ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57496— 2017

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общее руководство по организации производства

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. № 508-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 . . . 2
4 Общие положения . . . 2
5 Обеспечение безопасности . . . 4
5.1 Общие положения . . . 4
5.2 Радиационная безопасность . . . 4
5.3 Электробезопасность . . . 4
5.4 Пожаро- и взрывобезопасность . . . 4
5.5 Обеспечение охраны окружающей среды . . . 5
6 Приготовление РФП . . . 5
6.1 Общие положения . . . 5
6.2 Ответственность . . . 6
6.3 Обеспечение качества . . . 6
6.4 Помещения и средства . . . 7
6.5 Оборудование . . . 9
6.6 Документация . . . 10
6.7 Входной контроль веществ для радиофармацевтического применения . . . 10
6.8 Изготовление РФП . . . 10
6.9 Контроль изготовленного РФП . . . 11
6.10 Маркировка и упаковка РФП . . . 12
6.11 Хранение и транспортирование . . . 12
Библиография . . . 13

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общее руководство по организации производства

Radiopharmaceuticals. General guidance on the organization of production

Дата введения — 2018 — 06 — 01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт устанавливает требования к обеспечению производства, хранения и транспортирования радиофармацевтических препаратов.

1.2 Требования настоящего стандарта не распространяются на получение радионуклидов немедицинского назначения.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 12.1.004 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования

ГОСТ 12.1.010 Система стандартов безопасности труда. Взрывобезопасность. Общие требования

ГОСТ 12.2.007.0 Система стандартов безопасности труда. Изделия электротехнические. Общие требования безопасности

ГОСТ Р 12.1.019 Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты

ГОСТ Р 51801 Общие требования к машинам, приборам и другим техническим изделиям в части стойкости к воздействию агрессивных и других специальных сред

ГОСТ Р 52108 Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Основные положения

ГОСТ Р 52249 Правила производства и контроля качества лекарственных средств

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

ГОСТ Р МЭК 61326-1 Оборудование электрическое для измерения, управления и лабораторного применения. Требования электромагнитной совместимости. 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

Издание официальное

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.

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

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

3.4 **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 использоваться как самостоятельно, так и в качестве исходного материала для последующего составления медицинских препаратов.

3.5 **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.

3.6 **ответственное лицо;** ОЛРФП: Лицо, ответственное за приготовление 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, за исключением случаев, когда местное или национальное законодательство требует иной квалификации.

4 Общие положения

4.1 Все радионуклиды получают на циклотроне или ином ускорителе заряженных частиц, облучая специальные мишени потоком протонов, дейтронов или других частиц, а также при использовании радионуклидных генераторов путем элюирования требуемого позитрон-излучающего радионуклида (ПИРн).

4.2 Организации, производящие и/или использующие ПИРн и РФП на их основе, относятся к радиационным объектам.

4.3 Ответственность за обеспечение радиационной безопасности при обращении с ПИРн и РФП на их основе несет администрация организации, которая обеспечивает:

- наличие разрешительных документов — санитарно-эпидемиологических заключений и лицензий на проведение работ с источниками ионизирующего излучения, а также разрешений на вид деятельности для отдельных работников (например, для ответственных лиц по контролю радиационной безопасности, по эксплуатации комплекса, в котором содержатся радиоактивные вещества, по учету и контролю радиоактивных веществ);
- соблюдение требований нормативных и методических документов по радиационной безопасности, включая [1] и [2];
- проведение производственного контроля;
- проведение радиационного контроля на рабочих местах и в других помещениях в соответствии с технологией проведения работ в подразделениях;
- индивидуальный дозиметрический контроль и учет уровней профессионального облучения персонала группы «А», а также других лиц, допущенных на радиационный объект с целью работы, инспекции, обучения;
- контроль выполнения фармацевтических и радиохимических требований к качеству приготовления РФП, регулярный контроль исправности, калибровки и настройки аппаратуры;
- разработку и ведение производственной документации по вопросам обеспечения радиационной безопасности, учета и контроля радиоактивных веществ и радиоактивных отходов, обеспечения сохранности источников ионизирующего излучения;

- ведение учетно-отчетной документации и своевременное предоставление отчетных форм по радиационной безопасности;

- разработку инструкций по контролю воздействия радиационного фактора в подразделениях, а также определение перечня контролируемых параметров и числовых значений их контрольных уровней;

- разработку и контроль выполнения инструкций и методик, касающихся изготовления РФП;

- материально-техническое обеспечение качественного выполнения работ, своевременное техническое обслуживание высокотехнологического оборудования в соответствии с требованиями эксплуатационной документации;

- обучение, регулярную переподготовку и аттестацию в профессиональной сфере и в вопросах обеспечения радиационной безопасности руководителей и исполнителей работ в подразделениях, специалистов службы радиационной безопасности, а также других лиц, постоянно или временно выполняющих работы с открытыми радионуклидными источниками;

- инструктаж и проверку знаний персонала в области радиационной безопасности;

- проведение предварительного (при поступлении на работу) и ежегодных медицинских осмотров персонала;

- информирование персонала об уровнях ионизирующего излучения на рабочих местах и полученных индивидуальных дозах;

- своевременное информирование органов, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, о радиационных авариях;

- осуществление ежегодного анализа результатов производственного контроля радиационной безопасности с занесением результатов в радиационно-гигиенический паспорт организации.

4.4 В помещениях объектов производства и использования ПИРн и меченных ими РФП не допускается проведение работ, размещение оборудования и использование источников ионизирующих излучений, не указанных в санитарно-эпидемиологическом заключении.

4.5 Проектирование и изготовление средств радиационной защиты, радиометрической и дозиметрической аппаратуры, технологического оборудования для объектов производства РФП, меченных ПИРн, выполняют организации, имеющие специальные разрешения (лицензии) на осуществление указанных видов деятельности с источниками ионизирующего излучения.

4.6 Приобретение закрытых и/или открытых радионуклидных источников, новых РФП, приобретение и установка нового оборудования, которое укомплектовано долгоживущими радионуклидными калибровочными, трансмиссионными и генерирующими источниками, выполняют в соответствии с требованиями [3] по заявкам с последующим внесением их в санитарно-эпидемиологическое заключение.

4.7 Категория потенциальной опасности радиационных объектов производства ПИРн и РФП на их основе определяется возможным радиационным воздействием на население и персонал при максимальной радиационной аварии и должна быть согласована с органами, осуществляющими надзор (контроль) за исполнением требований законодательства Российской Федерации в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей. Категория потенциальной опасности для объектов производства ПИРн и меченных ими РФП должна быть установлена на уровне IV или III.

4.8 Ускорители, модули синтеза, оборудование КК, радионуклидные генераторы могут быть изготовлены в стационарном исполнении для постоянной эксплуатации на одном месте и классифицированы как стационарные радиационные объекты, а также в транспортируемом исполнении на базе транспортных средств и классифицированы как мобильные радиационные объекты.

4.9 Администрация организации, в которой производят РФП, меченные ПИРн, ежегодно заполняет и представляет в установленном порядке радиационно-гигиенический паспорт организации и формы федерального государственного статистического наблюдения за дозами персонала и дозами аварийного облучения.

4.10 Основными аспектами инженерной практики являются:

- обеспечение безопасности при приготовлении, хранении и транспортировании РФП, в том числе:

а) радиационная безопасность;

б) электробезопасность;

в) пожаро- и взрывобезопасность;

г) обеспечение охраны окружающей среды;

- приготовление РФП, в том числе:

а) входной контроль материалов для приготовления РФП;

б) изготовление РФП;

в) КК РФП;

г) маркировка и упаковка РФП.

- транспортирование РФП;
- хранение РФП.

4.11 Проведение работ по приготовлению РФП должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 52249.

5 Обеспечение безопасности

5.1 Общие положения

5.1.1 В организации должны быть назначены одно или несколько лиц, ответственных за обеспечение безопасности приготовления, транспортирования и хранения РФП.

5.1.2 В организации должны быть разработаны инструкции:
- по охране труда;
- по технике безопасности при работе с вредными веществам;
- по радиационной безопасности;
- по пожаро- и взрывобезопасности;
- по электробезопасности.

5.1.3 Все оборудование, используемое для приготовления РФП, должно иметь эксплуатационную документацию (руководство по эксплуатации, инструкция по эксплуатации) и инструкции по безопасности при проведении работ в рамках приготовления РФП.

5.1.4 В эксплуатационных документах на оборудование, используемое для приготовления РФП, должна быть приведена информация о мерах для обеспечения безопасности при монтаже, наладке и эксплуатации оборудования и действиях в случае возникновения опасных ситуаций. При отсутствии данной информации в организации должны быть разработаны соответствующие инструкции.

5.1.5 Все оборудование, контактирующее с агрессивными и специальными средами, должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 51801.

5.1.6 Меры профилактики воздействия вредных компонентов на кожу, дыхательные пути и слизистые оболочки персонала:
- соблюдение инструкций по охране труда;
- соблюдение инструкции по технике безопасности при работе с вредными веществами;
- соблюдение технологического процесса;
- использование специальных средств защиты (маски, перчатки);
- проведение работ в настольном боксе.

5.2 Радиационная безопасность

Все работы, проводимые с целью получения РФП, а также помещения, размещение оборудования и персонал должны соответствовать требованиям по обеспечению радиационной безопасности [1] и основным положениям методических указаний [2] в части приготовления РФП.

5.3 Электробезопасность

5.3.1 Обеспечение электробезопасности работ должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 12.1.019.

5.3.2 Все электротехническое оборудование, используемое при приготовлении РФП, должно соответствовать требованиям ГОСТ 12.2.007.0.

5.3.3 К работе с электрооборудованием, к его монтажу и обслуживанию допускают лица, имеющие первую квалификационную группу по технике безопасности по обслуживанию электроустановок с напряжением до 1000 В.

5.3.4 Все электрооборудование должно быть подключено к общему контуру заземления.

5.3.5 В части электромагнитной совместимости испытательное оборудование должно соответствовать требованиям ГОСТ Р МЭК 61326-1.

5.3.6 Персонал должен регулярно проходить инструктаж в части мер электробезопасности при работе с оборудованием.

5.4 Пожаро- и взрывобезопасность

5.4.1 Обеспечение пожаро- и взрывобезопасности работ должно соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.004 и ГОСТ 12.1.010.

5.4.2 В производственных помещениях должны быть предусмотрены системы пожарной сигнализации и средства тушения на случай возгорания.

5.4.3 Персонал должен регулярно проходить инструктаж в части мер пожаро- и взрывобезопасности при работе с оборудованием и материалами.

5.4.4 В каждом помещении должен быть назначен ответственный за пожаробезопасность.

5.5 Обеспечение охраны окружающей среды

5.5.1 Основным опасным фактором при производстве РФП является радиоактивное излучение. Для минимизации воздействия данного фактора на окружающую среду должны быть приняты следующие меры:

- обязательный дозиметрический контроль уровня внешнего облучения тела персонала, работающего с ПИРн и РФП на их основе;
- регулярное проведение санитарно-гигиенических мероприятий по снижению уровней радиоактивного загрязнения предметов сантехники, лабораторной посуды, рабочей одежды и оборудования в помещениях, в которых проводят работу с ПИРн и РФП на их основе;
- очистка и разбавление отходов производства РФП до минимально значимых уровней удельной активности радионуклидов в жидких радиоактивных отходах, приведенных в санитарных правилах [4].

5.5.2 Основные принципы охраны окружающей среды, действующие в организации, должны соответствовать [5] и нормам местного законодательства.

5.5.3 Обращение с нерадиоактивными отходами должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 52108.

6 Приготовление РФП

6.1 Общие положения

6.1.1 Все операции приготовления РФП должны быть выполнены под контролем ОЛРФП. Персонал, участвующий в выпуске РФП, должен иметь соответствующую подготовку по системам обеспечения качества, современной надлежащей радиофармацевтической практике (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.

6.1.2 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 должно быть ограничено его распространение, 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.

6.1.3 На каждого сотрудника должно быть составлено актуальное досье (включая, например, резюме, копии дипломов, сертификатов повышения квалификации). Персонал радиохимической лаборатории должен состоять не менее чем из двух сотрудников, один из которых является ОЛРФП с соответствующими полномочиями. Второй сотрудник должен иметь подготовку по соблюдению процедур сНРФП.

6.1.4 Для проведения стандартных процедур приготовления РФП (подготовительные процедуры, изготовление, КК, 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.

6.1.5 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).

---

* Современная надлежащая радиофармацевтическая практика. — Перевод с англ. Current good radiopharmacy practice (cGRPP).

6.1.6 В случае приготовления нескольких типов РФП 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.

6.2 Ответственность

6.2.1 В обязанности ОЛРФП должно входить:

- установление и обеспечение проведения процедур проверки и оценки поступающих материалов перед их использованием;
- проверка записей, относящихся к приготовлению РФП и лабораторному контролю, на точность, полноту и соответствие установленным характеристикам перед разрешением выпуска или выбраковкой РФП;
- 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 РФП.

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.).

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

6.2.3 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.

В обязанности лица, ответственного за КК, должно входить:

- разработка СОП, относящихся к операциям КК, и проверка надлежащего внедрения указанных СОП;
- определение контролируемых характеристик, методов испытаний и других процедур КК;
- подтверждение возможности использования или выбраковка исходных материалов и упаковок;
- оценка, заверение подписью и хранение записей, относящихся к КК;
- 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.

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

6.3 Обеспечение качества

6.3.1 Основные аспекты качества приготовления РФП должны соответствовать требованиям ГОСТ Р 52249.

6.3.2 Для обеспечения должного уровня качества в организации должно быть создано подразделение, в задачи которого входит тщательная проработка и внедрение системы КК, основанной на при-

нципах cHPФП, и обеспечение надлежащей оценки риска. Оценка риска играет важную роль на всех этапах приготовления РФП и может обеспечить соответствующий уровень контроля и документации.

6.3.3 При изготовлении РФП необходимо вести документацию системы КК. Должен быть проведен мониторинг эффективности системы КК с целью оказания поддержки ОЛРФП в наблюдении за операциями приготовления и обеспечения надлежащей идентификации, дозировки, качества и чистоты РФП.

6.3.4 КК включает в себя выборочный контроль, контроль соответствия РФП заявленным характеристикам, испытания, организационные вопросы, документацию и процедуры выпуска. Служба КК обеспечивает требуемое и надлежащее проведение испытаний и соответствие качества исходных материалов, упаковки и готовых препаратов установленным требованиям.

6.4 Помещения и средства

6.4.1 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.

6.4.2 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.

6.4.3 При повышении сложности (приготовление нескольких РФП) 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 их смешивания и использования не по назначению.

Примечание 1 — Например, операции: радиохимический синтез, КК, 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, используют для КК РФП, предпочтительно его размещение в помещениях, которым не присвоена категория по работе с радиоактивными веществами.

6.4.4 Компоненты, прошедшие контроль, а также находящиеся на карантине, могут храниться в одной и той же зоне, но на различных полках, при условии, что каждая упаковка с компонентом промаркирована в соответствии со своим статусом и содержимым. Отбракованные компоненты, контейнеры и укупорки, а также другие материалы необходимо хранить отдельно от материалов, находящихся на карантине, и материалов, прошедших контроль.

6.4.5 Асептическая рабочая зона (зона асептического производства) должна соответствовать требованиям ГОСТ Р ИСО 13408-1 и быть пригодна для приготовления стерильных РФП. Качество воздуха в асептической рабочей зоне должно адекватно контролироваться для ограничения присутствия микроорганизмов и частиц. Должны применяться надлежащие процедуры для санитарной обработки материалов и оборудования, переносимых в асептическую рабочую зону. Критические операции по приготовлению и контролю РФП должны проводиться в асептической рабочей станции класса А* (например, ламинарный бокс или изолятор).

Критическими операциями являются этапы в процедурах приготовления, при которых РФП 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 РФП, фасовка в открытые флаконы, выборка для проверки на стерильность, проверка на стерильность готовых РФП.

6.4.6 Фасовка РФП, подлежащих стерилизации на завершающей стадии, может быть выполнена на рабочей станции класса С, размещенной в среде с классом не ниже D.

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

---

* Здесь и далее классы определены по ГОСТ Р ИСО 13408-1.

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

6.4.7 Поверхности стен, пола и потолков в асептических рабочих зонах должны быть легко очищаемыми. Очистка должна выполняться 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 РФП в чистом помещении должны присутствовать только лица, непосредственно участвующие в процессе приготовления.

6.4.8 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 должны выполняться мониторинг частиц и микробиологический мониторинг. При необходимости мониторинг частиц и микробиологический мониторинг выполняют также в зонах с другими классами.

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).

6.4.9 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.

6.4.10 Для всех помещений, установок и оборудования, которые используют в приготовлении РФП, включая рабочие станции с высокоэффективными фильтрами тонкой очистки (HEPA-фильтр*) и предварительными фильтрами, должны выполняться программы профилактического обслуживания, калибровки и оценочных испытаний. Рекомендуется проводить оценочные испытания (испытание надежности HEPA-фильтра) 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 РФП или при обнаружении утечки или снижения оптимального потока воздуха).

6.4.11 Должна проводиться периодическая замена 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.

6.4.12 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.

---

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

6.4.13 Правила рабочего режима:

- асептическую рабочую станцию необходимо очищать 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.

6.5 Оборудование

6.5.1 Оборудование, применяемое при приготовлении РФП, КК и расфасовке РФП, должно быть использовано в соответствии со своим назначением и не приводить к контаминации продукта.

Примечание — Любое оборудование потенциально может влиять на качество и чистоту РФП 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.

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.

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

- функции приготовления и КК;

- процедуры очистки оборудования;

- процедуры использования, калибровки и обслуживания для каждого из приборов для приготовления, КК 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, КК и фасовке;

- защита оборудования от загрязнения при его нахождении в нерабочем состоянии.

6.5.3 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).

6.5.4 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 КК, не решат, что иная периодичность калибровки является более подходящей.

6.5.5 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 регистрироваться 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, а также их периодичность.

6.6 Документация

6.6.1 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 РФП, должны быть подготовлены, пересмотрены, утверждены и распространены в соответствии с документированной процедурой. Документированные процедуры должны охватывать все аспекты процесса приготовления РФП, включая технические характеристики материалов и их проверку, производство и процедуры КК, общие СОП по обеспечению качества, очистку и обслуживание, без ограничения.

6.6.2 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.

6.6.3 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.

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

6.7 Входной контроль веществ для радиофармацевтического применения

6.7.1 Все вещества (материалы) для радиофармацевтического применения, используемые для приготовления РФП, подлежат входному контролю с целью подтверждения их соответствия установленным характеристикам и сроку годности.

6.7.2 Установление соответствия сроку годности проводят визуально методом анализа сопроводительной документации.

6.7.3 Контроль соответствия материалов установленным характеристикам проводят лабораторными методами исследований согласно методам, изложенным в нормативно-технической документации на конкретный материал.

Если нормативно-техническая документация отсутствует или содержит недостаточное количество сведений, входной контроль материалов производят согласно разработанным инструкциям (процедурам).

6.7.4 Не допускается применение в процессе приготовления РФП колонок с радионуклидами (генераторов радионуклидов) и прекурсоров при отсутствии нормативно-технической документации или в случае представления в данной документации недостаточного количества сведений для обеспечения проведения входного контроля и безопасности работ.

6.8 Изготовление РФП

6.8.1 Изготовление РФП необходимо проводить по утвержденному регламенту или иному комплекту технологической документации (технологические инструкции, СОП и пр.).

6.8.2 Комплект технологической документации должен полностью описывать процесс приготовления РФП. В документации должны быть указаны:

- необходимое оборудование для каждой стадии приготовления РФП;
- порядок и объем проводимых операций;
- квалификация и количество персонала;
- требуемое сырье, дополнительные материалы и реагенты;
- контрольные точки в процессе изготовления и методы контроля;
- меры безопасности;
- образующиеся отходы.

6.8.3 Технологическую документацию разрабатывают индивидуально для каждого конкретного производства РФП с учетом объема производства, места расположения, возможностей поставки сырья, материалов и реагентов и количества и квалификации персонала.

6.9 Контроль изготовленного РФП

6.9.1 Изготовленные РФП должны быть подвергнуты контролю на соответствие заявленным характеристикам. Аналитические методы контроля 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.

6.9.2 Аналитические методы должны быть повторно валидированы при внесении существенных изменений в аналитическую процедуру. Примеры таких изменений включают в себя замену детектора и модификацию процедуры радохимического синтеза. Показатели точности, чувствительности, избирательности и воспроизводимости методов испытаний должны быть задокументированы. РФП 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.

6.9.3 В том случае, если партия РФП не соответствует критериям приемки, РФП 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 РФП предъявляемым требованиям, например, по качеству и чистоте.

6.9.4 РФП должен быть стабильным при хранении. Должны быть определены подходящие параметры для установления и документирования стабильности РФП 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 РФП 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 РФП.

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

6.9.6 Испытание на стерильность должно быть начато сразу после завершения приготовления РФП. В том случае, если образец для испытания 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, соответствующая Государственной фармакопеи Российской Федерации.

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

дено полное расследование, а его результаты должны быть задокументированы. Следует незамедлительно принять корректирующие меры, основанные на результатах расследования.

6.10 Маркировка и упаковка РФП

6.10.1 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.

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

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

6.10.4 Упаковка РФП должна быть проведена в соответствии с правилами безопасности [6].

Как правило, флаконы с РФП помещают в стандартные защитные свинцовые контейнеры, которые упаковывают в герметичную металлическую банку и фиксируют вкладышами из пенополистирола.

В случае необходимости транспортирования защитный контейнер, установленный в герметичную металлическую банку, помещают в охранную тару, представляющую собой коробку из пятислойного гофрированного картона, и удерживают в центре амортизаторами из картона. Снаружи коробка должна быть покрыта влагонепроницаемой пленкой.

6.11 Хранение и транспортирование

6.11.1 Для хранения приготовленных РФП должно быть использовано отдельное помещение.

6.11.2 Хранение приготовленных РФП выполняют в защитной упаковке.

6.11.3 Приготовленные РФП необходимо хранить в сейфе с исключением доступа посторонних лиц.

6.11.4 В случае хранения в одном сейфе различных РФП должна быть разработана схема размещения РФП во внутреннем пространстве сейфа.

6.11.5 Входная дверь в помещение для хранения должна иметь стальную обшивку, замок и быть оборудована охранной сигнализацией с выходом сигнала на центральный пульт охраны организации.

6.11.6 Транспортирование приготовленных РФП выполняют в транспортной упаковке в соответствии с правилами безопасности [6].

Библиография

[1] Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.3288-15	Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии
[2] Методические указания МУ 2.6.1.1892-04	Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов
[3] Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10	Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)
[4] Санитарные правила СП 2.6.6.1168-02	Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПОРО—2002)
[5] Федеральный закон от 10.01.2002 г. № 7-ФЗ	Об охране окружающей среды
[6] Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии НП 053-16	Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов

УДК 658.562 ОКС 11.040.55

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, производство, общие положения, качество, безопасность, контроль, ответственность

БЗ 7—2017/104

Редактор *А.В. Хрусталев*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 14.06.2017. Подписано в печать 05.07.2017. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10. Тираж 25 экз. Зак. 1123.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123001 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru