
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ **ГОСТ Р**
СТАНДАРТ *(Проект, первая редакция)*
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Радиофармацевтические препараты. Руководство по
современной надлежащей радиофармацевтической практике
(GRPP) для маломасштабного производства**

(Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения)

Москва

Стандартинформ

2011

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации – ГОСТ Р 1.0 - 2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Обществом с ограниченной ответственностью «Центр «Атоммед»

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от №

4 Настоящий стандарт учитывает положения ряда рекомендаций Комитета по радиофармацевтике Европейской ассоциации ядерной медицины (ЕАЯМ), в частности, «Рекомендаций по современной надлежащей радиофармацевтической практике (сНРФП) для приготовления ограниченного количества радиофармпрепаратов» - «Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals» [1], (в редакции аутентичного перевода с английского языка) в части требований к системе обеспечению качества при производстве радиофармпрепаратов

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие или национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования – на официальном сайте национального органа Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет.

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.....	2
3 Термины и определения.....	2
4 Персонал и ресурсы	3
4.1 Общие положения.....	4
4.2 Ответственность.....	5
5 Обеспечение качества.....	6
6 Используемые помещения, средства и оборудование.....	7
6.1 Общие положения.....	7
6.2 Помещения и средства.....	7
6.3 Оборудование.....	10
6.4 Производственное оборудование.....	11
6.5 Оборудование контроля качества.....	13
7 Документация	14
8 Приготовление и средства управления процессом.....	14
8.1 Отклонения и изменения.....	14
8.2 Средства управления процессом.....	15
8.3 Регламент приготовления и протоколы партий.....	16
9 Лабораторные средства контроля	17
9.1 Лабораторные требования.....	17
9.2 Контроль исходного материала.....	18
10 Валидация процесса.....	19
11 Средства контроля конечного продукта	19
11.1 Критерии приёмки.....	19
12 Условный выпуск готового продукта.....	21
13 Маркировка.....	22
14 Работа с претензиями.....	22
15 Внутренние аудиты.....	22
16 Записи.....	23
Библиография.....	24

ВВЕДЕНИЕ

Радиофармацевтические препараты (РФП) (далее радиофармпрепараты) относятся к особой группе медицинских препаратов. Их приготовление и использование регулируются в России частично ГОСТ Р 52249-2009 (стандарт GMP) "Правила производства и контроля качества лекарственных средств"

В отношении РФП, для которых требуется получение разрешения к применению, или которые готовятся с использованием лицензируемой продукции (радионуклидных генераторов, наборов и прекурсоров радионуклидов), введены специальные положения в виде санитарных правил и норм, регламентирующих в основном положения радиационной безопасности при их применении: (см. МУ 2.6.1.1892-04 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов).

Однако РФП могут также готовиться вне сферы регистрационного разрешения или использоваться за пределами зарегистрированных показаний к применению. Выпуск малых объёмов на непромышленных площадках (больничные лаборатории, отделения ядерной медицины, ПЭТ центры) представляет собой всё более важный сегмент применения. Данный стандарт содержит ряд положений рекомендательного характера, для обеспечения качества при приготовлении малых объёмов РФП и их нерадиоактивных прекурсоров.

Настоящий стандарт содержит рекомендации и практические примеры методов или процедур, которые могут быть использованы небольшими лабораториями с целью обеспечения соответствия требованиям современной надлежащей радиофармацевтической практики (сНРФП- сGRPP).

Настоящий стандарт также даёт представление о действующих в ЕС требованиях в отношении качества исходных материалов и готовой радиофармацевтической продукции. Данные рекомендации очень важны, так как большинство существующих правил относятся к лекарственным средствам в целом, а не конкретно к РФП. Кроме этого, некоторые из действующих регламентов не принимают во внимание особые характеристики РФП, такие как короткий срок хранения в связи с малым периодом полураспада радионуклида, малые объёмы выпуска и низкую токсичность или отсутствие токсичности готового продукта благодаря специфической особенности РФП, а именно отсутствию носителя.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Радиофармацевтические препараты. Руководство по
современной надлежащей радиофармацевтической практике
(сGRPP) для маломасштабного производства**

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Radiopharmaceuticals. Guidance on current good radiopharmacy practice (сGRPP) for the small-scale preparation.

Дата введения –

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт содержит рекомендации, предназначенные в качестве руководства к технологии и обеспечению качества они самостоятельного приготовления ограниченных количеств радиофармацевтических препаратов (далее по тексту - радиофармпрепаратов, РФП), не относящихся к наборам. Рекомендации предназначены для тех, кто участвует в приготовлении небольших количеств РФП, например, для ПЭТ, терапии или других целей, и не предназначенных для коммерческих целей или продажи.

1.2 Данные рекомендации предназначены для оказания помощи радиофармацевтическим лабораториям с малым объемом выпуска. В них рассматриваются ресурсы, процедуры и документация небольших лабораторий.

1.3 Настоящий стандарт не содержит всех аспектов производства РФП малых партий, не носит обязывающего значения и должен рассматриваться только в качестве рекомендаций. Ответственность за применение приведенных в стандарте положений лежит на лицах, которые используют настоящий стандарт.

2 Нормативные ссылки

- 1 ГОСТ 52249-2009 (стандарт GMP) "Правила производства и контроля качества лекарственных средств"
- 2 ГОСТ Р МЭК 61859-2001 Кабинеты лучевой терапии. Общие требования безопасности
- 3 ГОСТ Р МЭК/ГО 61948-1-2009 Оборудование для ядерной медицины. Эксплуатационные испытания. Часть 1.
- 4 МУ 2.6.1.1892-04 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов,

3 Термины и определения

Сокращения

АФК	активный фармацевтический компонент
ТБЭ	тест на бактериальные эндотоксины
сНРФП	современная надлежащая радиофармацевтическая практика
ЕАЯМ	Европейская ассоциация ядерной медицины
НЕРА	высокоэффективный НЕРА фильтр
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
РСЛП	рабочий стол с ламинарным воздушным потоком
ОК	обеспечение качества
КК	контроль качества
ОЛРФП	ответственное лицо за приготовление ограниченных количеств РФП
СОП	стандартная операционная процедура
СРФП	РФП собственного ограниченного приготовления

Определения

3.1 **радиофармацевтический препарат (РФП)** - (radiopharmaceutical): любое лекарственное средство, содержащее в готовом виде один или более радионуклидов (радиоактивных изотопов), используемых для медицинских целей

3.2 **ограниченное количество РФП (ОКРФП)** - это любой РФП самостоятельно приготовленный в небольшом количестве (для ПЭТ, ОФЭКТ или терапевтических применений), исключая составы, полученные внесением метки в лицензированные наборы и генераторы, а также приготовление наборов

3.3 **конечный продукт** - это медицинский препарат, прошедший все стадии производства, включая упаковку в его последний контейнер

3.4 **приготовление** - включает в себя все операции, связанные с приобретением материалов и изделий, изготовление, контроль качества, выпуск и хранение медицинских препаратов, и соответствующие меры контроля

3.5 прекурсор - это активный фармацевтический компонент (АФК), используемый в качестве исходного материала для приготовления (радио) фармпрепарата

3.6 прекурсор радионуклида - прекурсор радионуклида это любой радионуклид, производимый для добавления в качестве радиоактивной метки к другому веществу перед его введением

3.7 вещество для радиофармацевтического применения - вещество для радиофармацевтического применения это любое органическое или неорганическое вещество, которое используется в качестве активного вещества или наполнителя при производстве препаратов для применения в медицине или ветеринарии. Оно может использоваться как самостоятельно, так и в качестве исходного материала для последующего составления медицинских препаратов

3.8 квалифицированный специалист- квалифицированный специалист – как правило, лицензированный фармаколог, биолог или химик (или лицо с другой признаваемой академической квалификацией), имеющий несколько лет опыта работы в сфере производства РФП, прошедший квалификационный экзамен

3.9 ответственное лицо (ОЛРФП) - лицо, ответственное за приготовление ограниченных количеств РФП, с академической подготовкой, эквивалентной подготовке КС, опытом работы не менее 2 лет в области приготовления РФП, которое показало достаточную научную и техническую подготовку и опыт в практике радиофармацевтики и смежных областях. ОЛРФП несёт личную ответственность за все аспекты приготовления РФП в лабораториях с малым объемом выпуска РФП, включая выпуск РФП, если только местное или национальное законодательство не требует иной квалификации

3.10 радиофармацевтическая лаборатория с малым объемом выпуска (небольшие лаборатории) - небольшая радиофармацевтическая лаборатория это подразделение, где приготавливаются ограниченные количества РФП по лицензии, выданной в соответствии с национальным законодательством. Термины «небольшая» и «малый объем выпуска» не относятся к масштабу учреждения, который может быть различным, а только к способу приготовления РФП

3.11 надлежащая радиофармацевтическая практика- термин «надлежащая радиофармацевтическая практика» определен в «Рекомендациях по надлежащей радиофармацевтической практике (НРФП)» подготовленных Комитетом по радиофармацевтике ЕАЯМ

4 Персонал и ресурсы

Настоящий стандарт содержит рекомендации по соответствию количества персонала масштабу и сложности операций небольшой лаборатории, с тем, чтобы это позволяло надлежащим образом выполнять все задачи до введения готового ОКРФП пациенту. Должностные обязанности и ответственность всех сотрудников должны быть

изложены в документированных (изложенных в письменном виде) внутрилабораторных стандартах. Эта цель может быть достигнута, например, построением организационной диаграммы, описывающей взаимоотношения, связанные с приготовлением сНРФП.

4.1 Общие положения

4.1.1 Все операции должны выполняться под контролем ОЛРФП. Персонал, участвующий в выпуске РФП, должен иметь соответствующую подготовку по системам

обеспечения качества, сНРФП и нормативным требованиям, установленным для данного типа препарата. ОЛРФП может поручить выпуск готового продукта другому лицу, в то же время ответственность за выпуск не может быть делегирована.

4.1.2 Весь персонал, занятый в зонах работы с радиоактивными веществами (включая сотрудников, в чьи обязанности входит уборка и обслуживание), должен получить дополнительную подготовку применительно к используемым веществам. В частности они должны получить подробную информацию и надлежащую подготовку по радиационной безопасности. Доза облучения персонала должна контролироваться с помощью индивидуальных дозиметров утверждённого типа, показания которых регулярно проверяются и регистрируются. Данный вид контроля может быть дополнен контролем с помощью электронных дозиметров, кожных дозиметров на пальцы и т.д. После завершения приготовления РФП необходимо провести контроль радиоактивного загрязнения персонала и рабочих мест с помощью соответствующих радиометров. Любое загрязнение должно быть удалено немедленно или должно быть ограничено его распространение, а доступ в загрязнённую зону должен быть запрещён до тех пор, пока радиоактивность не спадёт до допустимого уровня.

Рекомендуется, чтобы небольшие лаборатории имели соответствующие действующие программы или планы по подготовке персонала по новым процедурам и операциям и по тем вопросам, где обнаружены недостатки.

4.1.3 Небольшие лаборатории должны иметь актуальное досье (включая, например, резюме, копии дипломов, сертификатов повышения квалификации) на каждого из сотрудников. Персонал должен состоять не менее чем из двух сотрудников, один из которых является ОЛРФП с соответствующими полномочиями. Второй сотрудник должен, по крайней мере, иметь очень хорошую подготовку по соблюдению процедур сНРФП.

4.1.4 Когда в какой-то момент времени в небольшой лаборатории только один сотрудник участвует в процессе, может оказаться, что все процедуры (приготовление, контроль качества (КК) и выпуск продукта) должны будут выполняться одним и тем же лицом (ОЛРФП). В связи с этим должна быть в наличии строгая стандартная операционная процедура (СОП). Если существует необходимость приготовления одним сотрудником, к двойной проверке результатов и подтверждения их соответствия должен быть привлечён ещё один независимый профессионал (принцип «четырёх глаз»). Указанным лицом может быть любое лицо, прошедшее подготовку для проведения анализа результатов, понимающее их значение и способное подтвердить их правильность.

4.1.5 Все оборудование должно допускать дистанционное управление или быть автоматизированным, чтобы получаемые протоколы (отчёты) недвусмысленно свидетельствовали о том, что качество продукта соответствует спецификациям.

4.1.6 Для учреждений, где производится приготовление нескольких типов ОКРФП, рекомендуется, чтобы количество персонала было достаточным для выполнения всех задач, т.е. приготовления, выполнения функций КК и ОК и предотвращения смешивания и перекрёстной контаминации.

4.2 Ответственность

4.2.1 В обязанности ОЛРФП должно входить:

- Установление процедур по проверке и оценке поступающих материалов и обеспечение того, что каждая партия таких материалов проверена и оценена перед использованием;
- Проверка записей, относящихся к приготовлению партий и лабораторному контролю, на точность, полноту и соответствие установленным спецификациям перед разрешением выпуска или выбраковкой партии или лота ОКРФП.
- Утверждение процедур, спецификаций, процесса и методов, включая соответствующие СОП.
- Обеспечение надлежащей подготовки и квалификации персонала.
- Анализ ошибок и обеспечение соответствующих корректирующих действий для предотвращения их повторения.
- Обеспечение надлежащей идентификации, дозировки, качества и чистоты ОКРФП.

В обязанности лица, ответственного за ОК, должно входить:

- Управление общей системой ОК.
- 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, выполняемой в небольшой лаборатории (например, отклонение от спецификаций, подготовка персонала, управление радиоактивными отходами и т.д.).

4.2.2 В небольших учреждениях для повышения эффективности управления, помощь ОЛРФП в отслеживании указанных выше вопросов может оказывать внешнее по отношению к лаборатории подразделение по обеспечению качества.

4.2.3 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.
- Обеспечение гарантий того, что препараты производятся и хранятся в соответствии с утверждённой документацией с целью достижения требуемого качества.
- Проверка правильности обслуживания помещений и технологического оборудования в соответствии с утверждённой программой обслуживания.
- Взаимодействие с другими ответственными лицами по организации и подготовке оперативного персонала.

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

- Разработка СОП, относящихся к операциям КК и проверка надлежащего внедрения указанных СОП.
- Определение спецификаций, 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 утверждённой программой обслуживания.
- Взаимодействие с другими ответственными лицами по организации и подготовке оперативного персонала.

Хотя в идеальном варианте ответственность за производство и КК должна быть разделена, в небольших лабораториях ответственность за производство и КК может быть возложена на ОПРФП.

5 Обеспечение качества

5.1 Рекомендуется, чтобы в небольшой лаборатории было создано подразделение по обеспечению качества с целью тщательной проработки и правильного внедрения основанной на принципах сНРФП системы контроля качества и обеспечения надлежащей оценки риска. Действительно, оценка риска играет важную роль на всех этапах приготовления ОКРФП и может обеспечить соответствующий уровень контроля и документации, которые подлежат оценке. Например, операции, которые стандартно выполняются при приготовлении или испытании «обычных», нерадиоактивных лекарственных препаратов, могут быть неприменимы к ОКРФП, или, по крайней мере, они должны быть адаптированы для соответствия принципам радиационной безопасности. Анализ с целью оценки риска может оказать существенную помощь в валидации альтернативных методов, СОП и т.д.

5.2 Система КК должна быть документирована и должен проводиться мониторинг её эффективности с целью оказания поддержки ОЛРФП в наблюдении за операциями приготовления и обеспечения надлежащей идентификации, дозировки, качества и чистоты ОКРФП.

В частности, подразделение ОК должно обеспечить, что:

- РФП разработаны и приготовлены в соответствии с современным уровнем знаний.
- Приготовление и контрольные операции строго описаны и внедрены в соответствии с принципами сНРФП.
- РФП поставляются для применения для пациентов, только если они были правильно приготовлены, проверены и хранились в соответствии с описанными процедурами и выпущены компетентным лицом (ОЛРФП).
- Предпринимаются надлежащие меры по обеспечению того, что РФП выпускаются, хранятся, обрабатываются и используются таким образом, что может быть обеспечено требуемое качество в течение всего срока хранения в соответствии с их сроком годности.

5.3 сНРФП составляет часть рассматриваемой системы ОК и обеспечивает постоянное соответствие выпускаемых ОКРФП стандартам качества. Контроль качества является частью сНРФП, он включает в себя выборочный контроль, спецификации и испытания, организационные вопросы, документацию и процедуры выпуска, которые обеспечивают,

что требуемые и надлежащие испытания действительно выполняются, а исходные материалы, упаковки и готовые препараты используются и выпускаются только тогда, когда их качество соответствует установленным требованиям.

6 Используемые помещения, средства и оборудование

6.1 Общие положения

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.

Всё 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 нормальных технологических операций был обеспечен лёгкий доступ ко всем рабочим зонам. Рекомендуется, чтобы рабочие зоны были организованы и размещены поблизости для обеспечения эффективной работы и исключения потенциальных ошибок в операциях приготовления и мониторинга. К рабочим зонам должен иметь доступ только персонал с соответствующим разрешением.

6.2 Помещения и средства

6.2.1 В небольших лабораториях одни и те же площади или помещения могут использоваться для различных целей. Однако при повышении сложности (несколько приготовлений нескольких ОКРФП), важно поддерживать контроль на соответствующем уровне, чтобы предотвратить смешивание и контаминацию. Различные рабочие зоны должны быть ясно определены и разделены, особенно в отношении однонаправленного движения материалов, прекурсоров и готовых продуктов, чтобы избежать смешивания и использования не по назначению. Например, приготовление (например, радиохимический синтез), КК и лабораторные операции (например, заключительная проверка), и хранение компонентов, прошедших контроль, включая контейнеры и укупорку, могут размещаться в одном и том же помещении, хотя предпочтительно, чтобы эти задачи выполнялись в разных помещениях. В частности, исходя из характеристик оборудования, которое обычно используется для контроля качества РФП, предпочтительно его размещение в помещениях, которым не присвоена категория по работе с радиоактивными веществами.

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

6.2.3 Асептическая рабочая зона должна быть пригодна для приготовления стерильных ОКРФП. 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 ОКРФП должны проводиться в асептической рабочей станции

класса А (например, ламинарный бокс или изолятор). Критические операции – это этапы в процедуре приготовления, при которых ОКРФП или поверхности контейнера или укупорки, которые будут контактировать с продуктом, открыты окружающей среде. Примеры таких операций включают в себя (1) асептическая сборка стерильных компонентов (шприц, игла, фильтр и флакон) для стерильной фильтрации ОКРФП, (2) фасовка в открытые флаконы, (3) выборка для проверки на стерильность и (4) проверки на стерильность готовых ОКРФП.

6.2.4 Рабочая станция класса А может размещаться в среде класса С, которая, в свою очередь, может находиться в класса D без дальнейшего шлюза и смены одежды, при условии что установлен жёсткий рабочий режим. Фасовка ОКРФП, которые подвергаются стерилизации на завершающей стадии, может выполняться на рабочей станции класса С, размещённой в среде с классом не ниже D. Приготовление ОКРФП обычно выполняется с использованием автоматизированных систем, размещённых в соответствующих горячих камерах, что обеспечивает среду класса С. Горячие камеры могут, в свою очередь, размещаться в лаборатории со средой класса D.

6.2.5 Поверхности стен, пола и потолков в асептических рабочих зонах должны быть легко очищаемыми. Очистка должна выполняться часто, чтобы обеспечить постоянный контроль за качеством окружающей рабочей среды. Асептическая зона (например, ламинарный бокс) должна располагаться в части помещения с наименьшим движением людей и минимальной интенсивностью использования. Вторичные упаковки, например, коробки и ящики, не должны храниться или открываться в зоне приготовления, чтобы минимизировать поступление пыли и частиц в асептическую рабочую зону. Планировка помещения должна минимизировать ухудшение качества воздуха при обслуживании оборудования; например, техническая зона может быть спроектирована таким образом, чтобы к горячим камерам можно было подойти из другого помещения, не являющегося «чистым помещением». Во время приготовления ОКРФП в чистом помещении должны присутствовать только лица, непосредственно участвующие в процессе приготовления.

6.2.6 Асептическая рабочая станция должна обеспечивать надлежащую среду с качеством воздуха класса А для асептических процедур. Примерами асептических рабочих станций могут служить ламинарные и изолирующие системы. При работе в асептических условиях не должна пострадать необходимость обеспечения радиационной безопасности операторов. Всегда, когда асептические операции включают в себя манипуляции с радиоактивностью, должны использоваться подходящие средства радиационной защиты, без прерывания ламинарного потока. В зонах класса А должны выполняться мониторинг частиц и микробиологический мониторинг, а когда это необходимо – и в зонах с другими классами. Отбор проб воздуха из рабочих станций и их исследование на радиоактивность должны использоваться для оценки риска. 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 (без радиоактивности).

6.2.7 В дополнение к этому для микробиологического мониторинга во время приготовления или критических этапов приготовления должны использоваться седиментационные пластины. Для этого на основе оценки риска должен быть разработан план отбора проб и их исследования, в котором должны быть определены объём и периодичность микробиологического мониторинга.

6.2.8 Для всех помещений, установок и оборудования, которые используются в приготовлении ОКРФП, включая рабочие станции с HEPA фильтрами и предварительными фильтрами, должны выполняться программы профилактического обслуживания, калибровки и оценочных испытаний. Рекомендуется, проводить оценочные испытания (испытание надёжности HEPA фильтра) асептической рабочей станции, когда она впервые смонтирована, и в дальнейшем повторять испытания не реже одного раза в год с целью обеспечения желаемого качества воздуха. Более частые испытания могут быть необходимы, если было установлено, что качество воздуха является недопустимым, например, как часть расследования при нарушении стерильности ОКРФП, или при обнаружении утечки или снижения оптимального потока воздуха.

6.2.9 Рекомендуется, чтобы квалифицированный оператор периодически заменял предварительные фильтры асептической рабочей станции в соответствии с документированной процедурой и планами профилактического обслуживания. Некоторые ламинарные вытяжки оснащены измерителями статического давления с легко считываемыми показаниями, которые позволяют заметить повышение давления в связи с загрязнением фильтра. Рекомендуется так подготовить операторов, чтобы они минимизировали количество предметов и оборудования в критической зоне таким образом, чтобы ламинарный поток не прерывался.

6.2.10 При входе в помещения для приготовления РФП операторы должны быть в одежде, соответствующей процессу и классу рабочей зоны. Персонал должен надлежащим образом применять асептические приёмы в течение всего времени обращения с РФП, предназначенных для инъекций. Это подразумевает использование специальной одежды, стерильных флаконов, стерильных шприцов, стерильных игл и стерильных разбавителей, а также хорошее планирование и надлежащее выполнение работы.

Уличная одежда не должна вноситься в раздевалки перед входом в зоны классов C/D.

6.2.11 Рекомендации, относящиеся к рабочему режиму:

- Асептическая рабочая станция должна очищаться через приемлемые интервалы времени.
- Сразу после асептических операций на рабочих станциях должен выполняться микробиологический мониторинг. Во время сборки стерильных компонентов посторонний персонал не должен входить в помещение.
- Внутри асептической рабочей станции с ламинарным воздушным потоком должен храниться минимально необходимый набор предметов, и они не должны существенно влиять на воздушный поток.
- Материалы, вводимые в зону класса А, должны предварительно подвергаться санитарной обработке.
- Поверхность нестерильных предметов (например, штатив для пробирок, оболочка для стерильных шприцев и фильтры) должна подвергаться санитарной обработке непосредственно перед помещением в асептическую рабочую станцию.

6.3 Оборудование

6.3.1 Оборудование, применяемое при приготовлении РФП, контроля качества и расфасовки ОКРФП должно использоваться в соответствии со своим назначением и не приводить к контаминации продукта. Любое оборудование потенциально может влиять на качество и чистоту ОКРФП, или приводить к ошибочным или неверным результатам испытаний при неправильном использовании или обслуживании. По этой причине крайне важно чтобы оборудование использовалось в соответствии с назначением, было правильно установлено, обслуживалось и позволяло стабильно получать надлежащие результаты. Конструкция оборудования должна обеспечивать, чтобы поверхности, которые могут контактировать с исходными материалами, реактивами, растворителями, с РФП или, в общем, с любыми компонентами, используемыми в приготовлении и фасовке ОКРФП, не являлись химически активными, кумулятивными, или сорбирующими, чтобы это не повлияло на качество конечного продукта.

Рекомендуется размещать оборудование таким образом, чтобы облегчить его использование, очистку и обслуживание, а для сведения к минимуму манипуляций со всеми материалами, необходимыми для работы, и с готовым продуктом.

6.3.2 Каждая небольшая лаборатория должна также установить и следовать документированным процедурам, которые описывают следующие вопросы, где это применимо:

- Закрепление функций приготовления и контроля качества
- Описание процедур очистки оборудования
- Описание процедур использования, калибровки и обслуживания для каждого из приборов для приготовления, КК и фасовки
- План калибровки и обслуживания, с чёткими указаниями о периодичности и характере выполняемого обслуживания и калибровки
- Ведение журналов для всех приборов, используемых при приготовлении, КК и фасовке
- Защита оборудования от загрязнения до использования

6.3.3 Рекомендуется подвергать вновь установленное оборудование до начала его использования в процессах приготовления РФП, контроля качества и фасовки, приёмным испытаниям с целью проверки правильности установки и нормальной работоспособности оборудования. Как правило, приёмные испытания, предназначенные для проверки правильности установки, и рабочие испытания для проверки нормальной работоспособности оборудования в соответствии с техническими условиями, могут быть выполнены поставщиком оборудования. Перед использованием оборудование для приготовления РФП персонал небольшой лаборатории должен проверить, что оборудование, когда оно работает при реальных рабочих параметрах и рабочих условиях или с использованием выбранного метода, позволяет получать надёжные результаты, соответствующие установленным спецификациям (аттестация в процессе эксплуатации).

6.3.4 Рекомендуется внедрение планов профилактического обслуживания и калибровки, с чётким указанием периодичности действий, для обеспечения правильной работы оборудования. При необходимости должна выполняться калибровка оборудования до начала его использования по назначению. Учреждениям рекомендуется соблюдать

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

6.3.5 После крупных ремонтов или модернизации оборудования могут потребоваться его повторные испытания. Рекомендуется не использовать неисправное или неправильно работающее оборудование, пока не будет проведён его ремонт или корректирующие действия и не будет установлено, что оборудование работает правильно. Все процедуры испытаний, калибровки и обслуживания должны быть надлежащим образом документированы и должны регистрироваться в специальном журнале. В журнале должны регистрироваться дата процедуры, описание выполненной работы и фамилия и имя или подпись лица, проводившего работу. В случае если прибор был разработан самостоятельно в самой организации, или если недоступна документация от соответствующего поставщика, лаборатория должна установить свои собственные процедуры использования, калибровки и обслуживания, включая периодичность, и обеспечить, что прибор позволяет получать надёжные и непротиворечивые результаты.

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

6.4 Производственное оборудование

6.4.1 *Автоматизированный аппарат для радиохимического синтеза.* Автоматизированный аппарат позволяет учреждению обеспечить безопасность, надёжность и воспроизводимость процесса приготовления ОКРФП. Такой аппарат обычно располагают горячей камере с соответствующей радиационной защитой. Перед приготовлением ОКРФП, оператор должен провести следующие подготовительные проверки:

- Убедиться, что аппарат для синтеза и все компоненты, не являющиеся одноразовыми, и поэтому не заменены (например, в некоторых типах аппаратов трубки и клапаны из фторопласта) были очищены и промыты в соответствии с установленными процедурами.
- Убедиться что там, где это применимо, все соответствующие трубки, реакционные сосуды, колонки очистки или картриджи и другие материалы были заменены и соединены как положено.
- Если для приготовления ОКРФП требуется полупрепаративная ВЭЖХ очистка, и в автоматизированный аппарат встроен соответствующий модуль, убедиться, что система работает правильно, с помощью анализа внутреннего стандарта и что нет просачивания посторонних веществ (например, материала колонки) в мобильную фазу, а также отсутствует утечка мобильной фазы во время очистки. Полученные хроматограммы очистки должны тщательно сравниваться с предыдущими результатами.
- Убедиться, что устройства для мониторинга и регистрации (например, температуры, давления, расхода) работают правильно.
- Если управление процессом осуществляется микропроцессором, оператор должен убедиться, что система работает и регистрирует правильно и что используется

правильная программа и правильные рабочие параметры.

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

- Должна быть проверена герметичность горячей камеры, для этого необходимо убедиться, что давление соответствует техническим условиям. Данная проверка даёт полезную информацию об исправности системы вентиляции и фильтра.
- Необходимо проверить приборы радиационного контроля, которые обычно устанавливаются в рабочей зоне горячей камеры. Открывание дверок горячей камеры должно быть заблокировано с радиационным монитором и циклотронными мишенями, чтобы дверки нельзя было открыть, если уровни излучения выше установленного порога, а также для исключения разгрузки циклотронных мишеней в то время, когда дверки горячей камеры открыты.

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

6.4.3 Аналитические весы. Рекомендуется разработать документированную процедуру, описывающую надлежащее использование весов, оценку точности и график калибровки весов. Работоспособность весов должна регулярно (например, еженедельно) контролироваться путём взвешивания двух или более стандартных гирь. Рекомендуется, чтобы калиброванные гири, используемые для ежедневной оценки, охватывали весь диапазон взвешивания. Весы должны подвергаться тщательной калибровке периодически или после выявления неисправности, чтобы результаты рутинной проверки работоспособности всегда были удовлетворительными.

6.4.4 Устройство регистрации температуры. Рекомендуется регистрировать температуру и влажность (при необходимости) сухожарового шкафа, холодильника, фризера и инкубатора, когда они используются. Предпочтительны автоматизированные регистрирующие устройства для облегчения документирования и для записи любых отклонений.

6.4.5 Системы фасовки РФП. Системы фасовки представляют собой полностью автоматизированные или имеющие дистанционное управление системы, используемые для приготовления из нерасфасованного радиофармацевтического раствора индивидуальных доз РФП, которые обычно содержатся в стеклянных флаконах. Системы фасовки располагаются в горячих камерах с надлежащей защитой, способных надёжно обеспечить ламинарный поток через всю рабочую зону. Если используются полностью автоматизированные системы, рекомендуемые проверки аналогичны проверкам, описанным для модулей радиохимического синтеза. В частности:

1. Аппарат синтеза с фасовкой должен быть очищен/промыт в соответствии с установленной процедурой.
2. Все трубки, шприцы, иглы, клапаны, краны, фильтры и другие материалы должны быть заменены и соединены, как положено. Если управление процессом осуществляется микропроцессором, оператор должен убедиться, что система работает и регистрирует правильно, обратив особое внимание на калибратор, а также на то, что используется правильная программа и правильные рабочие параметры.

3. Обязательно должна быть выполнена проверка исправности НЕРА фильтра горячей камеры, так как радиофармацевтические фасовочные системы обычно работают в среде класса А. При использовании специально спроектированных горячих камер вышеупомянутая проверка может быть выполнена с помощью встроенных средств, в соответствии с рекомендациями производителя.

6.5 Оборудование контроля качества

В небольшой лаборатории рекомендуется иметь соответствующее оборудование для надлежащего выполнения всех требуемых функций КК. Ниже кратко описано типичное оборудование для контроля качества.

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

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

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

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

6.5.5 Многоканальный анализатор. Для определения радионуклидной чистоты и идентификации любых примесных радионуклидов обычно используют многоканальный гамма-спектрометр с подключенным к нему калиброванным сцинтилляционным детектором NaI или, что лучше, полупроводниковым детектором из германия, компенсированного литием [Ge(Li)]. Система в сборе должна иметь достаточную

чувствительность и разрешение для поставленной цели. Должны выполняться калибровка и профилактическое обслуживание в соответствии с рекомендациями производителя. Если обнаружены проблемы в работе многоканального анализатора, интервал между очередными проверками может быть сокращён.

7 Документация

7.1 Обеспечение качества основывается на системе документации, организованной в бумажной или электронной форме, включающей в себя любые документы, СОП и записи, относящиеся к соответствующим этапам процесса приготовления РФП, целью которых является обеспечение прослеживаемости всего процесса. Все документы, относящиеся к приготовлению ОКРФП, должны готовиться, пересматриваться, утверждаться и раздаваться в соответствии с документированной процедурой. Как указано выше, документированные процедуры должны охватывать все аспекты процесса приготовления РФП, включая, технические условия на материалы и их проверку, производство и процедуры КК, общие СОП по ОК, очистку и обслуживание, без ограничения.

7.2 Документированные процедуры должны определять, каким образом каждый материал (компоненты, контейнеры и укупорки) будет отбираться, контролироваться в небольшой лаборатории. Процедуры должны охватывать жизненный цикл материала, начиная с его получения и до конечного использования. В зависимости от обстоятельств, должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры, описывающие получение, хранение на карантине, входную регистрацию, идентификацию, хранение, обработку, испытание представительной выборки, допуск или отбраковку компонентов и радиофармацевтических контейнеров и укупорок.

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

7.4 Записи должны сохраняться не менее года. При этом период хранения архива должен соответствовать местному и национальному законодательству.

8 Приготовление и средства управления процессом

8.1 Отклонения и изменения

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

8.2 Средства управления процессом

8.2.1 Средства управления процессом должны включать в себя мониторинг всех измеримых параметров, таких как показатели давления, температуры, уровней радиоактивности и расходов газа и жидкости в соответствующих местах процесса и в заданные моменты времени, для обеспечения контроля материалов вплоть до завершения требуемых испытаний или других проверок, или получения и документирования необходимых подтверждений.

8.2.2 Микробиологический контроль асептической обработки и стерилизующего фильтрования. Даже если приняты меры по минимизации микробиологической контаминации во время синтеза, ОКРФП считается нестерильным пока он не пройдет через стерилизующий фильтр. В общем случае для стерилизации растворов небольшие лаборатории могут использовать имеющиеся в продаже предварительно стерилизованные фильтры, при условии, что поставщик имеет хорошую репутацию, фильтр сертифицирован на совместимость с продуктом и соответствует требуемым техническим условиям.

8.2.3 После фильтрации должна выполняться проверка целостности мембраны фильтра с целью подтверждения того, что фильтр соответствовал техническим условиям, и его целостность не была нарушена до или во время его использования. Эта проверка может выполняться с помощью теста на удержание давления или испытанием на появление пузырька. В идеальном варианте испытание на целостность фильтра должно проводиться немедленно после процесса фильтрации при условиях, соответствующих требованиям радиационной безопасности. Если указанные требования исключают проведение испытания сразу после фильтрации, то на основании анализа риска может быть рассмотрена возможность использования двух последовательных фильтров стерилизации вместо проверки целостности фильтра.

8.2.4 Асептическая обработка ОКРФП должна включать в себя микробиологический контроль разных типов компонентов, как описано выше. Кроме этого, должна анализироваться бионагрузка системы обработки и/или критические этапы процесса. На основе анализа риска может быть определена периодичность контроля. Анализ бионагрузки может проводиться путём отбора проб на промежуточных этапах и в конце синтеза, проводимого без радиоактивности и стерилизующей фильтрации и последующего исследования на стерильность. В этом контексте особое внимание должно уделяться следующим элементам:

1. Линии перекачки, затворы и система ВЭЖХ

Линии перекачки, используемые для синтеза и переноса растворов или продуктов, обычно изготавливаются из стойкого пластика и пригодны для повторного использования. Подходящая очистка после использования органическими растворителями, ополаскивание водой для инъекций, промывание испаряющимся растворителем, сушка инертным газом (например, азотом, гелием, аргонном) помогают контролировать микробную контаминацию. Органические растворители, такие как этанол и ацетон используются для завершающей промывки, после чего контейнеры и линии могут быть легко высушены.

Для ОКРФП с очень коротким периодом полураспада (вода с ^{15}O и аммиак с ^{13}N) может использоваться длинная линия для доставки нескольких партий в удалённую зону для дальнейшей обработки. Рекомендуется определить процедуры для обеспечения чистоты и отсутствия бактериального загрязнения этих линий и загрязнения бактериальным эндотоксином.

2. Смолы и другие колонки

Колонки со смолой являются потенциальным источником микробов и бактериальных эндотоксинов. Если это возможно, приобретение смолы с низким микробиологическим показателем может ограничить бионагрузку. Материал, используемый для подготовки колонок со смолой, должен быть пригоден для обработки и ополаскивания большим количеством воды для инъекций с целью минимизации риска контаминации. Подготовленная колонка должна быть надлежащим образом промыта. Контролировать контаминацию помогает хранение при низкой температуре. Не рекомендуется хранить влажные колонки в течение продолжительного времени. Другие ВЭЖХ колонки и выходные линии, хотя и несколько менее подвержены бактериальному загрязнению, должны также регулярно проверяться на бионагрузку и промываться 70% этанолом через установленные интервалы времени.

3. Водные растворы

Вода должна использоваться в стерилизованной форме (вода для инъекций). После открытия очередной емкости со стерилизованной водой или после розлива очередного объема воды, данный объем должен быть использован в тот же день.

4. Изделия из стекла

Стеклянные реакционные пробирки из модуля синтеза должны очищаться с применением проверенных методов для обеспечения их чистоты. Процедура очистки не должна влиять на качество ОКРФП. Рекомендуется высушивать и подвергать депирогенизации в сухожаровом шкафу.

Пробирки извлекаются из шкафа непосредственно перед радиохимическим синтезом или могут храниться в чистых, беспылевых пакетах.

8.3 Регламент приготовления и протоколы партий

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

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

8.3.3 Протоколы партии должны включать документацию, в которой должно быть отражено, что каждый значимый этап приготовления был выполнен. Записи в протокол партии должны делаться сразу после выполнения действий (порядок записей должен

соответствовать порядку действий) и должны датироваться, а лицо, сделавшее запись, должно быть идентифицировано (посредством подписи или инициалов). Исправления в записях на бумаге должны датироваться и подписываться или обозначаться инициалами, при этом исходная запись должна оставаться читаемой. Рекомендуются рассматривать и утверждать протоколы на каждую выпускаемую партию РФП (подпись/инициалы и дата).

9 Лабораторные средства контроля

9.1 Лабораторные требования

9.1.1 При определении объёма выполняемых испытаний и измерений для целей контроля качества необходимо принимать во внимание информацию о стабильности, физические и химические свойства ОКРФП; объём должен определяться на основе оценки риска. КК и действия по выпуску должны быть независимы от действий по приготовлению. Каждая лаборатория, участвующая в КК, должна иметь и следовать документированным процедурам проведения каждого испытания и регистрации результатов. Каждая лаборатория должна иметь научно обоснованные процедуры отбора образцов и испытаний, разработанные с целью гарантировать соответствие компонентов, контейнеров, укупорок и ОКРФП требуемым критериям качества, которые могут быть определены конкретной монографией Европейской Фармакопеи или другими национальными фармакопеями, или такие монографии могут отсутствовать. Если монография отсутствует, критерий качества должен соответствовать принципам, установленным общими монографиями и руководствами.

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

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

9.1.4 Записи должны включать:

1. Описание образца, полученного для испытания, включая источник, партию или номер лота, дату и время отбора образцов, дату и время доставки образцов на испытания, количество образцов.
2. Описание каждого метода, используемого при испытаниях образца, запись всех расчётов, выполненных в процессе каждого из испытаний и указание веса или другой меры образца в каждом из испытаний.
3. Данные, полученные в течение выполнения каждого из испытаний, включая графики, диаграммы и спектры лабораторных средств измерения, надлежащим образом идентифицированные, чтобы был виден конкретный компонент, материал,

4. используемый в процессе, или РФП – для каждого испытываемого лота. Также могут документироваться и включаться в протокол на партию и в контрольные записи необработанные данные (например, хроматограммы, спектры и распечатки) и любые расчёты. Должны выполняться и документироваться меры лабораторного контроля.
5. Сертификат анализа, который должен включать результаты испытаний и их соответствие установленным критериям приёмки, подписанный сотрудником, ответственным за КК.
6. Отклонения от документированной процедуры должны документироваться и обосновываться. Любые результаты, выходящие за границы спецификации, должны исследоваться и документироваться.
7. Инициалы или подписи участвовавших в испытаниях сотрудников, время и дату проведения испытаний.

9.1.5 Все оборудование, используемое для выполнения испытаний, должно быть пригодно для поставленных задач и должно обеспечивать правильные результаты.

Каждая лаборатория должна иметь и следовать документированным процедурам и обеспечивать периодическую калибровку, осмотры, проверки и обслуживание оборудования, эти виды деятельности должны документироваться.

9.2 Контроль исходного материала

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

9.2.1 Выбор поставщика Рекомендуется выбирать только аттестованных поставщиков. Поставщик является аттестованным, если имеются он доказал способность обеспечивать поставки материалов, которые стабильно соответствуют всем требованиям по качеству. Поставщик может быть аттестован на основании результатов посещения (аудита), ответов на анкету по обеспечению качества, либо просто на основании опыта сотрудничества с данным поставщиком. В любом случае аттестация поставщика должна быть документирована. Также рекомендуется, чтобы небольшие лаборатории просили поставщика сообщать обо всех существенных изменениях в производстве поставляемой продукции. Предпочтительно иметь более одного аттестованного поставщика для каждого компонента. Поставщик должен быть заменён, если имеются указания на то, что он поставляет материалы несоответствующего качества.

9.2.2 Входной контроль материалов. Рекомендуется выполнять контроль каждого лота материалов при получении с целью убедиться, что заказ выполнен правильно и доставлен в хорошем состоянии. Каждый лот должен быть зарегистрирован и ему должен быть присвоен идентификационный код. Код будет использоваться при распределении лота. Необходимо выполнить документирование достаточного объёма информации, который позволит небольшой лаборатории обеспечить полную прослеживаемость каждого лота. Рекомендуется перед направлением на использование разделить поступившие материалы и поместить их соответствующим образом спроектированную зону на карантин с обозначением «*Карантин*». После этого можно провести осмотр лота, отбор образцов и их испытания, если это применимо.

9.2.3 Выпуск материалов. Все материалы, удовлетворяющие спецификациям небольшой лаборатории, могут быть разрешены для использования. Данный допуск должен быть зарегистрирован с сохранением данных проверки и испытаний. Может

оказаться полезным иметь журнал по получаемым компонентам для записи информации, такой как дата получения, количество в отпавлении, наименование поставщика, номер лота, срок годности, результаты проведённых испытаний и имя сотрудника, ответственного за допуск. Разрешенные материалы могут быть промаркированы надписью «Пригоден» с указанием идентификационного кода, условий хранения и срока годности. Рекомендуется хранить материалы с соблюдением необходимых условий в зоне, предназначенной для разрешенных к использованию материалов. Если лот забракован, рекомендуется маркировать его надписью «Брак», отделить его и надлежащим образом утилизировать, документально оформив каждое такое действие. Обращение с разрешёнными материалами и их хранение должны исключать их деградацию и загрязнение.

10 Валидация процесса

Для небольшой лаборатории с устоявшейся практикой приготовления ОКРФП валидация может быть выполнена с использованием архивных записей для партий, при условии, что объём накопленной информации позволяет обосновать решение о том, что существующий процесс обеспечивает выпуск партий ОКРФП, соответствующих установленным критериям выпуска. Накопленная информация должна подтверждать, что процесс приготовления был устойчивым, а также должны быть зафиксированы все изменения в процессе и сбои, если они имели место.

В отношении новых процессов и внесения значительных изменений в существующие перед началом использования партий РФП для клинических целей необходимо продемонстрировать, что новый или изменённый процесс позволяет стабильно выпускать ОКРФП, которые соответствуют установленным критериям выпуска. Данная верификация должна выполняться в соответствии с документированным протоколом и, как правило, включать не менее трёх последовательных успешных приготовления (контрольные партии).

В связи с очень коротким периодом полураспада некоторых позитрон-эмитирующих радионуклидов, при валидации процесса необходимо принимать во внимание необходимость использования ОКРФП до того, как все испытания контроля качества будут завершены. Валидация должна включать тщательную оценку риска, а процедуры приготовления и КК должны быть достаточно устойчивыми и надёжными, чтобы гарантировать, что РФП может быть выпущен до завершения всех испытаний.

Данное решение должно быть обосновано в письменной форме и утверждено ОЛРФП. В данной ситуации рекомендуется, чтобы каждая партия обрабатывалась в строгом соответствии с документированной процедурой, испытывалась в полном объёме (кроме исследования на стерильность) и устанавливалось соответствие всем требованиям процедуры и испытаний для оценки качества перед завершающим выпуском.

11 Средства контроля конечного продукта

11.1 Критерии приёмки

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

11.1.1 Аналитические методы должны соответствовать критериям, определённым в специальных монографиях Европейской Фармакопеи, если это применимо. Если такая специальная монография отсутствует, аналитические методы должны пройти полную валидацию. С учётом характеристик детекторов радиоактивности может оказаться невозможным провести валидацию аналитических методов определения радиохимической и радионуклидной чистоты и, следовательно, может оказаться затруднительным удовлетворить всем критериям критерии, установленным руководством [2]. В таких случаях валидация метода может быть ограничена определением воспроизводимости, линейности и избирательности.

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

11.1.3 Действия в случае, если партия ОКРФП не соответствует критериям приёмки ОКРФП может быть подвергнут повторной обработке, при условии следования установленным процедурам (выработки продукта и контроля процесса) и соответствия конечного продукта спецификациям перед окончательным выпуском. При использовании варианта повторной обработки рекомендуется документировать данное событие и описать условия в отчёте об отклонении. Примерами повторной обработки могут служить повторный прогон через колонку очистки для удаления примеси или повторное прохождение через фильтр, если первый фильтр не выдержал испытание на целостность.

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

11.2 Испытание стабильности

Как и в случае любого другого медицинского препарата, ожидается, что ОКРФП будут оставаться стабильными при хранении. Хотя в сравнении с другими видами препаратов ОКРФП могут иметь очень короткие сроки хранения из-за коротких периодов полураспада радионуклидной метки, на стабильность необходимо обращать внимание в связи с процессами радиолиза под действием излучения. В некоторых ОКРФП (например, фтор-18-допа) могут происходить очень быстрые химические изменения. Следовательно, должны быть оценены подходящие параметры для установления и документирования стабильности ОКРФП при предполагаемых условиях хранения. Примерами параметров стабильности могут служить радиохимическая подлинность и чистота (включая уровни радиохимических примесей), внешний вид, pH, эффективность стабилизатора или консерванта, химическая чистота. Рекомендуется применять подходящие методы индикации стабильности, которые способны различать продукты деградации и примеси. Испытания ОКРФП на стабильность должны выполняться при самых высоких концентрациях радиоактивности. Необходимо провести исследование не менее трёх партий конечного продукта при наихудших условиях хранения в течение периода,

равного установленному сроку хранения ОКРФП. Хотя исследования стабильности для обоснования срока хранения необходимы для утверждения ОКРФП, сроки хранения могут быть впоследствии изменены после надлежащей процедуры испытания, как описано выше.

11.3 Стандартные образцы

В большинстве анализов используются стандартные образцы. Для небольших лабораторий рекомендуется определить стандартные образцы, указанные в аналитической процедуре или SOP, или описанные в фармакопее. Если небольшая лаборатория определяет свои собственные стандартные образцы, рекомендуется документировать данные, которые полностью подтверждают подлинность и чистоту материала. Соответствующая документация, например, опорные спектры или другие вспомогательные данные для подтверждения подлинности и чистоты стандартных образцов, может быть получены от поставщика.

11.4 Микробиологические испытания стерильных ОКРФП

Испытание на стерильность должно начинаться как можно скорее после завершения приготовления ОКРФП. Если образец для испытания на стерильность хранится более длительное время, небольшая лаборатория должна продемонстрировать, что данный более длительный период не оказывает негативного влияния на результаты испытаний. В идеале испытания на стерильность выполняются вне лицензированной лаборатории. При испытаниях на стерильность должна применяться асептическая методика, они должны соответствовать стандартам Европейской Фармакопеи.

11.5 Испытания на бактериальный эндотоксин

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

Продукт может доставляться после того, как начато испытание на эндотоксин по методу, рекомендованному фармакопеей. Однако в идеале результаты на эндотоксин должны соответствовать критериям до введения продукта человеку. В качестве возможной альтернативы испытание может быть выполнено после этого.

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

12 Условный выпуск готового продукта

Для случаев, когда одно из требуемых испытаний конечного продукта не может быть завершено в связи с поломкой аналитического оборудования, должны быть установлены критерии, руководствуясь которыми небольшая лаборатория, тем не менее, сможет выпустить ОКРФП. Если оборудование надлежащим образом обслуживается, поломки должны быть редкими. Рекомендуется, чтобы небольшие лаборатории определили, оказывает ли отсутствие испытания нежелательное влияние на безопасность и эффективность ОКРФП. Условный выпуск должен быть очень нечастым. Выпускаться могут только продукты, соответствующие всем критериям условного выпуска могут.

Условный выпуск ОКРФП не должен допускаться, если небольшая лаборатория не может выполнить испытания на радиохимическую подлинность и чистоту АФК в ОКРФП. Все действия по условному выпуску должны быть документированы. Необходимо хранить в подходящих условиях в течение периода, определённого местными требованиями, образцы для обеспечения возможности их последующего анализа.

13 Маркировка

Маркировка может генерироваться компьютером или быть рукописной. В связи с аспектами, связанными с возможным облучением, общей практикой является подготовка большей части маркировки заблаговременно. Например, ещё до фильтрации радиоактивного продукта на пустой флакон может быть предварительно нанесена этикетка, содержащая часть информации (например, наименование продукта, номер партии, дата), а после завершения испытаний КК, на наружный защитный контейнер может быть добавлена дополнительная этикетка с требуемой информацией (например, активностью препарата). Как вариант, может использоваться этикетка для маркировки непосредственно контейнера, при условии, что имеется способ ассоциировать этикетку с флаконом, если этикетка будет удалена. Могут использоваться различные подходы, при условии, что они обеспечивают доступность требуемой информации на этикетке. Должна выполняться завершающая проверка наличия на контейнере и радиационной защите этикетки, содержащая правильную и полную информацию.

14 Работа с претензиями

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

15 Внутренние аудиты

Подразделение по обеспечению качества должно осуществлять мониторинг соответствия Системы контроля качества установленным процедурам и практикам не реже одного раза в год в рамках внутренней инспекции. Дополнительные внешние инспекции должны выполняться после проведения подготовки нового персонала и/или внедрения существенных изменений в процесс приготовления ОКРФП в целом. Самостоятельные инспекции должны проводиться в форме аудита минимум двумя сотрудниками, для которых может быть определена специальная тема проверки (например, персонал, оборудование, записи, относящиеся к партиям), что позволит более определённо обнаруживать недостатки. Любые недостатки в Системе КК должны документироваться, включая соответствующие меры по их устранению. Любые недостатки должны являться предметом последующего аудита.

Проведение самостоятельных инспекций может также поручаться подразделению по обеспечению качества лечебного учреждения, или консультанту. Результаты данных инспекций должны сохраняться.

16 Записи

Записи должны храниться в доступном месте, при проведении инспекций любому внутреннему или внешнему инспектору доступ к ним должен быть предоставлен в разумное время.

Прочие записи, которые целесообразно сохранять, включают в себя лабораторные записи, результаты, выходящие за пределы спецификаций, регламенты приготовления и протоколы партий, записи, относящиеся к распределению, а также папки по претензиям. Записи могут храниться в электронной форме, при условии, что обеспечены документированные меры по надлежащей защите информации и задействован план резервного копирования. Записи должны сохраняться в течение не менее одного года. При этом сроки хранения архивов должны соответствовать местному и национальному законодательству.

Библиография

1 Ph. Elsinga, S. Todde , I. Penuelas, G. Meyer, B. Farstad, A. Faivre-Chauvet, R. Mikolajczak, G.Westera, T. Gmeiner-Stopar, Cl. Decristoforo - Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals- Eur J Nucl Med Mol Imaging, DOI 10.1007/s00259-010-1407-3, Опубликовано онлайн: 20 марта 2010 года.