процедуру отбора проб и аналитические методики, разработанные для подтверждения соответствия РФЛП спецификациям.

3.6.4 Лабораторные аналитические методики должны быть пригодны для их предназначения и быть надлежащим образом чувствительными, специфичными, правильными и воспроизводимыми[1)].

3.6.5 На все приготовленные в лаборатории растворы наносят маркировку, позволяющую определить их происхождение и состав.

3.6.6 Лабораторное оборудование должно соответствовать предполагаемому назначению и быть способным обеспечивать валидные результаты. Необходимо наличие документированной процедуры, определяющей порядок проведения регуляторного технического обслуживания, калибровки и квалификации, которые необходимо документировать.

3.6.7 Спецификации и методики испытаний для большинства используемых в практике РФЛП описаны в фармакопеях и общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), поставляемой вместе с зарегистрированным препаратом.

Также допускается использовать методики, разработанные организацией, при условии их научной обоснованности, валидации[1)] и соответствия фармакопее.

3.6.8 В лаборатории необходимо наличие документированных процедур, детально описывающих РФЛП и испытания, которые должны быть соблюдены при принятии решения о разрешении его медицинского применения (спецификации на момент выпуска серии). Также необходимо наличие процедуры, описывающей действия ответственного за РФЛП в случае, если будут получены результаты, выходящие за рамки спецификации (OOS-результаты).

[1)] Подробные рекомендации приведены в Руководстве по валидации аналитических методик для радиофармацевтических лекарственных препаратов Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals [gost.e-ecolog.ru]). Данная информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

3.6.9 Испытания на стерильность и содержание бактериальных эндотоксинов

3.6.9.1 Испытание на стерильность проводят для всех РФЛП, которые должны быть стерильными. Однако большой спектр таких препаратов должен быть разрешен к применению до завершения испытания на стерильность.

3.6.9.2 Как правило, образцы для испытания на стерильность хранят до приемлемого снижения активности и только потом проводят испытание в собственной или сторонней лаборатории.

Проведение испытания только в собственной лаборатории рекомендуют проводить у РФЛП с периодом полураспада менее 7 ч, при отсутствии контрактных лабораторий, имеющих лицензию на работу с радиоактивными веществами и область аккредитации, включающую проведение испытаний на стерильность в соответствии с фармакопеей.

3.6.9.3 Рекомендации по проведению испытаний на содержание бактериальных эндотоксинов приведены в 4.6 и 5.7.

3.7 Работы, переданные для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

3.7.1 Любые работы, которые переданы другому лицу (аутсорсинг), надлежащим образом определяют, согласуют и контролируют во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Соглашение (договор) между заказчиком и исполнителем оформляют в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон.

Например, другому лицу могут быть переданы следующие работы:

- мониторинг производственной среды;
- проведение испытаний на стерильность;
- мониторинг системы воздухоподготовки и ее техническое обслуживание;
- проведение отдельных физико-химических испытаний, например методом масс-спектрометрии, анализ растворителей;
- периодическая верификация калиброванных референтных приборов (например, термометров, датчиков скорости воздуха и т. д.);
- квалификация приборов и/или инженерных систем, таких как системы фильтрации и кондиционирования воздуха;
- стерилизация исходных материалов/оборудования;
- уборка помещений.

3.7.2 Разрабатывают систему оценки и одобрения поставщиков услуг. Для включения в перечень одобренных поставщиков может быть проведен аудит.

3.8 Претензии и отзыв продукции

3.8.1 Организации необходимо установить документированную процедуру по получению и работе со всеми претензиями в отношении РФЛП.

3.8.2 Процедура предусматривает проведение соответствующего расследования, сбора информации, определения основной причины такого несоответствия и выполнение CAPA.

3.8.3 Необходимо разработать процедуру по отзыву продукции.

3.9 Самоинспекция

3.9.1 Подразделение по обеспечению качества или, например, ответственное лицо за РФЛП периодически проверяют осуществляемую деятельность на соответствие ФСК РФЛП путем проведения внутренних проверок (самоинспекции).

3.9.2 Самоинспекцию проводят в форме внутренних аудитов по определенным областям (например, персонал, оборудование, досье на серию), позволяющих выявить несоответствия.

3.9.3 Любые несоответствия необходимо документально оформлять, включая соответствующие мероприятия по их устранению. Предпринятые CAPA оценивают в ходе последующей самоинспекции.

3.9.4 Самоинспекции могут быть проведены подразделением по качеству всей организации или с привлечением независимых консультантов.

3.9.5 Необходимо вести записи о проведении самоинспекций.

4 Изготовление РФЛП с использованием радионуклидных генераторов из радионуклидных предшественников и наборов для РФЛП

4.1 Фармацевтическая система качества РФЛП

Требования к фармацевтической системе качества РФЛП приведены в 3.1.

4.2 Персонал

Требования к персоналу приведены в 3.2.

4.3 Помещения и оборудование

4.3.1 Помещения и оборудование следует проектировать и эксплуатировать в соответствии с требованиями к асептическим процессам и радиационной безопасности (например, защита радионуклидных генераторов и готового РФЛП).

4.3.2 Зоны для изготовления, отпуска, контроля качества и т. п. разделяют приемлемым способом.

4.3.3 Поверхность свинцовой защиты экранируют для предупреждения воздействия металла и предупреждения выделения свинцовой пыли в производственную среду (например, покрашена и покрыта алюминием, полимерной фольгой или нержавеющей сталью).

4.3.4 Следует тщательно соблюдать инструкции производителя при выполнении асептических манипуляций с генераторами.

4.4 Документация

4.4.1 Необходимо вести все записи, указанные в 3.4.

4.4.2 Все технологические операции и контроль качества выполняют в строгом соответствии с утвержденными процедурами и регистрируют.

4.5 Изготовление

4.5.1 Технологические операции должны строго соответствовать инструкциям производителей радионуклидных генераторов и наборов по приготовлению РФЛП.

Отклонения от документированных процедур необходимо выявлять, их причины — расследовать.

4.5.2 Все пробки, включая пробки для флаконов для элюата, обрабатывают стерильным дезинфицирующим раствором до прокола иглой. Следует дождаться полного испарения дезинфицирующего раствора до выполнения манипуляции, так как его попадание в препарат (набор) может оказать негативное воздействие на качество РФЛП.

4.5.3 Радиационную защиту элюата, флаконов и шприцов до использования проверяют на контаминацию и обрабатывают снаружи и изнутри, например, 70 %-ным раствором этанолового или изопропилового спирта.

4.5.4 Для получения допуска на выполнение асептических манипуляций вновь поступивший персонал должен успешно выполнить имитацию асептического процесса с использованием питательных сред. Весь персонал, участвующий в асептических технологических операциях, регулярно подтверждает владение техникой асептических работ.

4.5.5 В одной рабочей зоне не допускается изготавливать (производить) несколько продуктов одновременно, чтобы исключить риск перепутывания продуктов.

4.5.6 Для минимизации воздействия радиации следует использовать радиационную защиту и надлежащее планирование операций по обращению с радиоактивными веществами.

Генераторы всегда необходимо снабжать радиационной защитой с учетом периода полураспада родительских и дочерних радионуклидов. Радиоактивные растворы необходимо хранить в индивидуальных защитных упаковках с соответствующей маркировкой.

Транспортирование элюатов и препаратов внутри подразделения осуществляют в упаковке с радиационной защитой.

4.6 Контроль качества

4.6.1 Процедуры по контролю качества РФЛП должны соответствовать инструкциям по применению (ОХЛП) генераторов и наборов и выполняться, как минимум, для каждой новой серии.

Допускается использование альтернативных процедур, если они научно обоснованы и валидированы.

Дополнительные испытания, не указанные в инструкции по применению генераторов, могут включать:

- эффективность элюции каждого элюата;
- наличие родительского радионуклида в первом элюате от каждого генератора и его определение в последующих элюатах в установленные временные точки.

4.6.2 График проведения испытаний на стерильность и бактериальные эндотоксины РФЛП должен соответствовать положениям [8]. Рекомендуется регулярно подтверждать соблюдение техники асептических операций, например, с помощью имитации процесса с использованием питательных сред.

4.6.3 Разрешение на отпуск серии РФЛП

Ответственное лицо за РФЛП гарантирует, что препараты изготовлены (произведены) в соответствии с утвержденными процедурами и что разрешение на отпуск дается только серии РФЛП, соответствующего спецификациям.

Эти гарантии достигают путем надлежащего обучения персонала, управления системы документации, контроля качества и мониторинга технологического процесса и участвующего в нем персонала.

4.7 Работы, переданные для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

Работы, которые переданы другому лицу (аутсорсинг), — по 3.7.

4.8 Претензии и отзыв продукции

Процедура по получению и работе с претензиями и отзывами продукции приведена в 3.8.

4.9 Самоинспекция

Требования к проведению самоинспекции приведены в 3.9.

5 Изготовление РФЛП из химических предшественников и радионуклидных предшественников

5.1 Данные рекомендации также применимы в тех случаях, когда необходимо отклонение от процедур, описанных в разделе 4.

5.2 Фармацевтическая система качества РФЛП

5.2.1 Рекомендуется иметь в структуре организации подразделение по обеспечению качества, в функции которого будет входить анализ деятельности по изготовлению РФЛП для обеспечения получения продукта надлежащего качества. Если организация отдельного подразделения невозможна вследствие недостаточного количества сотрудников, эти функции следует выполнять ответственному за РФЛП.

5.2.2 Подразделение по обеспечению качества выполняет следующие функции:

а) утверждает (одобряет) или отклоняет процедуры и спецификации, любое планируемое изменение спецификаций, в методах, процессах или процедурах, которые могут оказать негативное воздействие на показатели качества РФЛП;

б) оценивает потребность в повторной квалификации и/или валидации после сделанных изменений;

в) проверяет записи по технологическим операциям и контролю качества для выявления возможных ошибок;

г) обеспечивает проведение тщательного расследования ошибок и несоответствий спецификации и выполнение CAPA.

5.3 Персонал

5.3.1 Помимо ответственного лица за РФЛП в организации необходимо наличие другого ключевого персонала — руководителя производственного подразделения и руководителя подразделения по контролю качества, и взаимодействие между ними должно быть описано.

Как правило, функции данных руководителей выполняют разные сотрудники. Но в небольших организациях ответственность за производство или контроль качества может быть возложена на ответственного за РФЛП. Распределение указанных функций четко описывают в организационной схеме (органиграмме).

5.3.2 Основные обязанности руководителя производственного подразделения включают:

а) обеспечение изготовления и хранения РФЛП в соответствии с установленной документацией по обеспечению качества выпускаемой продукции;

б) утверждение документированных инструкций (процедур), касающихся операций по изготовлению РФЛП, и обеспечение их строгого выполнения;

в) обеспечение оценки и согласования записей об изготовлении РФЛП назначенным ответственным лицом;

г) обеспечение проведения квалификации и технического обслуживания помещений и производственного оборудования;

д) обеспечение выполнения валидации технологических процессов;

е) обеспечение прохождения персоналом подразделения первичного и периодического обучения и его адаптации к текущим потребностям в обучении.

5.3.3 Основные обязанности руководителя подразделения по контролю качества включают:

а) одобрение или отклонение исходных и упаковочных материалов; полупродуктов, нерасфасованных и готовых РФЛП;

б) обеспечение проведения всех необходимых испытаний и оценки всех полученных результатов;

в) утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;

г) одобрение и контроль всех работ, выполняемых контрактными лабораториями;

д) обеспечение проведения квалификации и технического обслуживания лабораторного оборудования;

е) обеспечение валидации аналитических методик;

ж) обеспечение прохождения персоналом подразделения первичного и периодического обучения и его адаптации к текущим потребностям в обучении.

5.4 Помещения и оборудование

5.4.1 Помещения и оборудование необходимо располагать и устанавливать (с учетом требований радиационной безопасности) таким образом, чтобы рабочие зоны были легко доступны в ходе рутинной работы. Помещения, в которых осуществляют связанные работы, следует планировать и располагать рядом друг с другом в целях обеспечения эффективности операций и исключения ошибок при изготовлении и их мониторинге.

5.4.2 Изготовление РФЛП из радионуклидных и химических предшественников, как правило, осуществляют с использованием автоматизированных систем, установленных в защищенных надлежащим образом горячих камерах, по крайней мере, в чистых зонах класса С и с прилегающей чистой зоной класса D.

5.4.3 Стерилизацию и наполнение следует проводить в чистой зоне класса А. Допускается проводить финишную стерилизующую фильтрацию в производственной зоне класса С, если компоненты, включая стерилизующий фильтр, собирают в чистой зоне класса А.

5.5 Документация

5.5.1 Общие рекомендации приведены в 3.4.

5.5.2 В документированных процедурах описывают порядок выбора и контроля всех исходных материалов (компонентов, контейнеров и укупорочных средств). Процедуры охватывают весь жизненный цикл материала от получения до окончательного использования.

5.5.3 Необходимо разработать мастер-досье на серию РФЛП, которое представляет собой шаблон (заполняемую форму) для всех изготовляемых серий продукта и обеспечивает документальное оформление процесса изготовления и контроля качества серии. Специфические СОП дополняют мастер-досье детальным описанием всех процессов. Ответственное лицо за РФЛП утверждает мастер-досье на серию и любые изменения к нему до их внедрения.

5.5.4 В мастер-досье на серию рекомендуется включать описание процесса изготовления РФЛП и спецификации на критические этапы (контрольные точки), таким образом дополняя СОП по изготовлению РФЛП. Описание включает этапы процесса, условия ведения процесса или другие соответствующие параметры с предварительно определенными критериями приемлемости, соблюдение которых обеспечивает получение продукта, соответствующее спецификации. Описание процесса включает, если приемлемо, такие разделы, как эксплуатация циклотрона, радиохимический синтез, этапы очист-

ки, приготовление готового состава и контроль качества. Необходимо указание ссылок на СОП, описывающие отдельные этапы.

5.5.5 Записи об изготовлении серии регистрируют каждую значимую операцию в ходе изготовления и контроля качества РФЛП (технологические и аналитические записи). Записи должны содержать время их регистрации и проводиться непосредственно после выполнения действия (действия регистрируют в порядке их выполнения). Каждое заполненное досье проверяют и одобряют для окончательного решения о применении серии.

5.5.6 Досье на серию РФЛП должно содержать как минимум следующее:

а) технологические записи:

1) наименование РФЛП, номер серии, общую активность, объем, срок годности и дату изготовления;

2) наименование и количество (массу или объем) каждого активного компонента;

3) перечень всех компонентов и оборудования, использовавшихся в изготовлении серии с указанием идентификационных кодов или наименований (достаточных для их идентификации);

4) номера серий всех использованных компонентов (с указанием срока годности, при необходимости);

5) данные (инициалы или подписи) лиц, осуществляющих каждую основную технологическую операцию, а также лиц, проверяющих каждую из этих операций, и о проведенных расследованиях;

6) записи о всех проведенных проверках и тестах пригодности;

7) выход продукции, максимальный и минимальный проценты фактического выхода, при превышении которых требуется проведение расследования;

8) описание любых отклонений от документированных процедур;

б) аналитические записи:

1) описание образца, отобранного для испытаний, с указанием его происхождения, номера серии или партии, даты и времени отбора образца;

2) данные (инициалы или подписи) лиц, выполнивших испытание, дату и время выполнения испытания, лиц, проверивших проведение испытаний и расчетов (при необходимости);

3) описание методик проведения испытаний (ссылка на документированную процедуру);

4) навески (объем) проб, использованных для каждого испытания (при необходимости);

5) результаты всех испытаний, включая графики, хроматограммы и спектры, соответствующим образом идентифицирующие основной компонент (радионуклид), полупродукт или РФЛП, для каждой серии;

6) записи всех расчетов по всем проведенным испытаниям;

7) записи о всех проведенных проверках оборудования и тестах пригодности;

8) полученные результаты и их соответствие установленным критериям;

9) отклонения от документированных процедур;

10) однозначное заключение о выдаче разрешения на отпуск или отклонении продукции, дату и время принятия решения, подпись ответственного лица.

5.6 Изготовление

5.6.1 Организация изготовления и контроля качества должна обеспечивать получение РФЛП, соответствующего фармакопейным требованиям к качеству РФЛП. На соответствующих технологических этапах и местах проводит мониторинг всех измеряемых параметров, включая давление, температуру, уровень активности, скорости потоков газов и жидкостей. В организации необходимо наличие документированных процедур по изготовлению и контролю качества РФЛП, записей досье на серию, по валидации производственных процессов и контролей.

5.6.2 На каждую изготавливаемую серию необходимо наличие досье на серию, содержащее информацию об изготовлении и контроле качества согласно 5.5.6.

5.6.3 Процессы изготовления и контроля каждого РФЛП валидирует[1)] в соответствии с установленными процедурами и утверждает ответственное лицо за РФЛП.

[1)] Подробные рекомендации по квалификации и валидации при изготовлении РФЛП в малом количестве приведены в Руководстве по валидации и квалификации процессов и операций, связанных с радиофармацевтическими лекарственными препаратами Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals, 2017 [gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru Информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

5.6.4 Асептические операции и стерилизующая фильтрация

5.6.4.1 При асептическом изготовлении РФЛП требуется проведение микробиологического мониторинга соответствующих компонентов.

5.6.4.2 Для снижения рисков микробной контаминации следует выбирать надежных поставщиков и высококачественные материалы. Рекомендуется использовать стерильные одноразовые компоненты. Компоненты с риском роста микроорганизмов в процессе хранения хранят в контролируемых условиях и периодически проверяют на наличие микробной контаминации и/или роста микроорганизмов.

5.6.4.3 К выполнению асептических операций может быть допущен только персонал, прошедший обучение по технике асептических работ и подтвердивший свою квалификацию в ходе имитации асептического процесса с использованием питательных сред.

5.6.4.4 Асептические операции при изготовлении РФЛП из незарегистрированных компонентов, как правило, включают асептическую сборку упаковочной системы (шприц, игла, фильтр и флакон) и стерилизующую фильтрацию РФЛП. До прохождения через фильтр РФЛП не считается стерильным. Фильтр должен быть совместим с продуктом.

Если стерилизующая фильтрация не может быть проведена вследствие особенностей РФЛП, микробиологическая контаминация исходных материалов и готового продукта строго контролируется.

5.6.4.5 Контроль целостности фильтров следует проводить с учетом требований радиационной безопасности непосредственно после фильтрации и до медицинского применения РФЛП. Для контроля целостности фильтров следует применять метод «точка пузырька» или испытание под давлением. Испытание проводят с использованием калиброванного оборудования или с использованием встроенной программы автоматизированного модуля синтеза.

5.6.4.6 Наряду с микробиологическим контролем компонентов следует проводить микробиологический мониторинг технологического оборудования и критических этапов (см. рекомендации в таблице 1).

Таблица 1 — Рекомендации по микробиологическому мониторингу технологического оборудования и критических этапов изготовления РФЛП

Объекты, подлежащие микробиологическому мониторингу	Пояснения
Соединяющие капилляры, клапаны и системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)	Соединяющие капилляры, применяемые для синтеза и подачи растворителей или продуктов, как правило, производят из устойчивого полимерного материала и для многоразового применения. Предупреждение микробной контаминации обеспечивается путем соответствующей очистки с использованием воды для инъекций, дезинфектантов, ополаскиванием органическими растворителями (этанол, ацетон при финишном ополаскивании) и высушиванием инертным газом (азот, гелий, аргон). При изготовлении РФЛП с очень коротким периодом полураспада ([^{15}O] вода и [^{13}N] аммоний) допускается использование длинных соединений для передачи нескольких серий в отдельную зону для последующих операций. Используемая процедура очистки должна быть валидирована и обеспечивать полную очистку компонентов, их стерильность и апирогенность
Полимерные и другие колонки	Полимерные колонки представляют собой потенциальный источник микроорганизмов и бактериальных эндотоксинов. Рекомендуется использовать колонки с составом, снижающим риски микробной контаминации и роста микроорганизмов. Материалы полимерных колонок следует обрабатывать соответствующим образом и ополаскивать большим количеством стерильной воды для инъекций для сведения к минимуму рисков микробной контаминации. Хранение колонок при температуре от 2 °С до 8 °С также снижает риски микробной контаминации. Не рекомендуется хранить влажные колонки в течение продолжительного времени. Необходимо проводить мониторинг ВЭЖХ-колонок, применяемых для очистки РФЛП и выходных капилляров, на наличие микробной контаминации и регулярно обрабатывать дезифицирующим раствором, например 70 %-ным раствором этанола
Водные растворы	Во всех возможных случаях следует использовать воду для инъекций. Вскрытый контейнер с водой для инъекций допускается использовать в течение суток

Окончание таблицы 1

Объекты, подлежащие микробиологическому мониторингу	Пояснения
Лабораторная посуда	Во всех возможных случаях следует использовать одноразовую лабораторную посуду. Реакционные сосуды (флаконы) модуля синтеза для многократного использования следует очищать с применением валидированной процедуры. Процедуры очистки не должны оказывать негативного влияния на качество РФЛП. Рекомендуется высушивать и депирогенизировать лабораторную посуду в воздушном сушильном шкафу

5.7 Контроль качества

5.7.1 Записи о контроле качества должны содержать все испытания, необходимые для подтверждения соответствия установленным спецификациям и фармакопейным статьям (см. 5.5.6).

5.7.2 Аналитические методики валидируют, если они не включены в соответствующую фармакопейную статью на РФЛП. Стандартные материалы разрабатывают для валидации и рутинного контроля. Для контроля качества следует использовать материалы, реактивы и стандартные образцы соответствующего качества (где применимо). При необходимости следует установить порядок проведения испытаний на подлинность и других испытаний исходных материалов до начала изготовления РФЛП.

5.7.3 Контроль исходных материалов

5.7.3.1 Исходные материалы и критические компоненты поставляют только одобренные поставщики. Одобрение поставщиков можно проводить на основании результатов аудитов или анкетирования поставщика подразделением по обеспечению качества или на основании опыта работы с поставщиком (например, больничная аптека). Необходимо наличие записей об одобрении поставщиков.

5.7.3.2 Каждую поставку проверяют на целостность упаковки и соответствие сведений, указанных в накладной и соответствующем заказе. Каждую поставку документально оформляют с присвоением уникального идентификационного кода. Вносимая в записи информация должна быть достаточной для обеспечения прослеживаемости каждой поставки. Рекомендуется разделять исходные материалы по выделенным группам (категориям) и хранить в специально выделенной зоне карантина маркированными с указанием статуса «Карантин» до получения разрешения на использование.

5.7.3.3 На исходные материалы разрабатывают спецификации с указанием допустимых пределов каждого показателя. Сертификаты анализа производителей исходных материалов следует проверять на соответствие этих спецификаций. Дополнительно рекомендуется предусмотреть проверку маркировки критических исходных материалов (набор реактивов для кассетных автоматизированных систем и т. п.) с последующим контролем качества.

5.7.3.4 Руководитель подразделения по контролю качества выдает разрешения на использование всех материалов, удовлетворяющих требованиям спецификаций организации. Ведутся записи о выдаче таких разрешений, проведении испытаний, дате испытаний и выдаче разрешения. Такие записи могут вестись в виде журнала входного контроля по каждому компоненту и включать:

- дату приемки компонента;
- количество;
- наименование поставщика;
- номер серии (партии);
- дату истечения срока годности;
- результаты проведенных испытаний;
- подпись лица, ответственного за выдачу разрешений.

На разрешенные материалы может быть нанесена маркировка со статусом «Одобрено» с указанием идентификационного кода/номера, условиями хранения и датой истечения срока годности.

5.7.3.5 Одобренные к использованию материалы следует хранить в зоне, выделенной для таких материалов, и обеспечивать надлежащие условия хранения, при которых исключено разложение продукта или его контаминация.

Если материал отклонен и его использование не одобрено, то его хранят отдельно с нанесенной маркировкой со статусом «Отклонено» и удаляют из хранения подходящим способом.

Все действия по обращению с материалами следует оформлять документально.

5.7.4 Валидация аналитических методик

Аналитические методики, не описанные в фармакопее, должны быть валидированы[1)].

5.7.5 Стандартные образцы

Во многих испытаниях используют стандартные образцы. Рекомендуется использовать аттестованные стандартные образцы, указанные в документированных процедурах (методиках испытаний) или в фармакопейных статьях. При аттестации собственных стандартных образцов следует подтверждать подлинность и чистоту материала, данные регистрируют. Допускается использовать референтные спектры или другие данные о подлинности и чистоте стандартных образцов, предоставляемые поставщиком.

В качестве стандартных образцов для испытания активности с использованием калибраторов доз и испытания радионуклидной чистоты следует использовать калиброванные радиоактивные источники.

5.7.6 Испытания стабильности РФЛП

Испытания стабильности изготавливаемых РФЛП необходимо проводить в предлагаемых организацией условиях хранения. Испытания следует проводить согласно документированным процедурам, данные испытаний регистрируют. Спецификация на РФЛП в течение срока годности может отличаться от спецификации на момент разрешения препарата на отпуск.

В испытаниях стабильности проверяют, например, радиохимическую чистоту (включая радиохимические примеси), описание, pH, эффективность стабилизаторов или консервантов и химическую чистоту.

Применяемые методики испытаний должны быть способны выявить стабильность химического и радиохимического состава (продукты разложения и примеси).

Испытания стабильности РФЛП следует проводить при наибольших значениях активности.

Испытания стабильности готовой продукции проводят на протяжении заявленного срока годности РФЛП в условиях «наихудшего случая», периодичность испытаний — см. [8].

Последующие изменения срока годности, состава продукта или уровня активности допускается осуществлять после выполнения вышеприведенных испытаний стабильности.

5.7.7 Проведение испытаний готовой продукции и разрешение на отпуск серии РФЛП

5.7.7.1 Каждую серию РФЛП контролируют на соответствие утвержденной спецификации.

Спецификация на РФЛП должна содержать показатели подлинности, количественного содержания (количественное определение действующих веществ и активность) и чистоту, как установлено в [8].

Проведение испытаний на соответствие серии по отдельным показателям спецификации после выдачи разрешения на отпуск РФЛП должно быть обосновано результатами анализа рисков для качества, если не предусмотрено соответствующей фармакопейной статьей (например, испытание на стерильность).

5.7.7.2 При получении нескольких РФЛП с очень коротким периодом полураспада (например, [^{13}Na] аммоний) в течение одного рабочего дня допускается проведение испытаний только первой и последней серий при условии успешной валидации процессов, подтверждающей их устойчивость в течение рабочего дня. Испытания остальных серий, произведенных в течение этого дня, допускается не проводить в полном объеме.

5.7.7.3 Разрешение на отпуск серии РФЛП выдают при выполнении следующих требований:

- необходимые лабораторные испытания проведены и серия соответствует спецификации;
- данные по изготовлению и испытаниям данной серии документированы и проверены;
- серия была изготовлена в соответствии с установленными процедурами.

Разрешение подписывает ответственное лицо за РФЛП с указанием даты его выдачи.

В отдельных обоснованных случаях допускается отклонение от указанного порядка (например, в случае срочного транспортирования), но эти действия необходимо завершить до введения препарата пациенту.

5.7.8 Действия при получении результатов, выходящих за рамки спецификации

5.7.8.1 При получении результатов испытаний, выходящих за рамки спецификации (OOS-результатов), продукт следует поместить в отдельное место и нанести на него соответствующую

[1)] Подробные рекомендации приведены в Руководстве по валидации аналитических методик для радиофармацевтических лекарственных препаратов Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals [gost.e-ecolog.ru]). Данная информация приведена для удобства пользователей настоящего стандарта.

маркировку с соответствующим статусом для предупреждения перепутывания, уведомить ответственное лицо за РФЛП и хранить до принятия соответствующего решения.

Действия при получении OOS-результатов описывают в соответствующей документированной процедуре, предусматривающей проведение расследования и выяснение причин таких результатов (например, в виде древа принятия решений). Такое расследование включает, как минимум, изучение процессов, операций, записей, претензий и всех других источников информации и документируется. Последующие действия включают корректирующие действия в отношении выявленных проблем для предупреждения повторения изготовления недоброкачественного продукта.

5.7.8.2 В особых случаях серия может быть повторно обработана, если выполняются установленные процедуры изготовления и контроля процесса и готовая продукция соответствует спецификациям до выпускающего контроля. Действия по повторной обработке документируют, а условия проведения указывают в отчете об отклонении. К повторной обработке относят, например, повторную фильтрацию через разделительную колонку или повторную стерилизующую фильтрацию при неудовлетворительных результатах на целостность использованного перед этим фильтра.

5.7.9 Испытания стерильных РФЛП на стерильность и бактериальные эндотоксины

5.7.9.1 Испытание на стерильность следует начинать как можно быстрее после завершения технологического цикла. Испытание проводят в соответствии с фармакопейной статьей с использованием асептической техники. Если испытание на стерильность передано для выполнения другим лицом, то транспортирование образцов осуществляют после полного исчезновения активности, за исключением случаев, когда принимающая лаборатория имеет лицензию на работу с радиоактивными веществами. Для подтверждения стерильности РФЛП с более длительным периодом полураспада (когда ожидание неприемлемо) могут быть применены альтернативные подходы, например имитация процесса с использованием питательных сред, с использованием всех исходных материалов, за исключением радионуклидов.

5.7.9.2 Продолжительность классического испытания на содержание бактериальных эндотоксинов составляет примерно 1 ч, а хромогенного кинетического теста — примерно 15 мин. Поэтому это испытание проводят до решения о применении продукта, в частности, при получении радионуклидов с использованием циклотрона (на эти операции не распространяются требования, приведенные в [3], приложение 3), если используют компоненты для многократного применения или если технологическая схема включает этап очистки с использованием полимерной колонки.

5.7.9.3 Если содержание бактериальных эндотоксинов превышает установленные пределы или продукт не выдержал испытание на стерильность, немедленно инициируют полное расследование причин брака. Рекомендуется быстрое выполнение корректирующих и предупреждающих действий, определенных на основании результатов расследования.

5.7.10 Архивные образцы

Архивные образцы хранят не менее 1 мес с даты завершения всех испытаний или не менее 1 мес после истечения срока годности препарата, в зависимости от того, какой срок дольше.

При отпуске одного флакона архивные образцы могут отсутствовать, решение об этом принимают на основании анализа рисков.

5.8 Работы, переданные для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

Работы, которые переданы другому лицу (аутсорсинг), — по 3.7.

5.9 Претензии и отзыв продукции

Процедура по получению и работе с претензиями и отзывами продукции приведена в 3.8.

5.10 Самоинспекция

Требования к проведению самоинспекции приведены в 3.9.

Библиография

[1] Приказ Минздрава России от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»

[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г. № 249-н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

[3] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

[4] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

[5] Постановление Правительства Российской Федерации от 31 марта 2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»

[6] Приказ Минздрава России от 12 января 2021 г. 7-н «Об утверждении перечня документов, представляемых аттестуемым уполномоченным лицом производителя лекарственных средств государства — члена Евразийского экономического союза, этапов процедуры и порядка принятия решений об аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения в соответствии с Порядком аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств»

[7] Постановление Главного санитарного врача Российской Федерации от 26 апреля 2010 г. № 40 «Об утверждении СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010)»

[8] Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. ОФС.1.11.0001. Радиофармацевтические лекарственные препараты

[9] Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. ОФС.1.11.0004. Радиофармацевтические лекарственные препараты экстемпорального изготовления

[10] Приказ Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 15 сентября 2016 г. № 388 «Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии «Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов»

УДК 615.451:006.354

ОКС 11.020
11.120.01

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты, РФЛП, надлежащая радиофармацевтическая практика

Редактор *Е.В. Якубова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 12.07.2024. Подписано в печать 19.07.2024. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,40.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru