

**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**НАЛЕЖНА РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА
(GRPP) ДЛЯ ДРІБНОСЕРІЙНОГО ВИРОБНИЦТВА
РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ 2026

**ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

Схвалено на засіданні
Науково-експертної ради
Державного експертного центру
МОЗ України
(протокол № 13 від 14.05.2026 р.)

**НАЛЕЖНА РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА (GRPP)
ДЛЯ ДРІБНОСЕРІЙНОГО ВИРОБНИЦТВА
РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ 2026

РОЗРОБЛЕНО: ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ
ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

УКЛАДАЧІ: Семенченко О.І.;
Оглобліна М.В., канд. фарм. наук;
Козлов М.І., канд. мед. наук;
Распутняк С.С.
Богатиренко Н.П.

РЕЦЕНЗЕНТ: Чешук В.Є. – доктор мед. наук, професор кафедри онкології
НМУ ім. О.О. Богомольця

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	6
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	9
ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ	11
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	17
1.1. Фармацевтична система забезпечення якості	17
1.2. Відхилення, зміни, OOS та CAPA	18
1.3. Персонал	19
1.4. Приміщення та обладнання	20
1.5. Документація	24
1.6. Виробництво / технологічний процес	25
1.7. Радіоактивне мічення клітин крові	26
1.8. Контроль якості	27
1.9. Випробування на стерильність та бактеріальний ендотоксин	28
1.10. Контроль готових радіофармацевтичних препаратів та критерії прийнятності	29
1.11. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність	29
1.12. Рекламації та відкликання продукції	30
1.13. Самоінспекція	30
РОЗДІЛ 2. КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З ЗАРЕЄСТРОВАНИХ/ЛІЦЕНЗОВАНИХ КОМПОНЕНТІВ (ГЕНЕРАТОРІВ, РАДІОНУКЛІДНИХ ПРЕКУРСОРІВ ТА НАБОРІВ)	31
2.1. Фармацевтична система якості	31
2.2. Персонал	31
2.3. Приміщення та обладнання	31
2.4. Документація	31
2.5. Виробництво / технологічний процес	32
2.6. Контроль якості	33
2.7. Випуск радіофармацевтичних препаратів	33

2.8. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність	34
2.9. Рекламації та відкликання продукції	34
2.10. Самоінспекція	34
РОЗДІЛ 3. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НЕЗАРЕЄСТРОВАНИХ/НЕЛІЦЕНЗОВАНИХ КОМПОНЕНТІВ	35
3.1. Фармацевтична система забезпечення якості	35
3.2. Персонал	36
3.3. Приміщення та обладнання	37
3.4. Документація	37
3.5. Виробництво / технологічний процес	40
3.6. Мікробіологічний контроль асептичної обробки та стерилізуючої фільтрації	40
3.7. Контроль якості	43
3.8. Контроль вихідних матеріалів	43
3.9. Валідація аналітичних методів	45
3.10. Стандартні зразки	45
3.11. Стабільність SSRP	45
3.12. Контроль та критерії випуску готових SSRP	46
3.13. Дії, якщо серія/партія не відповідає критеріям прийнятності	47
3.14. Випробування на стерильність та наявність бактеріальних ендотоксинів для стерильних SSRP	48
3.15. Контрольні зразки	49
3.16. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність	49
3.17. Рекламації та відкликання продукції	49
3.18. Самоінспекція	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50

ПЕРЕДМОВА

Радіофармацевтичні препарати — це особливий вид лікарських засобів, що містять радіоактивні ізотопи. Вони широко застосовуються у всьому світі для терапії злоякісних новоутворень у галузі онкології, а також для діагностики онкологічних, кардіологічних, неврологічних та інших видів захворювань. Відповідно, власне потужне виробництво цих препаратів здатне позитивно вплинути на динаміку показників раннього виявлення онкозахворювань та ефективності їх лікування.

У повсякденній клінічній практиці ядерної медицини використовуються радіофармацевтичні препарати, які або закуповуються у зовнішніх комерційних постачальників, або готуються власними силами для негайного використання. Останні, як правило, є некомерційними препаратами, що становлять основне джерело радіофармацевтичних препаратів для основних рутинних процедур ядерної медицини як у діагностичних, так і в терапевтичних цілях. Відповідно до європейського законодавства, а саме директиви 2001/83/ЄС [4], радіофармацевтичні препарати, що розповсюджуються в комерційних цілях, повинні мати дозвіл на державну реєстрацію для випуску на ринок. Доступність такого типу готових радіофармацевтичних препаратів з державною реєстрацією, придатних для застосування, є обмеженою з різних причин: однією з них є дуже короткий період напіврозпаду або термін придатності, що обмежує поставки цих радіофармацевтичних препаратів із зовнішніх джерел. Крім того, ринковий потенціал радіофармацевтичних препаратів, що використовуються за рідкісними клінічними показаннями, є недостатнім, щоб бути фінансово привабливим для фармацевтичної промисловості, і тому кількість заявок на державну реєстрацію для радіофармацевтичних препаратів є незначною.

Європейське законодавство по-іншому ставиться до радіофармацевтичних препаратів, що використовуються у процесі виготовлення радіофармацевтичних препаратів, порівняно з іншими, тобто

нерадіоактивними фармацевтичними препаратами, вимагаючи отримання державної реєстрації не лише для готових до використання радіофармацевтичних препаратів, що мають бути випущені на ринок, а й для вихідних матеріалів, таких як генератори радіонуклідів, прекурсори радіонуклідів та набори.

У цьому документі описано позицію та підтримку Європейської асоціації ядерної медицини (EANM) щодо некомерційного внутрішнього виготовлення радіофармацевтичних препаратів для безпосереднього використання відповідно до європейських та національних нормативних вимог, включаючи «компонування» з використанням зареєстрованих/ліцензованих вихідних матеріалів (з дозволом на використання радіоактивних речовин), таких як набори, генераторів радіонуклідів або прекурсорів радіонуклідів, а також виготовлення діагностичних (ПЕТ та ОФЕКТ) та терапевтичних радіофармацевтичних препаратів із застосуванням більш складних методів та, як правило, незареєстрованих/неліцензованих вихідних матеріалів (без дозволу на обіг).

Методичні рекомендації щодо належної радіофармацевтичної практики (GRPP) для дрібносерійного виробництва радіофармацевтичних препаратів відображають точку зору EANM [19]. Вони призначені для некомерційних об'єктів, таких як лікарняні радіофармацевтичні заклади, відділення ядерної медицини, дослідницькі центри ПЕТ та загалом будь-які заклади охорони здоров'я. У першому розділі обговорюються загальні аспекти, що застосовуються до всіх рівнів діяльності. У другому розділі розглядається приготування дрібносерійних радіофармацевтичних препаратів (SSRP) з використанням зареєстрованих/ліцензованих генераторів та комплектів. Нарешті, третій розділ розглядає більш складне приготування SSRP з незареєстрованих/неліцензованих вихідних матеріалів, що часто вимагає етапу очищення та стерильної фільтрації.

Методичні рекомендації відповідають структурі рекомендацій Європейського Союзу (ЄС) щодо належної виробничої практики (GMP) і

охоплюють як практику приготування препаратів із зареєстрованих/ліцензованих наборів та генераторів, так і процедури, що передбачають використання більш складних методів, які викладено в окремих розділах.

Ці методичні рекомендації призначені для надання допомоги радіофармацевтичним закладам у приготуванні діагностичних та терапевтичних SSRP, безпечних для застосування людиною.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– Active pharmaceutical ingredient (активний фармацевтичний інгредієнт)
ПЕТ	– Позитронно-емісійна томографія
БЕТ	– Bacterial endotoxin test (тест на бактеріальний ендотоксин)
САРА	– Corrective and preventative action (коригувальні та запобіжні заходи)
GRPP	– Good radiopharmacy practice (належна радіофармацевтична практика)
EANM	– European association of nuclear medicine (Європейська асоціація ядерної медицини)
GMP	– Good manufacturing practice (Належна виробнича практика)
HEPA filter	– High efficiency particulate air filter (високоєфективний повітряний фільтр частинок)
HPLC (ВЕРХ)	– High performance liquid chromatography (високоєфективна рідинна хроматографія)
LAFW	– Laminar air flow workbench (ламінарна шафа з потоком повітря)
LAL	– Limulus amoebocyte lysate (лізат амебоцитів Limulus)
OOS	– Out of specification (відхилення від специфікації)
OOT	– Out of Trend (відхилення від трендів/тенденцій)
Ph. Eur.	– European pharmacopoeia (Європейська фармакопея)
QA	– Quality assurance (забезпечення якості)
QC	– Quality control (контроль якості)
QP	– Qualified Person (кваліфікована особа)
RPR	– Responsible person for radiopharmaceuticals (відповідальна особа за радіофармацевтичні препарати)

- SOP – Standard operating procedure (стандартна операційна процедура)
- SmPC – Summary of product characteristics (коротка характеристика препарату)
- SSRP – Small-scale radiopharmaceutical (дрібносерійний радіофармацевтичний препарат)
- PIC/S – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (Система співробітництва фармацевтичних інспекцій)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

Corrective and preventative action (CAPA) (коригувальні та запобіжні заходи).

Процес CAPA – це дійсний спосіб впровадження відповідних коригувальних та запобіжних заходів з метою усунення причин невідповідностей, таких як відхилення, ООТ, недоліки виявлені під час аудитів та інші скарги. Перед початком процесу CAPA невідповідності мають бути систематично досліджені, щоб визначити їх першопричину. Методологія CAPA має призвести до покращення продукту та процесу, а також до кращого розуміння продукту та процесу.

EU guidance Guidances (керівні принципи ЄС).

Керівні принципи не є обов'язковими, але є рекомендаціями в більш конкретній і детальній формі для ефективного виконання директив країнами-членами.

Керівні принципи ЄС не є обов'язковими, але є рекомендаціями для ефективного впровадження/виконання директив ЄС країнами-членами.

European directives (Європейські директиви).

Європейські директиви – це правила, адресовані Комісією ЄС країнам-членам які мають бути перекладені у відповідне національне законодавство та ефективно імplementовані. Директиви є обов'язковими до виконання.

European regulations (Європейські правила).

Європейські правила є обов'язковими в усіх країнах і застосовуються безпосередньо без змін у національному законодавстві.

Extemporaneously prepared radiopharmaceutical preparations (екстемпорально виготовлені радіофармацевтичні препарати).

Екстемпорально виготовлені радіофармацевтичні препарати – це радіофармацевтичний препарат, виготовлений у вигляді індивідуальних доз для кількох пацієнтів відповідно до конкретних клінічних потреб.

Finished product (готовий препарат).

Готовий препарат – це лікарський засіб, який пройшов усі стадії виробництва, включно з QC та випуском серії/продукції, пакуванням в кінцеву упаковку та належним маркуванням.

Good radiopharmacy practice (Належна радіофармацевтична практика).

Належна радіофармацевтична практика описана в «Керівництві з сучасної належної радіофармацевтичної практики (сGRPP)», виданому EANM.

Kit (radiolabelling kit) (радіонуклідний набір).

Радіонуклідний набір – будь-який лікарський засіб, який має бути поєднаний або змішаний з радіонуклідами в готовому радіофармацевтичному лікарському засобі, як правило, перед його застосуванням.

Labeling precursor (прекурсор маркування).

Прекурсор маркування – це нерадіоактивна речовина, яка реагує з радіонуклідним прекурсором з утворенням радіофармацевтичного препарату.

Out of specification (OOS) (відхилення від специфікації) (OOS)).

Результат випробування, який виходить за межі встановлених специфікацій або критеріїв прийнятності.

Preparation (приготування).

Усі операції із придбання матеріалів та продукції, виробництва, контролю якості, випуску, зберігання, доставки лікарських засобів та пов'язаного з цим контролю. Відбір доз пацієнта для негайного застосування (наприклад, з багатодозового флакона) не вважається частиною приготування радіофармацевтичних препаратів, а є частиною клінічної практики.

Production (виробництво; технологічний процес).

Частина підготовки. Охоплює всі процеси та операції з підготовки лікарського засобу, починаючи від отримання матеріалів, обробки та пакування, і закінчуючи отриманням готового продукту/препарату.

Radionuclide generator (генератор радіонуклідів).

Генератор радіонуклідів – будь-яка система, що містить фіксований батьківський радіонуклід, з якого виробляється дочірній радіонуклід, що отримується шляхом елюювання або будь-яким іншим методом та використовується у радіофармацевтичному препараті.

Radionuclide precursor (прекурсор радіонукліду).

Радіонуклідним прекурсором є будь-який радіонуклід, вироблений для радіоактивного мічення іншої речовини перед введенням.

Radiopharmaceutical (радіофармацевтичний препарат).

Радіофармацевтичний препарат – це будь-який лікарський засіб, який у готовому до використання вигляді містить один або декілька радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), включених з терапевтичною метою.

Responsible person for radiopharmaceuticals (RPR) (відповідальна особа за радіофармацевтичні препарати (RPR)).

Відповідальна особа за радіофармацевтичні препарати (RPR) – це особа з академічною освітою, еквівалентною освіті кваліфікованої особи (QP), яка

має щонайменше 2 роки практичного досвіду роботи з радіофармацевтичними препаратами, має достатню науково-технічну освіту та досвід роботи у радіофармацевтичній практиці та суміжних галузях. Кваліфікована особа – це ліцензований фармацевт, біолог або хімік (або особа з іншою дозволеною академічною кваліфікацією), яка склала іспити, що підтверджують її знання [4].

The EANM syllabus on radiopharmacy (навчальна програма EANM з радіофармації).

Навчальна програма EANM з радіофармації охоплює основні аспекти необхідних знань. RPR несуть повну відповідальність за всі аспекти приготування радіофармацевтичних препаратів у малих радіофармацевтичних установах, зокрема випуск цих препаратів, якщо місцеві або національні норми не вимагають іншої кваліфікації.

Small-scale radiopharmaceutical (дрібносерійний радіофармацевтичний препарат).

Дрібносерійний радіофармацевтичний препарат – це будь-який радіофармацевтичний препарат власного виробництва, не призначений для комерційного використання (для ПЕТ, ОФЕКТ або терапевтичних застосувань), зокрема екстемпоральні препарати на основі генераторів та комплектів, радіофармацевтичні препарати для ПЕТ, виготовлені автоматизованим синтезом, та прості комплекти для приготування на основі SPC.

Small-scale radiopharmacy (дрібносерійний радіофармацевтичний заклад).

Дрібносерійний радіофармацевтичний заклад – це заклад, де здійснюється дрібносерійне виробництво радіофармацевтичних препаратів відповідно до національних норм. Термін «дрібносерійний радіофармацевтичний заклад» не пов'язаний з фізичними розмірами закладу, а лише з видом радіофармацевтичного виробництва, що виконується.

Starting material (вихідний матеріал).

Вихідний матеріал – будь-яка речовина, що використовується у виробництві лікарського засобу, за винятком пакувальних матеріалів.

ВСТУП

Приготування та використання радіофармацевтичних препаратів у Європейському Союзі регулюється директивами, регламентами та правилами, прийнятими країнами-членами. Швидкість, стадії прийняття та інтерпретації директив різняться між країнами, і кожна країна-член може вносити зміни за умови збереження загальної сфери застосування та обмежень кожної директиви. Окремі статті стосуються радіофармацевтичних препаратів які мають отримати дозвіл на державну реєстрацію або виготовляються на основі зареєстрованих/ліцензованих препаратів (генератори радіонуклідів, набори та прекурсори радіонуклідів). Однак радіофармацевтичні препарати також можуть виготовлятися без отримання дозволу на державну реєстрацію або використовуватися за межами показань, для яких вони були зареєстровані. Таким чином, дрібномасштабне виробництво на некомерційних об'єктах є важливим сегментом.

Керівні принципи з належної радіофармацевтичної практики (GRPP), видані Європейською асоціацією ядерної медицини (EANM) [6]), стали корисним джерелом для встановлення стандартів якості для дрібносерійного виробництва радіофармацевтичних препаратів та їх нерадіоактивних прекурсорів для маркування. Пізніше були опубліковані додаткові керівництва, що стосуються радіофармацевтичних препаратів для позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) [7]. Однак за минулі роки відбулися зміни, особливо в регуляторних аспектах та інших керівництвах EANM, що зробило своєчасним видання переглянутого керівництва. Протягом останніх двох десятиліть спостерігався вплив впровадження Європейської директиви з клінічних випробувань [9] з вимогою щодо дотримання GMP при виготовленні радіофармацевтичних препаратів для використання в клінічних випробуваннях. Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 року про клінічні випробування лікарських засобів для використання людиною [11], вперше визнає особливі характеристики

радіофармацевтичних препаратів та пом'якшує деякі вимоги GMP для досліджуваних лікарських засобів [8] у випадку виробництва (виготовлення) діагностичних радіофармацевтичних препаратів у стаціонарних умовах. Цей перегляд також враховує документи, що стосуються належної радіофармацевтичної практики, такі як керівництво Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) з належної практики виробництва лікарських засобів у закладах охорони здоров'я, з додатком 3, що описує радіофармацевтичні препарати [20], та відповідні розділи Європейської фармакопеї [13, 14]. Крім того, були опубліковані документи EANM щодо GRPP, такі як керівництва щодо автоматизованих систем [2], валідації процесів та методів [22, 15] та оцінки ризиків [5].

В національному законодавстві вимоги до виробництва (виготовлення) та забезпечення якості радіофармацевтичних лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) в аптеках наведені в Правилах виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджених наказом МОЗ України від 17.10.2012 № 812 [1].

Реєстрація не вимагається для радіофармацевтичного препарату, який готується безпосередньо перед застосуванням особою або установою, уповноваженою відповідно до національного законодавства використовувати такі лікарські засоби в затвердженому медичному закладі виключно з дозволених генераторів радіонуклідів, наборів радіонуклідів або попередників радіонуклідів відповідно до інструкцій виробника (стаття 7 Directive 2001/83/EC [4]).

Загальний формат методичних рекомендацій відповідає структурі керівництва ЄС щодо GMP, викладеного у томі 4 EudraLex [10]. Методичні рекомендації застосовуються до будь-яких радіофармацевтичних препаратів власного виробництва, що не призначені для комерційного використання, і поділяються на три розділи. У розділі 1 розглядаються загальні питання, що стосуються всіх типів радіофармацевтичних препаратів для діагностичного та терапевтичного використання. Розділ 2 охоплює дрібносерійні

радіофармацевтичні препарати (SSRP) з зареєстрованих/ліцензованих генераторів або радіонуклідних прекурсорів та наборів для приготування. Розділ 3 стосується приготування SSRP з незареєстрованих/неліцензованих вихідних матеріалів. Ці методичні рекомендації замінюють всі версії GRPP, опубліковані раніше EANM [6, 7].

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.1. Фармацевтична система забезпечення якості

Для постійного та надійного виробництва лікарських засобів належної якості необхідно мати комплексно розроблену та правильно впроваджену систему забезпечення якості (QA) лікарських засобів. Система QA має включати систематичний процес управління ризиками [18]. QA представляє собою сукупність усіх організованих заходів, спрямованих на забезпечення якості лікарських засобів, необхідної для цільового призначення [20, 10].

Обсяг системи QA залежатиме від масштабу та складності здійснюваних операцій, і тому відрізнятиметься між частинами II та III. Однак кожна система має на відповідному рівні охоплювати всі наведені нижче розділи. Дрібносерійний радіофармацевтичний заклад повинен мати відповідальну особу за радіофармацевтичні препарати (RPR) з такими обов'язками:

- встановити процедури для перевірки та оцінки вхідних матеріалів і забезпечити, щоб кожна серія/партія вхідного матеріалу була перевірена та оцінена на відповідність специфікаціям перед використанням;
- перевірити протоколи підготовки серії/партії та протоколи лабораторного контролю на точність, повноту та відповідність встановленим специфікаціям перед тим, як надати дозвіл на остаточний випуск або відхилення партії або серії SSRP;
- затверджувати процедури, специфікації, процеси та методи, включно з відповідними стандартними операційними процедурами (СОП);
- забезпечити належну підготовку та кваліфікацію всього персоналу;
- розслідувати помилки та забезпечити вжиття відповідних коригувальних заходів для запобігання їх повторного виникнення;

- забезпечити, щоб SSRP мали належним чином визначені ідентичність, міцність, якість та чистоту.

Крім того, особа, відповідальна за систему забезпечення якості в радіофармацевтичному закладі, має виконувати такі обов'язки:

- управління загальною системою QA;
- перевірка правильності написання та ведення документації;
- проведення періодичних аудитів контролю дотримання встановлених процедур і практик;
- спільно з іншими співробітниками контролювати загальне управління діяльністю, що здійснюється у радіофармацевтичному закладі (наприклад, навчання персоналу, поводження з радіоактивними відходами тощо).

Найчастіше RPR також відповідає за систему забезпечення якості. Для більш ефективного управління деякі завдання з забезпечення якості можуть бути делеговані іншим співробітникам або передані на аутсорсинг, щоб допомогти RPR контролювати та реалізовувати вищезазначені напрямки.

1.2. Відхилення, зміни, OOS та CAPA

Мають бути розроблені письмові процедури для вирішення питань, пов'язаних з відхиленнями. Відхилення від виробничих протоколів мають бути задокументовані як для виявлення тенденцій, так і для гарантування того, що будуть вжиті коригувальні та/або запобіжні заходи. Має бути запроваджена система управління змінами для реагування на всі зміни, які можуть вплинути на якість SSRP. Це включає зміни в методах підготовки, а також у QC, обладнанні, програмному забезпеченні, виробництві та постачальниках. Мають бути запроваджені системи для обробки результатів OOS (відхилення від специфікації) і коригувальних та запобіжних заходів (CAPA).

1.3. Персонал

Має бути достатня кількість персоналу з необхідною освітою, відповідною підготовкою та досвідом. Ролі в організації мають бути описані, наприклад, шляхом створення організаційної схеми.

Дрібносерійний радіофармацевтичний заклад має вести актуальну документацію, зокрема резюме (CV), посадову інструкцію та відповідні сертифікати (про навчання, освіту, авторизацію тощо), для кожного співробітника.

Кількість персоналу має відповідати діяльності радіофармацевтичного закладу, і в ідеалі має бути щонайменше два співробітники, один з яких є RPR з відповідними повноваженнями. Другий – особа, яка має бути добре навчена процедурам GRPP. Якщо тільки одна особа безпосередньо бере участь у підготовці SSRP, усі процедури, включно з приготуванням, QC та випуском продукту, можуть виконуватися цією особою (RPR). У цьому випадку мають бути запроваджені суворі СОП, яких слід суворо дотримуватися. Друга особа, яка має відповідну кваліфікацію та підготовку, має перевірити всі результати, щоб підтвердити їх відповідність. Ця особа може бути будь-ким, хто пройшов навчання з перевірки відповідних результатів, розуміє їх значення та підтверджує їх правильність.

Весь персонал (включно з працівниками, які займаються прибиранням та технічним обслуговуванням), зайнятий у зонах, де працюють з радіоактивними продуктами (працівники, які піддаються впливу радіації), повинен бути класифікований відповідно до статті 40 та контролюватися відповідно до статті 41 Директиви Європейської Ради про основні норми безпеки та стандарти (як це передбачено національним законодавством) [12] і повинен пройти додаткове навчання, що стосується саме цієї категорії продуктів. Зокрема, слід надавати детальну інформацію та провести

відповідне навчання з питань законодавства про радіаційну безпеку, захисту від радіації, дезактивації, поводження з радіоактивними матеріалами та їх зберігання.

Усі співробітники, які працюють у радіофармацевтичному закладі, мають пройти відповідне навчання. До нього входить:

- робочі практики в радіофармації, включно з асептичними процедурами та захистом від радіації;
- підготовка радіофармацевтичних препаратів та індивідуальних доз;
- QC та аналітичні методи;
- процедури випуску;
- документація;
- гігієна, фармацевтична мікробіологія та мікробіологічний моніторинг;
- калібрування та кваліфікація обладнання;
- очищення;
- транспортування радіоактивних матеріалів [17].

Рівень необхідної підготовки залежатиме від передбачуваного(их) завдання(ь). Опис навчання та записи про його завершення і переатестацію мають зберігатися. Обов'язки мають бути викладені в посадових інструкціях та/або дозволах, з урахуванням чіткого розмежування між дослідницькою діяльністю та підготовкою до клінічного використання.

Детальне обговорення вимог до експерта з медичної фізики (MPE) та/або експерта з радіаційного захисту (RPE) викладено в національних та європейських нормативних актах і виходить за межі цих методичних рекомендацій.

1.4. Приміщення та обладнання

Приміщення мають бути достатніми для забезпечення належного поводження з матеріалами та обладнанням, запобігання плутанині та запобігання забрудненню обладнання або продукції речовинами, персоналом

або умовами навколишнього середовища, які можуть негативно вплинути на якість продукції.

Радіоактивна продукція має зберігатися, оброблятися, пакуватися та контролюватися у спеціально відведених приміщеннях. Там має знаходитися лише необхідне обладнання. Доступ до виробничих зон має здійснюватися через кімнату переодягання і має бути дозволений тільки для уповноваженого на це персоналу. Відвідувачі, персонал з прибирання та технічний персонал має дотримуватися відповідних правил доступу, які мають бути описані в письмових інструкціях. Після технічного обслуговування та ремонту приміщення мають бути належним чином прибрані та дезактивовані.

Слід вжити відповідних заходів для запобігання поширенню радіоактивності з контрольованих зон та для їх захисту від забруднення твердими частинками та мікробами. Слід вжити заходів для моніторингу ключових параметрів навколишнього середовища (наприклад, температури, вологості, рівня частинок) та визначати частоту вимірювань/оцінки. Слід забезпечити наявність відповідного обладнання для виявлення та моніторингу персоналу на предмет опромінення.

Робочі місця, залежно від обставин, мають бути класифіковані на контрольовані або під наглядом зони; мають бути розміщені знаки, що вказують на тип зони, характер джерел та пов'язані з ними ризики (статті 36–38 [12]).

Слід уникати використання однієї і тієї ж зони для декількох цілей одночасно, а також, по можливості, забезпечувати фізичне розділення виробничих процесів. Різні виробничі зони мають бути чітко визначені та відокремлені, особливо щодо прямого потоку вихідних матеріалів, проміжної та готової продукції, щоб уникнути плутанини та випадкового використання. Наприклад, підготовка (радіохімічний синтез), QC та лабораторні роботи (наприклад, тестування випуску) та зберігання схвалених компонентів

(включно з контейнерами та кришками) мають виконуватися в відокремлених зонах, де це можливо, або бути фізично відокремленими.

Для маркування клітин крові слід використовувати спеціальну ламінарну шафу з потоком повітря (LAFW), а краще – спеціальне чисте приміщення.

Якщо науково-дослідна та клінічна підготовка проводяться в одному і тому ж місці, вони мають бути фізично або організаційно відокремлені одна від одної, щоб науково-дослідна діяльність не впливала на якість препаратів для клінічного використання.

Матеріали повинні бути чітко позначені як «На карантині», «Дозволені» або «Непридатні» і, де це можливо, фізично відокремлені.

Асептичні процедури мають проводитися у приміщенні класу А. Клас приміщення (зони) буде залежати від застосованої системи захисту, методу приготування, ризику забруднення препарату, терміну придатності препарату та кількості одиниць, виготовлених під час приготування. Після оцінки ризику зазвичай вважається придатним приміщення класу С для LAFW або приміщення класу D для ізоляторів [20]. Прикладами асептичних процедур є складання стерильних компонентів (шприц, голка, фільтр та флакон) для стерильної фільтрації та упаковки готового SSRP, елюювання генератора технецію-99 m, відновлення або розбавлення набору, видалення зразків для QC та перевірка стерильності готового SSRP.

Усі поверхні, включно з стінами, підлогами, стелями, столами та меблями в зонах підготовки радіофармацевтичних препаратів та контролю якості, мають бути виготовлені з матеріалів, які легко чистити, дезактивувати та знезаражувати у разі радіоактивного забруднення. Прибирання та дезінфекція має виконуватися регулярно відповідно до затверджених процедур та документуватися для забезпечення постійного QC навколишнього середовища. Раковини мають знаходитися поза зоною приготування. Вторинні пакувальні матеріали, такі як картонні коробки та ящики, не мають заноситися в зону приготування, щоб мінімізувати

потрапляння пилу та інших твердих частинок. Технічна зона для обслуговування (технічний коридор) може бути побудована таким чином, щоб доступ до гарячих камер здійснювався з приміщення, відмінного від чистої кімнати.

Оператори мають носити спеціальний одяг для чистих приміщень, відповідний до класу чистоти приміщення, а також стерильні або дезінфіковані рукавички під час проведення асептичних процедур. Рекомендації щодо відповідного одягу можна знайти в додатку 1 до керівництва PIC/S [20]. Додатковий захисний одяг (наприклад, захисні окуляри, щитки та нарукавники) слід носити за необхідності та відповідно до вимог радіаційного захисту. Під час приготування SSRP мають бути присутніми лише особи, які безпосередньо беруть участь у цьому процесі.

Зони та обладнання для асептичних процедур слід регулярно контролювати щодо мікробіологічної якості та вмісту частинок у повітрі [20].

Мають бути передбачені відповідні процедури для дезінфекції матеріалів та обладнання, що надходять в асептичну робочу зону. Ізолятор повинен бути обладнаний матеріальним шлюзом із дверима, що працюють за принципом блокування, для передачі матеріалів.

Кількість предметів у асептичній робочій зоні з ламінарним потоком повітря має бути мінімальною і не має перешкоджати потоку повітря, що подається в зону критичного класу А.

Обладнання має бути сертифіковане перед першим використанням [22] і проходити регулярне та документально зафіксоване технічне обслуговування і повторну калібровку. Необхідність повторної калібровки та повторної сертифікації повинна базуватися на оцінці ризиків [5]. Детальна інформація про обладнання, що використовується для вимірювання радіоактивності, а також про автоматизовані модулі синтезу та дозування, наведена в інших джерелах [13, 2].

Інше обладнання, що використовується для приготування радіофармацевтичних препаратів, таке як водяні бані, термометри,

нагрівальні плити тощо, має бути перевірено на точність, а результати перевірки мають бути зафіксовані. Обладнання, що використовується для перевірки критичних параметрів (наприклад, термометри, витратоміри, лічильники частинок тощо), пов'язаних з виробництвом та QC, має бути регулярно каліброване на основі аналізу ризиків з використанням відповідних простежуваних калібрувальних стандартів.

Слід запровадити систему планового технічного обслуговування та калібрування, щоб забезпечити регулярне технічне обслуговування та калібрування всіх приміщень та обладнання, що використовуються для приготування та контролю якості радіофармацевтичних препаратів, за потреби. Слід вести записи та журнали для всього обладнання незалежно від того, чи виконується технічне обслуговування та калібрування власними силами, чи зовнішніми підрядниками.

1.5. Документація

Належна практика документування має вирішальне значення для надання письмових доказів того, що діяльність була здійснена. Вона застосовується до всіх, хто документує діяльність, пов'язану з cGRPP. Має бути запроваджена система управління документацією для забезпечення відстежуваності всіх процедур. Документація може бути в паперовому або електронному вигляді, або у поєднанні цих двох форм.

Інструкції та СОП повинні бути написані та незалежно затверджені для кожної процедури або операції у межах дрібносерійного радіофармацевтичного закладу. Ці операції включають виробництво, забезпечення якості та аспекти управління. СОП мають переглядатися не рідше одного разу на 2-3 роки, якщо вони не потребують негайного перегляду. Має бути впроваджена система контролю версій, щоб доступною була лише поточна затверджена версія.

Для кожного вихідного матеріалу / радіонуклідного набору, а також для радіофармацевтичних препаратів має бути доступна специфікація.

Необхідно зберігати записи щодо:

- закупівлі та контролю надходження всіх вихідних матеріалів, допоміжних речовин та радіонуклідів/генераторів радіонуклідів;
- підготовки продукції: записи про серії/партії, результати перевірки QC та рішення про випуск;
- прибирання та обслуговування лабораторій;
- технічного обслуговування, калібрування, очищення, кваліфікація та використання обладнання;
- навчання персоналу;
- транспортування радіоактивних матеріалів;
- моніторингу радіоактивного забруднення та утилізації радіоактивних відходів;
- мікробіологічного контролю та контролю твердих частинок;
- контролю температури, зокрема холодильників та морозильних камер;
- дефектів продукції та випадків невідповідності СОПам (відхилення);
- протоколів та звітів кваліфікації/валідації (приміщення, обладнання, процеси та аналітичні методи);
- управління змінами.

Виправлення в паперових записах мають бути датовані та підписані або проставлені ініціалами, при цьому оригінальний запис має залишатися розбірливим. Записи слід зберігати протягом достатнього періоду часу для виконання вимог національного законодавства. Більш детальну інформацію про документацію можна знайти в посібнику PIC/S для закладів охорони здоров'я [20].

1.6. Виробництво / технологічний процес

Усю отриману продукцію слід перевірити на відповідність замовленню. Крім того, перед прийманням слід провести візуальний огляд. Слід вести облік матеріалів, що використовуються для приготування. За можливості слід використовувати продукцію або набори, що мають дозвіл на державну реєстрацію.

Виробництво SSRP слід організовувати таким чином, щоб запобігти перехресному забрудненню продукції. Валідація процесу, контроль в процесі виробництва та моніторинг параметрів процесу і навколишнього середовища є особливо важливими у випадках, коли слід прийняти рішення про випуск або відхилення серії/партії або продукції до завершення усіх випробувань, що часто застосовується до SSRP.

Усі контейнери для препаратів SSRP (включно зі шприцами та захисними екранами) повинні бути марковані. Етикетки повинні бути розбірливими та наклеєними таким чином, щоб залишатися чіткими та прикріпленими протягом встановлених умов обробки, зберігання, переміщення, розповсюдження (дистрибуції) та використання [23].

Через ризик опромінення, загальноприйнятою практикою є підготовка більшої частини маркування заздалегідь.

Дозування для пацієнтів має бути індивідуальним, а всі шприци мають бути ідентифіковані за назвою продукції та рівнем радіоактивності на певний момент часу.

Слід використовувати контейнери для пакування та транспортування, розроблені та виготовлені для захисту персоналу від радіації та продукції під час зберігання, розповсюдження та обробки.

Слід уникати будь-яких відхилень від затверджених процедур. У разі відхилень вони повинні бути письмово задокументовані та затверджені відповідальною особою. Відхилення слід розслідувати, де це вважається доцільним.

1.7. Радіоактивне мічення клітин крові

При підготовці препаратів з біологічного матеріалу, отриманого від пацієнта (клітин крові або тромбоцитів) необхідно дотримуватися чітких вимог щодо асептичної обробки. Усі вихідні матеріали повинні бути ідентифіковані. Будь-який реагент, матеріал або розчин, спеціально призначений для застосування людиною, має бути задокументований, щоб підтвердити відповідність його характеристик необхідним стандартам. Слід використовувати матеріали та реагенти, сертифіковані для застосування людиною. Більш детальну інформацію можна знайти у відповідних рекомендаціях [21, 3], а також необхідно враховувати місцеве законодавство.

Підготовку мічених клітин необхідно проводити окремо, щоб запобігти перехресному забрудненню. Зразки від різних пацієнтів завжди слід обробляти окремо; два препарати ніколи не повинні вироблятися одночасно. Необхідно дотримуватися чітких процедур для запобігання плутанині.

1.8. Контроль якості

Кожна лабораторія, яка проводить перевірки QC, пов'язані з підготовкою SSRP, має розробити та дотримуватися письмових процедур проведення кожного випробування та документування результатів. Слід зберігати повні записи всіх випробувань, необхідних для забезпечення відповідності встановленим специфікаціям та стандартам, включаючи дослідження та аналізи.

Кожна лабораторія має застосовувати науково обґрунтовані процедури відбору проб та випробувань, розроблені з метою забезпечення відповідності SSRP специфікаціям.

Лабораторні аналітичні методи повинні бути придатними для їхнього цільового використання та бути достатньо чутливими, специфічними, точними та відтворюваними.

Усі виготовлені розчини мають бути належним чином марковані з зазначенням їхньої назви та складу.

Усе обладнання, що використовується для проведення випробувань, має бути придатним для використання за призначенням та здатним видавати достовірні результати. Кожна лабораторія мусить мати та дотримуватися письмових процедур, що забезпечують регулярне технічне обслуговування, калібрування та атестацію обладнання, а також документування цих заходів.

Специфікації та процедури QC для багатьох із існуючих SSRP наведені в окремих монографіях Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) та/або в Короткій характеристиці препарату (SmPC), що додається до кожного зареєстрованого препарату. Аналітичні методи, специфікації та критерії прийнятності також можуть бути визначені внутрішньо, за умови, що вони є науково обґрунтованими, валідованими та порівнянного рівня з тими, що описані в Ph. Eur. [16].

Мають бути письмові процедури, що детально описують усі дані щодо підготовки та QC, які слід враховувати перед випуском препарату для використання людиною (специфікації випуску). Процедура також має описувати дії, які має вжити RPR, якщо отримано результати OOS.

1.9. Випробування на стерильність та бактеріальний ендотоксин

Метою випробування на стерильність є забезпечення того, щоб процедури, що застосовуються в радіофармацевтичних закладах, дозволяли отримувати стерильні препарати. Для більшості радіофармацевтичних препаратів неможливо отримати результати певних випробувань, наприклад випробування на стерильність, до випуску продукту. Однак ці випробування слід проводити для контролю процесу приготування. Зазвичай зразки для випробування на стерильність зберігають до достатнього розпаду радіоактивності, а потім надсилають для випробування на стерильність до зовнішньої лабораторії. Внутрішнє випробування на стерильність

рекомендується лише для продукції з періодом напіврозпаду > 7 годин, коли зовнішня лабораторія не має ліцензії на роботу з радіацією і якщо воно проводиться відповідно до Ph. Eur.

В розділах 3.6 та 4.6 окремо описано випробування на бактеріальний ендотоксин (BET).

1.10. Контроль готових радіофармацевтичних препаратів та критерії прийнятності

Ці процеси окремо описані в розділах 2.6 та 3.6.

1.11. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність

Будь-яка діяльність, що передається на аутсорсинг, має бути належним чином визначена, узгоджена та контрольована, щоб уникнути непорозумінь, які можуть призвести до незадовільної якості продукції або операції. Між радіофармацевтичним закладом та підрядником має бути укладено письмовий договір, в якому чітко визначено обов'язки та відповідальність кожної сторони.

Приклади випадків, коли може бути необхідним укладення договору:

- мікробіологічний та екологічний моніторинг, випробування на стерильність;
- моніторинг та профілактичне обслуговування систем вентиляції;
- хімічні випробування, наприклад, мас-спектрометрія, аналіз розчинників;
- періодична перевірка каліброваних еталонних приладів (наприклад, термометрів, витратомірів тощо);
- кваліфікація приладів та/або допоміжного обладнання, такого як HVAC (опалення, вентиляція та кондиціонування повітря);
- стерилізація вихідних матеріалів/обладнання;

- прибирання приміщення.

Має бути запроваджена система оцінки та затвердження постачальників послуг (підрядників). Може бути доцільним проведення аудиту перед затвердженням.

1.12. Рекламації та відкликання продукції

Слід дотримуватися письмових процедур прийому та розгляду рекламацій/скарг, що стосуються SSRP, включаючи збір інформації, аналіз першопричин та коригувальні та запобіжні заходи. Має бути запроваджена задокументована процедура відкликання.

1.13. Самоінспекція

Підрозділ QA (наприклад, RPR для невеликих закладів) має періодично контролювати дотримання системи QA шляхом проведення внутрішнього аудиту (самоінспекції). Самоінспекції мають проводитися у формі аудиту, для якого можуть бути обрані конкретні теми (наприклад, персонал, обладнання, протоколи серії/партії), що дозволяють виявити недоліки. Будь-які недоліки в системі QA мають бути задокументовані, включаючи відповідні заходи для їх усунення, а будь-які коригувальні або запобіжні заходи мають бути переглянуті під час наступної самоінспекції. Самоінспекції також можуть бути передані на аутсорсинг відділу якості в лікарні або зовнішньому консультанту. Протоколи самоінспекцій мають зберігатися.

РОЗДІЛ 2. КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З ЗАРЕЄСТРОВАНИХ/ЛІЦЕНЗОВАНИХ КОМПОНЕНТІВ (ГЕНЕРАТОРІВ, РАДІОНУКЛІДНИХ ПРЕКУРСОРІВ ТА НАБОРІВ)

2.1. Фармацевтична система якості

Див. розділ 1.1.

2.2. Персонал

Див. розділ 1.3.

2.3. Приміщення та обладнання

Усі приміщення та обладнання мають бути спроектовані та використовуватися відповідно до вимог як асептичної обробки, так і радіаційної безпеки, включаючи, наприклад, екранування генераторів та кінцевих SSRP. Зони для приготування, відпуску, контролю якості тощо мають бути належним чином відокремлені. Поверхні свинцевого екранування мають бути покриті, щоб уникнути впливу свинцю та зменшити кількість свинцевого пилу в навколишньому середовищі (тобто пофарбовані або покриті алюмінієм, пластиковою фольгою або нержавіючою сталлю). Варто дотримуватися обережності при асептичному поводженні з генераторами відповідно до інструкцій виробника.

2.4. Документація

У доповнення до записів, перелічених у розділі 1.5., усі процеси приготування та контролю якості мають виконуватися відповідно до затверджених процедур та документуватися.

2.5. Виробництво / технологічний процес

Конкретна інформація щодо поводження з генераторами радіонуклідів, включаючи інструкції щодо елюювання генератора, перевірки виходу елюції та інших випробувань якості генератора, наведена в листку-вкладишу, що додається до генератора. Аналогічно, листок-вкладиш містить детальну інформацію щодо процедур маркування комплектів. Цих інструкцій слід суворо дотримуватися, а також має бути запроваджена процедура для перевірки відсутності змін при отриманні нової серії/партії. Якщо є клінічна потреба, але зареєстрований/ліцензований продукт недоступний на національному рівні, слід підтвердити, що імпортований продукт має фармацевтичну якість, враховуючи будь-які національні регуляторні вимоги.

Усі гумові пробки, включаючи ті, що на флаконах з елюатом, необхідно протерти стерильним дезінфікуючим засобом безпосередньо перед проколюванням голкою або шипом. Перед проколюванням потрібно дати дезінфікуючому розчину повністю випаруватися, оскільки потрапляння цього засобу може вплинути на ефективність комплекту. Перед використанням необхідно перевірити захист/екран для елюатів та захист для пробірок і шприців на наявність забруднень і очистити їх зсередини та зовні, наприклад, 70 % етанолом або ізопропіловим спиртом.

Новий персонал має пройти кваліфікацію з наповнення живильних середовищ, а весь персонал має регулярно проходити перекваліфікацію для перевірки навичок асептичної обробки.

Продукти не слід готувати в одному робочому приміщенні одночасно, щоб запобігти їх змішуванню.

Для мінімізації впливу радіації необхідно забезпечити належне екранування, а також належне планування поводження з радіоактивними речовинами. Генератор(и) завжди повинен(ні) бути належним чином екранований(і) з урахуванням властивостей розпаду материнських і дочірніх

радіонуклідів. Радіоактивні речовини мають зберігатися в окремих, належним чином маркованих екранованих контейнерах. При роботі з радіоактивними речовинами, наприклад, при вимірюванні активності в дозокалібраторі, бажано використовувати щипці або пінцет.

Транспортування елюатів та препаратів всередині закладу має здійснюватися в екранованих контейнерах, наприклад, елюційному екрані, екрані для шприців.

2.6. Контроль якості

Процедури QC, описані в SmPC для елюатів генератора та радіофармацевтичних препаратів на основі наборів, мають виконуватися як мінімум для кожної нової серії/партії наборів. Можуть використовуватися альтернативні процедури QC за умови, що вони є науково обґрунтованими та валідованими. Для елюатів генератора можуть розглядатися додаткові перевірки QC, які не визначені в SmPC, наприклад:

- ефективність елюювання кожного елюату;
- поява материнського радіонукліда в першому елюаті з кожного генератора та через рівні проміжки часу.

Перевірка стерильності та бактеріального ендотоксину зазвичай не потрібна для приготування SSRP з використанням зареєстрованих/ліцензованих генераторів та наборів, але рекомендується регулярний моніторинг асептичних процедур (наприклад, шляхом заповнення живильного середовища).

2.7. Випуск радіофармацевтичних препаратів

RPR має забезпечити, щоб препарати були виготовлені відповідно до інструкцій виробника, і щоб до випуску допускалися лише препарати

належної якості. Це досягається за допомогою відповідного навчання, ведення документації, QC та нагляду за процесом і залученим персоналом.

2.8. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність

Див. розділ 1.11.

2.9. Рекламації та відкликання продукції

Див. розділ 1.12.

2.10. Самоінспекція

Див. розділ 1.13.

РОЗДІЛ 3. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З НЕЗАРЕЄСТРОВАНИХ/НЕЛІЦЕНЗОВАНИХ КОМПОНЕНТІВ

Наведені нижче рекомендації також можуть бути доречними у випадках відхилення від рекомендованих процедур при використанні зареєстрованих/ліцензованих компонентів.

3.1. Фармацевтична система забезпечення якості

Має бути відділ QA, який контролює процес приготування, щоб гарантувати отримання розчину для ін'єкцій (SSRP) належної якості. Залежно від розміру та організаційної структури, якщо створення окремого підрозділу QA неможливе, ці обов'язки має взяти на себе RPR.

Відділ QA повинен:

- затверджувати або відхиляти процедури чи специфікації, а також будь-які зміни до специфікації, методу, процесу чи процедури, що впливають на ідентичність, концентрацію, якість або чистоту SSRP, до їх впровадження;
- оцінювати необхідність повторної кваліфікації та/або повторної валідації після внесення змін;
- перевіряти записи щодо приготування / QC для визначення наявності помилок;
- забезпечувати, щоб помилки або випадки невідповідності будь-яким специфікаціям були повністю розслідувані, а коригувальні/запобіжні заходи — вжиті.

3.2. Персонал

Окрім RPR, має бути призначено ще кілька відповідальних (ключових) осіб, а також визначено взаємовідносини між ними.

Необхідно призначити керівника виробництва, що має такі обов'язки:

- забезпечувати виготовлення/виробництво та зберігання SSRP згідно з затвердженою документацією для досягнення необхідної якості;
- затверджувати інструкції, що стосуються виробничих операцій, та забезпечувати їх суворе виконання;
- забезпечувати оцінювання і підписання виробничих документів уповноваженою особою;
- забезпечувати кваліфікацію та технічне обслуговування приміщень і обладнання;
- забезпечувати проведення відповідної валідації;
- забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання виробничого персоналу з урахуванням конкретних потреб

У закладі має бути керівник відділу контролю якості, до обов'язків якого належать:

- схвалювати або відхиляти (відбракувати) вихідну сировину, пакувальні матеріали, а також проміжну, нерозфасовану і готову продукцію;
- забезпечувати проведення всіх необхідних випробувань та оцінювання відповідної документації;
- затверджувати специфікації, інструкції з відбору проб, методи випробування та інші процедури з QC;
- затверджувати кандидатури аналітиків, які залучаються до роботи за контрактом, і здійснювати за ними нагляд;
- забезпечувати кваліфікацію та технічне обслуговування свого відділу, приміщень і обладнання;
- забезпечувати проведення відповідної валідації аналітичних методів;

- забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

Посади керівника виробництва та керівника відділу контролю якості, як правило, не може обіймати одна й та сама особа. Однак у невеликих закладах обов'язки з виробництва та/або QC може виконувати RPR. Незалежно від того, чи розділені вищезазначені функції, чи ні, вони мають бути чітко визначені в організаційній структурі.

3.3. Приміщення та обладнання

Усе обладнання, що використовується у процесі виробництва (наприклад, циклотрон, установки для синтезу або інше спеціалізоване обладнання), має бути розміщене та облаштоване належним чином (наприклад, із захисним екрануванням) так, щоб усі робочі зони під час звичайного виробничого процесу були легкодоступними. Рекомендується організувати відповідні робочі зони та розмістити їх поблизу одна від одної для забезпечення ефективної роботи та усунення ймовірності помилок під час операцій з підготовки та моніторингу.

Приготування SSRP з незареєстрованих/неліцензованих компонентів зазвичай здійснюється з використанням автоматизованих систем [2], розташованих у належним чином екранованих гарячих камерах з умовами середовища не нижче класу C. Мінімальна вимога до рівня фонового випромінювання — D. Стерилізацію та дозування слід виконувати в середовищі класу A (див. вище). Як альтернативу, остаточну стерильну фільтрацію можна проводити у тому ж середовищі класу C, якщо компоненти, включаючи стерильний фільтр, були зібрані в зоні з подачею повітря класу A.

3.4. Документація

Загальні рекомендації див. у розділі 1.5.

У письмових процедурах має бути визначено, як у радіофармацевтичному закладі відбуватиметься відбір та контроль кожного матеріалу (компонентів, контейнерів та кришок). Процедури мають охоплювати весь життєвий цикл матеріалу — від моменту отримання до остаточного використання. Основний протокол серії/партії слугує зразком для всіх протоколів, що документують процес виготовлення та контролю кожної серії/партії; конкретні СОП мають доповнювати її детальними описами всіх процесів. RPR має затвердити основну технологічну інструкцію та будь-які зміни до неї перед впровадженням.

Рекомендується, щоб основна технологічна інструкція також містила опис та технічні характеристики критичних етапів під час приготування SSRP, тим самим доповнюючи СОП. До критичних етапів належать технологічні операції, умови процесу або інші відповідні параметри, які контролюються в межах заздалегідь визначених критеріїв, щоб гарантувати відповідність кінцевого продукту його технічним характеристикам. Приготування слід описувати за відповідними розділами, де це доречно, такими як робота циклотрона, радіохімічний синтез, етапи очищення, формування готового продукту та контроль якості. Можна посилалися на СОП для виконання конкретного етапу.

У протоколах виробництва серій мають бути задокументовані всі важливі етапи приготування та QC SSRP (протокол виробництва серії та QC). Одразу після виконання кожного етапу у протоколі виробництва серії потрібно зробити запис, підписаний із зазначенням дати і часу (записи вносяться у порядку виконання операцій). Кожен заповнений протокол виробництва серії перевіряється та затверджується для остаточного випуску (підпис/ініціали та дата). Вимоги до протоколів виробництва та QC наведено в таблиці 1.

Вимоги до протокола виробництва серії та QC

Виробництво / технологічний процес Назва, номер серії, загальна радіоактивність, об'єм та термін придатності SSRP Назва та вага або об'єм кожного активного інгредієнта та компонента, а також зазначення загальної ваги або об'єму будь-якої дозової одиниці Записи про всі проведені перевірки та випробування на придатність системи Номери серій усіх використаних компонентів (можуть бути вказані терміни придатності) Повний перелік компонентів та обладнання, позначених достатньо точними назвами або кодами Імена (ініціали або підписи) осіб, які виконують або перевіряють кожен важливий етап операції, та будь-які проведені розслідування Твердження про фактичний вихід, включаючи максимальний та мінімальний відсотки фактичного виходу, за межами яких необхідне розслідування Відхилення від письмових процедур
Контроль якості (QC) Опис зразка, отриманого для випробування, включаючи його джерело, номер серії або партії, дату та час відбору зразка Опис кожного методу, що використовувався при випробуванні зразка, запис усіх розрахунків, виконаних у ході кожного випробування, та зазначення маси або об'єму зразка, використаного для кожного випробування, якщо це доречно Записи про всі проведені перевірки та випробування на придатність системи Запис відповідних даних, отриманих під час кожного випробування, включаючи графіки, схеми/діаграми та спектри, отримані за допомогою лабораторного обладнання, з належною ідентифікацією, що дозволяє визначити конкретний компонент, проміжний продукт або SSRP для кожної випробуваної серії/партії Звіт про результати випробувань та їх порівняння з встановленими критеріями прийнятності Ініціали або підпис особи, яка проводила випробування, а також дата та час випробування Відхилення від письмових процедур

Чітке твердження про схвалення або відхилення, включаючи час і дату випуску та підпис особи, призначеної для випуску серії/партії

3.5. Виробництво / технологічний процес

Системи контролю виробництва та технологічних процесів мають забезпечувати стабільне виготовлення SSRP, що відповідає стандартам якості. Вони повинні включати моніторинг усіх доступних для вимірювання параметрів, таких як тиск, температура, рівні радіоактивності, а також витрати газу та рідини у відповідних точках технологічного процесу та у відповідний час. Документація повинна включати письмові процедури контролю виробництва та технологічних процесів (SOP), основні протоколи серій/партій та валідацію виробничого процесу та засобів контролю.

Щоразу, коли виробляється серія/партія SSRP, необхідно готувати окремий протокол серії/партії, що містить детальну інформацію про виробництво та контроль якості, як зазначено в таблиці 1.

Процес виробництва та контролю кожного SSRP має бути валідований відповідно до встановлених процедур та затверджений RPR. EANM видав рекомендації щодо валідації та кваліфікації процесів і операцій, пов'язаних з виготовленням дрібносерійних радіофармацевтичних препаратів [22].

3.6. Мікробіологічний контроль асептичної обробки та стерилізуючої фільтрації

Асептична обробка SSRP повинна включати мікробіологічний контроль відповідних компонентів.

Вибір надійних постачальників та високоякісних матеріалів є ефективним способом обмеження ризику мікробіологічного забруднення. Перевагу слід надавати стерильним компонентам одноразового використання. Компоненти, що сприяють росту мікроорганізмів під час зберігання, слід зберігати в контрольованих умовах та періодично перевіряти на наявність мікроорганізмів та/або забруднення.

Асептичну обробку має здійснювати лише персонал, навчений асептичним процедурам та кваліфікований за результатами тестування на заповнення середовищем [22]. Асептична обробка при приготуванні SSRP з використанням незареєстрованих/неліцензованих компонентів зазвичай включає, але не обмежується:

- асептичне складання системи контейнер/кришка (шприц, голка, фільтр та флакон);
- стерильну фільтрацію SSRP.

SSRP вважається нестерильним, доки його не пропустять через стерильний фільтр. Зазвичай дрібносерійні радіофармацевтичні заклади використовують доступні у продажу одноразові стерильні фільтри. Фільтр має бути сумісним із препаратом. Якщо стерильна фільтрація неможлива через особливості препарату, необхідно тримати під суворим контролем біологічне забруднення вихідних матеріалів та кінцевого продукту.

Перевірку цілісності фільтра слід проводити одразу після процесу фільтрації та перед використанням SSRP, за умови, що ця операція відповідає вимогам радіаційної безпеки. Це можна зробити шляхом проведення випробування на утримання тиску або випробування на появу бульбашок, щоб підтвердити, що цілісність фільтра не була порушена до або під час використання. Для проведення перевірки цілісності фільтра доступне каліброване обладнання, або ця процедура може бути частиною програми автоматизованого модуля синтезу.

Асептична обробка SSRP повинна включати мікробіологічний контроль компонентів, як зазначено вище. Крім того, слід проаналізувати мікробіологічне навантаження системи обробки та/або критичних етапів процесу [2]. У цьому контексті особливу увагу слід приділити компонентам, описаним нижче:

- трансферні лінії, клапани та система HPLC (БЕРХ);

Трансферні лінії, які використовуються для синтезу та перекачування розчинників або продуктів, зазвичай виготовляються з міцного пластику та

придатні для повторного використання. Належне очищення водою для ін'єкцій, антимікробними речовинами, промивання летким розчинником та сушіння інертним газом (наприклад, азотом, гелієм, аргоном) допомагає контролювати мікробне забруднення. Органічні розчинники, такі як етанол та ацетон, є корисними для остаточного промивання та можуть бути легко висушені з контейнерів або ліній. Для SSRP з дуже коротким періодом напіврозпаду ($[^{15}\text{O}]$ water та $[^{13}\text{N}]$ ammonia) можна використовувати довгу лінію передавання для доставки кількох серій/партій у віддалену зону для подальшої обробки. Важливо встановити валідовані процедури очищення, щоб забезпечити чистоту цих транспортних ліній та відсутність забруднення мікроорганізмами та бактеріальними ендотоксинами.

– колонки зі смолами та інші колонки:

Колонки зі смолами є потенційним джерелом мікроорганізмів та бактеріальних ендотоксинів. Наявність смоляного матеріалу з низьким рівнем мікробного забруднення може допомогти обмежити біологічне навантаження. Матеріал, що використовується для приготування смоляних колонок, має бути належним чином оброблений та промитий великою кількістю (що більш ніж у 10 разів перевищує об'єм наповнювача колонки) стерильної води для ін'єкцій, щоб мінімізувати ризик забруднення. Підготовлену колонку слід належним чином промити. Зберігання у холодильнику допомагає контролювати забруднення. Не рекомендується тривалий час зберігати зволожені колонки. Колонки ВЕРХ, що використовуються для очищення SSRP та вихідних ліній, хоча й дещо менш схильні до бактеріального забруднення, також слід контролювати на наявність біологічного навантаження та регулярно дезінфікувати, наприклад, 70% етанолом.

– водні розчини:

За можливості слід використовувати воду для ін'єкцій. Після відкриття ампули/флакону з водою для ін'єкцій або відбору певної кількості води, ампулу/флакон слід використати протягом того ж дня.

– скляний посуд:

Скляний посуд рекомендується сушити та депірогенізувати в сухожаровій печі. За можливості слід використовувати предмети одноразового використання. Реакційні флакони багаторазового використання зі скляного модуля синтезу, слід очищати за допомогою валідованих методів. Процедури очищення не повинні впливати на якість SSRP. Рекомендується сушити та депірогенізувати скляний посуд у сушильній шафі з сухим нагріванням.

3.7. Контроль якості

Протоколи серій/партій мають містити усі випробування, необхідні для забезпечення відповідності встановленим специфікаціям та стандартам (див. таблицю 1).

Методи випробувань повинні бути валідовані, якщо вони не включені до відповідної монографії Європейської фармакопеї для даної продукції. Для валідації та поточних випробувань слід встановити контрольні матеріали (за наявності). Матеріали, реагенти та контрольні зразки, що використовуються для випробувань з QC, повинні бути належної якості. У разі необхідності слід розглянути можливість проведення перевірки ідентичності та інших випробувань на вхідних матеріалах перед їх використанням у приготуванні SSRP.

3.8. Контроль вихідних матеріалів

Процес закупівлі та використання матеріалів має включати такі елементи, що застосовуються відповідно до наведеного нижче опису:

– вибір постачальника:

Для всіх вихідних матеріалів та критично важливих компонентів слід залучати лише кваліфікованих постачальників. Кваліфікація постачальника може бути підтверджена в ході аудиту, на підставі відповідей на анкету з

питань QA або просто на основі досвіду роботи з даним постачальником (наприклад, з аптекою лікарні). У будь-якому випадку кваліфікація постачальника повинна бути задокументована

- отримання вихідних матеріалів:

Кожну серію/партію матеріалу слід перевіряти під час отримання, щоб переконатися, що замовлення виконано правильно і що матеріал надійшов у належному стані. Кожну серію/партію слід зареєструвати та присвоїти їй новий ідентифікаційний знак. Потрібно задокументувати достатню інформацію, щоб радіофармацевтичний заклад мав можливість повного відстеження кожної серії/партії. Рекомендується відокремлювати матеріали, що надходять, та розміщувати їх у спеціально відведений зоні під карантин з написом «На карантині» до моменту їх випуску. Слід визначити специфікації та критерії прийнятності вихідних матеріалів, а також перевірити сертифікати аналізу постачальника, щоб переконатися, що вони відповідають специфікації. Крім того, для критично важливих вихідних матеріалів, наприклад, у випадку наборів реагентів для автоматизованих касетних систем, можна розглянути можливість проведення пробного маркування з подальшим аналітичним випробуванням радіофармацевтичного препарату.

- випуск вихідних матеріалів:

Усі матеріали, що відповідають специфікаціям радіофармацевтичного закладу, можуть бути затверджені та випущені для використання керівником відділу QC. Такий випуск має бути зареєстрований, а результати перевірки, дані випробувань та сам випуск мають бути задокументовані. Може виявитися корисним вести журнал обліку компонентів, у якому фіксується така інформація, як дата надходження, кількість, назва постачальника, номер серії/партії, термін придатності, результати проведених випробувань та особа, відповідальна за випуск. Схвалені матеріали можуть бути марковані як «Дозволені» із зазначенням ідентифікаційного знаку, умов зберігання та терміну придатності. Матеріали повинні зберігатися в належних умовах для запобігання їх псуванню або забрудненню, а також у зоні, призначеній для

схвалених матеріалів. Якщо партія відхилена/відбракована, вона повинна бути маркована як «Непридатні/Відбраковані», ізольована та належним чином утилізована. Кожна з цих дій повинна бути задокументована.

3.9. Валідація аналітичних методів

Аналітичні методи мають пройти валідацію, якщо вони не описані в Європейській фармакопеї. EANM опублікував керівництво з валідації аналітичних методів для радіофармацевтичних препаратів [15].

3.10. Стандартні зразки (reference standard)

У багатьох аналітичних випробуваннях використовуються стандартні зразки. Радіофармацевтичним закладам рекомендується встановлювати стандартні зразки, визначені в аналітичній процедурі або СОП, або описані в Європейській фармакопеї. Якщо радіофармацевтичний заклад створює власні стандартні зразки, рекомендується зібрати та задокументувати дані, що підтверджують ідентичність та чистоту матеріалу. Документація, така як стандартні спектри або інші підтверджувальні дані, що свідчать про ідентичність та чистоту стандартного зразка, може бути надана постачальником.

Вимірювання радіоактивності за допомогою калібраторів дози та випробування на радіонуклідну чистоту вимагають використання відкаліброваних радіоактивних джерел як стандартних зразків.

3.11. Стабільність SSRP

Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, передбачається, що SSRP зберігають стабільність протягом терміну придатності. Однак деякі SSRP (наприклад, [^{18}F] fluorodopa) можуть піддаватися авторадіолізу під час зберігання (особливо при високих концентраціях радіоактивності). Тому слід

оцінити відповідні параметри для встановлення та документування стабільності SSRP у запропонованих умовах зберігання, а також розглянути можливість розробки окремих специфікацій випуску. Приклади параметрів стабільності включають радіохімічну чистоту (у тому числі рівні радіохімічних домішок), зовнішній вигляд, рН, ефективність стабілізаторів або консервантів та хімічну чистоту. Потрібно використовувати відповідні методи визначення стабільності, що дозволяють розрізняти продукти розпаду та домішки. Випробування на стабільність SSRP слід проводити при найвищих рівнях радіоактивності. Кінцевий продукт слід вивчати протягом періоду, що дорівнює терміну придатності SSRP у найнесприятливіших умовах. Хоча для затвердження SSRP будуть потрібні дослідження стабільності на підтвердження терміну придатності, подальші зміни терміну придатності, складу продукту або концентрації радіоактивності слід вносити лише після проведення належних процедур випробувань на стабільність, як описано вище.

3.12. Контроль та критерії випуску готових SSRP

Для SSRP слід встановити критерії випуску, включаючи критерії на ідентичність, концентрації (хімічної та радіоактивної) та чистоти. Кожна серія/партія SSRP повинна відповідати встановленим критеріям випуску перед тим, як її буде випущено. Будь-які випробування, які мають бути проведені після випуску, повинні бути визначені за результатами оцінки ризиків, якщо це не передбачено у відповідній монографії Європейської фармакопеї (наприклад, випробування на стерильність).

SSRP з дуже коротким періодом напіврозпаду (наприклад, [^{13}N] ammonia) можуть виготовлятися кількома серіями/партіями протягом одного дня. Перевірка кінцевої продукції може проводитися для першої та останньої серії/партії дня за умови, що валідація технологічного процесу підтвердила, що продукція стабільно відповідає заздалегідь встановленим критеріям

прийнятності. Наступні серії/партії можуть випускатися протягом дня без необхідності проведення повного QC.

SSRP не може бути випущений, якщо:

- не завершені відповідні лабораторні випробування, і продукція не відповідає своїм специфікаціям;
- не перевірені відповідні виробничі та лабораторні дані і документація;
- продукція не виготовлена відповідно до встановлених процедур;
- випуск не санкціонований датованим підписом RPR.

У окремих випадках може бути доцільним внесення змін до цієї стандартної процедури випуску продукції. Наприклад, терміни транспортування можуть виправдовувати розповсюдження продукції до завершення всіх випробувань та перевірок. Ці випробування мають бути завершені до випуску продукції для застосування у людей.

3.13. Дії, якщо серія/партія SSRP не відповідає критеріям прийнятності

Якщо серія/партія SSRP не відповідає критеріям прийнятності (тобто отримано результат OOS), продукцію слід чітко маркувати та відокремити, щоб уникнути плутанини, доки про це не буде повідомлено RPR і не буде прийнято рішення про відхилення. Має бути розроблена СОП, що описує дії, які необхідно вжити, та розслідування причин, наприклад, у вигляді схеми прийняття рішень. Таке розслідування повинно включати, серед іншого, перевірку процесів, операцій, записів, скарг та будь-яких інших відповідних джерел інформації, і має бути задокументовано. Слід вжити подальших заходів для усунення виявлених проблем, щоб запобігти повторному виникненню невідповідної продукції.

У певних випадках SSRP може бути повторно оброблений за умови дотримання заздалегідь встановлених процедур (викладених у документації з контролю виробництва та технологічних процесів) та за умови, що готова продукція відповідає технічним вимогам перед остаточним відвантаженням.

У разі використання можливості переробки цей факт має бути задокументований, а умови — описані у звіті про відхилення. Прикладами переробки можуть слугувати повторне проходження через колонку очищення для видалення домішок або повторне проходження через фільтр, якщо оригінальний фільтр не пройшов випробування на герметичність.

3.14. Випробування на стерильність та наявність бактеріальних ендотоксинів для стерильних SSRP

Випробування на стерильність слід розпочинати якомога швидше після завершення виробництва SSRP. Під час випробувань на стерильність слід застосовувати асептичні методи, які відповідають стандартам Європейської фармакопеї. Якщо випробування на стерильність передаються на аутсорсинг, перед відправкою зразки повинні повністю розпастися, за винятком випадків, коли зовнішня лабораторія має ліцензію на роботу з радіоактивними речовинами. Для SSRP з довшим терміном придатності, де випробування радіоактивних зразків є неможливим, можна розглянути альтернативні стратегії, наприклад, моделювання наповнення середовища з використанням усіх матеріалів, крім попередника радіонукліду.

Хоча традиційний гель-тромб-тест з використанням лізату амебоцитів Limulus (LAL) триває близько 1 години, на сьогодні доступні швидші тести, такі як кінетичний хромогенний аналіз, які займають лише близько 15 хвилин і які часто доцільно проводити безпосередньо перед випуском. Тому тест на бактеріальні ендотоксини (BET) в ідеалі слід проводити перед випуском SSRP, зокрема, коли радіонукліди виробляються на місці за допомогою циклотрона (що не вважається частиною системи GMP), якщо застосовується обладнання багаторазового використання або якщо передбачено етап очищення з використанням колонки зі смолами.

Якщо результат BET перевищує допустиму межу або якщо випробування на стерильність дає позитивний результат на наявність

мікроорганізмів, слід негайно провести повне розслідування та задокументувати його. Рекомендується негайно вжити коригувальних та запобіжних заходів на основі результатів розслідування

3.15. Контрольні зразки

Для препаратів, що не мають дозволу на продаж, контрольні зразки SSRP повинні зберігатися щонайменше 1 місяць з моменту завершення всіх випробувань або щонайменше 1 місяць після закінчення терміну придатності препарату, залежно від того, який із цих термінів довший. У разі відбору препарату з окремого флакона контрольні зразки можуть бути відсутні; цей момент слід ретельно враховувати при будь-якій оцінці ризиків. Контрольні зразки не потрібні для препаратів, що містять мічені радіоактивними ізотопами клітини крові.

Якщо це технічно можливо, такий же підхід слід застосовувати до контрольних зразків хімічних прекурсорів та вихідних матеріалів.

3.16. Зовнішня (аутсорсингова) діяльність

Див. розділ 1.11.

3.17. Рекламації та відкликання продукції

Див. розділ 1.12.

3.18. Самоінспекція

Див. розділ 1.13.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені наказом МОЗ України від 17.10.2012 № 812.
2. Aerts J, Ballinger JR, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Faivre-Chauvet A, Mindt TL, Kolenc Peitl P, Todde S, Koziorowski J. Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective. *J Labelled Compd Radiopharm.* 2014;57:615–20.
3. de Vries EJP, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ^{99m}Tc -HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:842–8.
4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *OJ L 311*, 28.11.2001.
5. EANM Guideline on “Quality Risk Management guidelines applied to radiopharmaceuticals”. In preparation. 2021.
6. EANM Guidelines on Current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. Version 2, March 2007. https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf. Accessed 30 April 2020.
7. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, Mikolajczak R, Westera G, Gmeiner-Stopar T, Decristoforo C. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(5):1049–62
8. EU Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2017/1569/oj. Accessed 30 April 2020.
9. EU Commission. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products

- for human use. Official J Eur Communities. 2001; 121:34–44
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf. Accessed 30 April 2020.
10. EU GMP, Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en. Accessed 30 April 2020. n.d.
 11. EU Regulation, No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Accessed 30 April 2020.
 12. European Council Basic Safety and Standards Directive (BSSD), 2013/59/Euratom. 2013.
<https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013L0059&from=EN>. Accessed 30 April 2020.
 13. European Pharmacopoeia, current version, 2.2.66 Detection and measurement of radioactivity. 2016.
 14. European Pharmacopoeia, current version, 5.19 Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals. 2016.
 15. Gillings N, Todde S, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, Hjelstuen O, Kolenc Peitl P, Kozirowski J, Laverman P, Mindt TL, Ocak M, Patt M. EANM Guideline on the Validation of Analytical Methods for Radiopharmaceuticals EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. EJNMMI radiopharm. Chem. 2020;5:7.
 16. Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. 2018.
https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_-_guide_for_the_elaboration_of_monographs_on_radio-pharmaceutical_preparations_-_october_2018.pdf.
 17. IAEA Safety Standards, Regulations for the safe transport of radioactive material, 2018. https://www.iaea.org/publications/122_88/regulations-for-the-safe-transport-of-radioactive-material. Accessed 30 April 2020.
 18. ICH Guideline Q9 on quality risk management. 2014.
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>. Accessed 30 April 2020.
 19. Nic Gillings, Olaug Hjelstuen, Jim Ballinger, Martin Behe, Clemens Decristoforo, Philip Elsinga, Valentina Ferrari, Petra Kolenc Peitl, Jacek

- Koziorowski, Peter Laverman, Thomas L. Mindt, Oliver Neels, Meltem Ocak, Marianne Patt and Sergio Todde Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* (2021) 6:8 <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>
20. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Version PE 010–4, March 2014. <https://www.picscheme.org/en/publications>. Accessed 30 April 2020.
 21. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. *Inflammation/ Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):835–41.
 22. Todde S, Kolenc Peitl P, Elsinga P, Koziorowski J, Ferrari V, Ocak EM, Hjelstuen O, Patt M, Mindt TL, Behe M. Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals. *EJNMMI radiopharm. chem.* 2017;2:8.
 23. World Health Organization, Annex 3, Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products, Section 6. 2003. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPRadiopharmaceuticalProductsTRS908Annex3.pdf?ua=1. Accessed 30 April 2020.

