

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ: КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Валентина Котляр, Неля Кишинець,
Андрій Котов*

Державне підприємство
«Український науковий фармакопейний центр якості
лікарських засобів»,
Харків

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Радіофармацевтичні лікарські засоби або радіофармацевтичні препарати (РФП) – медичні препарати, що містять у готовому для застосування вигляді один або більше **радіонуклідів** (радіоактивних ізотопів), введених до складу з медичною метою.

- РФП здатні накопичуватися у певних морфологічних структурах і характеризувати динаміку фізіологічних та біохімічних процесів.
- В даний час у світі налічується більше 100 РФП, які застосовуються для діагностики ряду поширених захворювань і терапії деяких захворювань, включаючи рак.
- На сьогодні діагностичні РФП використовуються практично в усіх клінічних галузях медицини (кардіологія, онкологія, неврологія, нефрологія, ендокринологія та ін.).
- Сьогодні відомо понад 80 радіонуклідів, які використовують в ядерній медицині, найчастіше це технецій-99m (^{99m}Tc), йод-131 (^{131}I), йод-125 (^{125}I) та йод-123 (^{123}I), самарій-153 (^{153}Sm), стронцій-89 (^{89}Sr), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), реній-186 (^{186}Re) і реній-188 (^{188}Re), лютецій-177 (^{177}Lu), ітрій-90 (^{90}Y) тощо.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- Виробництво власних РФП в Україні вкрай обмежено, й нагальні потреби задовольняються завдяки імпорту препаратів з Польщі.
- Проте в Україні зареєстровано невелику кількість із присутніх на світовому ринку РФП:
- ***Полтехнет, генератор радіонуклідів,***
(призначений для багаторазового одержання стерильного розчину пертехнетату натрію із радіонуклідом технецій- 99m);
материнська субстанція: молібден натрію- ^{99}Mo ;
дочірня субстанція: пертехнетат- ^{99m}Tc натрію;
- ***Натрію йодиду Na^{131}I Полатом,*** капсули (для лікування в дозах, що застосовуються з терапевтичною метою);
- ***Полтех МДП (PoltechMDP),*** набір для приготування радіофармацевтичного препарату. Радіонукліди не є частиною набору.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- Контроль якості РФП є одним із найважливіших етапів виробництва, що забезпечує безпечність подальшого застосування.
- Європейська Фармакопея на сьогодні містить загальну монографію «*Radiopharmaceutical preparations*» та понад 80 індивідуальних монографій на радіофармацевтичні препарати.
- Найбільша кількість індивідуальних монографій – це монографії на препарати технецію (^{99m}Tc), на препарати йоду йод-131 (^{131}I , ^{125}I , ^{123}I) і на препарати фтору (^{18}F).
- До ДФУ 2-го видання введено в дію Загальну монографію «Радіофармацевтичні лікарські засоби» (ДФУ 2.0, т. 1), та індивідуальну монографію *Натрію пертехнетату ^{99m}Tc* (одержаного не шляхом поділу) розчин для ін'єкцій.
- *Вимоги даної монографії поширюються на розчин для ін'єкцій натрію пертехнетату (^{99m}Tc), одержаного із молібдену-99, що утворюється за опромінення молібдену нейтронами.*

Монографії на Радіофармацевтичні лікарські засоби

| Фармакопея | Загальні | Індивідуальні |
|----------------|--|--|
| ДФУ 2.0 | РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ | НАТРІЮ ПЕРТЕХНЕТАТУ (^{99m}Tc) (одержаного не шляхом поділу) РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ |
| Ph.Eur. | RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS | Всього – 80 Препарати технецію (^{99m}Tc) – 21 |
| | | Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (non-fission) |
| | | <p>Препарати йоду (^{131}I), (^{125}I), (^{123}I) – 12; Препарати фтору (^{18}F) – 9; Препарати кобальту (^{57}Co), (^{58}Co) – 4; Препарати галію (^{68}Ga), – 3; Препарати індію (^{111}In) – 3; Препарати вуглецю (^{11}C) – 4, Препарати азоту (^{13}N) – 2; Препарати кисню (^{15}O) – 4 Препарат стронцію (^{89}Sr) – 1 Препарати хрому (^{51}Cr) – 2 Препарат криптону (^{81m}Kr) – 1 (KRYPTON (^{81m}Kr) INHALATION GAS) Препарат лютецію (^{177}Lu) – 1 Препарат талію (^{201}Tl) – 1 Препарат ксенону (^{133}Xe) – 1 Препарат іттрію (^{90}Y) – 1</p> |

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- **Забезпечення якості відіграє значну роль у виробництві радіофармацевтичних препаратів у зв'язку з їх особливими характеристиками, малими об'ємами виробництва, та в деяких обставинах потребою в застосуванні препаратів до закінчення всіх операцій з контролю якості. (Про внесення змін до наказу МОЗ України від 16.02.2009 N 95)**
- Специфікації та процедури контролю якості для найбільш поширених радіофармацевтичних препаратів наведені у Державній Фармакопеї України (або у реєстраційному досьє).
- *До ДФУ 2.4 було введено актуалізовану загальну монографію «Радіофармацевтичні препарати» відповідно до вимог Ph. Eur.*

Фтордезоксиглюкоза (18F) розчин для ін'єкцій

- До ДФУ 2.5 було введено індивідуальну монографію

«Фтордезоксиглюкоза (18F) розчин для ін'єкцій».

- **Радіофармацевтичний препарат «Фтордезоксиглюкоза (18F) розчин для ін'єкцій» (18F-ФДГ) виробляється в Україні і є одним з найбільш затребуваних радіофармацевтичним діагностичними лікарським препаратом для позитронної емісійної томографії (ПЕТ).**
Виробництво 18F-ФДГ здійснюється у Всеукраїнському центрі радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» (циклотрон Siemens RDS Eclipse RD з енергією 11 MeV).
- У Всеукраїнському центрі радіохірургії наявні та працюють усі необхідні ланки від **виробництва фтору-18 на циклотроні, синтезу радіофармпрепарату в радіохімічній лабораторії з перевіркою його якості до безпосереднього обстеження пацієнта на ПЕТ/КТ-сканері та оцінювання результатів такого дослідження лікарями (фахівцями з радіонуклідної діагностики і рентгенології).**
- *ПЕТ з 18F-ФДГ дозволяє визначати локалізацію і поширеність пухлинного процесу, диференціювати доброякісні та злоякісні пухлини, оцінювати ефективність лікування. У клінічній практиці ПЕТ з 18F-ФДГ застосовують при лімфомах, меланомі, раку легень, раку молочної залози, раку стравоходу і кишечника, раку щитоподібної залози та ін).*

Натрію йодиду (^{131}I) капсули

- До наступного Доповнення ДФУ у розділ «*Монографії на радіофармацевтичні препарати*» планується введення 2-х індивідуальних монографій на РФП йоду для перорального застосування

•
*«Натрію йодиду (^{131}I)
капсули для терапевтичного застосування» і*

•
*«Натрію йодиду (^{131}I)
капсули для діагностичного застосування».*

- Натрію йодид (^{131}I) – радіофармпрепарат, що використовується в ядерній медицині для діагностики і терапії раку щитоподібної залози та його метастазів.
- Після Чорнобильської трагедії і до сьогодні Україна займає одне з лідируючих місць за кількістю людей, хворих на рак щитоподібної залози.
- Розробка таких препаратів є актуальним напрямом сучасної ядерної медицини України.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- До наступного Доповнення ДФУ також заплановано введення індивідуальної монографії на РФП

•
«18F-ПСМА-1007» розчин для ін'єкцій
(PSMA-1007 (18F) injection)

(18F-простато-специфічний мембранний антиген)

- РФП 18F-ПСМА-1007 може бути застосований у діагностиці раку передміхурової залози (РПЗ).
- РФП, засновані на міченому ізотопами ПСМА, являють великі перспективи для діагностики РПЗ.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- Специфікації та процедури контролю якості для найбільш поширених радіофармацевтичних препаратів наведені у загальній монографії ДФУ «*Радіофармацевтичні препарати*».
- У межах цієї монографії розглядаються:
 - — ***генератор радіонуклідів***: будь-яка система, що містить фіксований материнський радіонуклід, з якого утворюється дочірній радіонуклід, що виділяється елююванням або будь-яким іншим способом і використовується як радіофармацевтичний препарат;
 - — ***комплект для радіофармацевтичних препаратів***: будь-який препарат, який потрібно розчиняти та/або комбінувати з радіонуклідами в готовому радіофармацевтичному препараті, зазвичай безпосередньо перед застосуванням;
 - — ***радіонуклідний прекурсор***: будь-який радіонуклід, що використовується для введення радіоактивної мітки в іншу речовину безпосередньо перед її застосуванням.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

• ВИРОБНИЦТВО

- Радіонукліди можуть бути отримані такими шляхами:
 - — реакціями нейтронів (опромінювання матеріалів-мішеней в ядерних реакторах);
 - — реакціями заряджених частинок (опромінювання матеріалів-мішеней у прискорювачах, таких як циклотрони);
 - — їх виділенням із радіонуклідного генератора.
- Імовірність протікання ядерної реакції залежить від типу та енергії частинок, що падають (протони, нейтрони, дейтрони тощо), і від типу ядер, які ними опромінюються.
- Швидкість утворення (вихід) радіонукліда, який одержується під час опромінювання, залежить не тільки від ізотопного складу матеріалів-мішеней, але й від їх хімічної чистоти, у разі нейтронів – від їх потоку, у разі заряджених частинок — від струму променю.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- ХАРАКТЕРИСТИКИ
- «Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, зазначених у Фармакопеї» (5.7) узагальнює фізичні характеристики найбільш поширених радіонуклідів, які застосовуються в препаратах і є об'єктом монографій Фармакопеї. В таблиці наведені фізичні характеристики основних можливих домішок радіонуклідів, які зазначені в монографіях.
- ІДЕНТИФІКАЦІЯ
- Радіонуклід зазвичай ідентифікують за *періодом напіврозпаду*, або за *типом та енергією радіації/радіацій*, або за тим та іншим, як зазначено в монографії.
- **Період напіврозпаду (приблизний).** *Період напіврозпаду визначають протягом відносно короткого проміжку часу, що дозволяє випускати радіофармацевтичний препарат для застосування.*
- Розрахований період напіврозпаду (приблизний) має бути в межах значень, що зазначені в індивідуальній монографії.
- **Визначення типу та енергії радіації.** Тип та енергію джерела випромінювання визначають із використанням спектрометрії. Тип та енергію джерела випромінювання позитронів зазвичай не визначають; їх ідентифікацію проводять із визначенням періоду їх напіврозпаду та спектра гама-випромінювання.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

• ВИПРОБУВАННЯ

• РАДІОНУКЛІДНА ЧИСТОТА

- **Радіонуклідна чистота:** відношення радіоактивності основного радіонукліда до загальної радіоактивності радіофармацевтичного препарату, виражене у відсотках.
- Радіонуклідні домішки можуть утворюватися в процесі виробництва та розпаду радіонуклідів.
- Можливі радіонуклідні домішки можуть бути зазначені у відповідних монографіях, а їх характеристики наведені в статті «Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, зазначених у Фармакопеї» (5.7).

• РАДІОХІМІЧНА ЧИСТОТА

- **Радіохімічна чистота:** відношення радіоактивності основного радіонукліда, наявного в радіофармацевтичному препараті в зазначеній хімічній формі, до загальної радіоактивності цього радіонукліда в радіофармацевтичному препараті, виражене у відсотках.
- Перелік і граничний вміст значущих можливих радіохімічних домішок наводять в індивідуальних монографіях.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- **Фізіологічний розподіл**
- Випробувань із використанням тварин, де це можливо, потрібно уникати.
- Випробування на *фізіологічний розподіл* потрібно провести якщо випробування з ідентифікації та радіохімічної чистоти не дозволяють повністю визначити та контролювати радіохімічні речовини радіофармацевтичного препарату,
- Отримана крива розподілу радіоактивності в окремих органах, тканинах або інших частинах тіла відповідних видів тварин може бути надійним підтвердженням придатності до цільового призначення випробування.
- **Випробування на фізіологічний розподіл може використовуватись як альтернатива випробуванню для встановлення біологічної еквівалентності випробовуваного препарату порівнюючи з аналогічними препаратами з відомою клінічною ефективністю.**

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- **Стерильність**
- Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають бути виготовлені з обережністю, щоб унеможливити мікробіологічне забруднення та забезпечити стерильність. Випробування на стерильність проводять загальним методом, як наведено в статті (2.6.1).
- Особливі труднощі виникають з радіофармацевтичними препаратами у зв'язку з коротким періодом напіврозпаду деяких радіонуклідів, їх невеликими серіями та ризиком радіації.
- Якщо в монографії зазначено, що препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування на стерильність, його потрібно почати, як тільки це буде практично можливо з огляду на радіацію.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

- **Бактеріальні ендотоксини / пірогени**
- *Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають відповідати вимогам випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8).*
- Випробування на бактеріальні ендотоксини проводять загальним методом, як наведено в статті (2.6.14), вживаючи потрібних заходів безпеки для обмеження опромінення персоналу, який проводить випробування.
- Граничний вміст бактеріальних ендотоксинів зазначають в індивідуальній монографії або обчислюють відповідно до вимог загальної статті «*Рекомендації щодо застосування випробування на бактеріальні ендотоксини*» (5.1.10).
- Якщо радіофармацевтичний препарат призводить до інгібування або активації випробування на бактеріальні ендотоксини і неможливо усунути заважаючий фактор/фактори, в особливих випадках може бути запропоноване проведення **випробування на пірогени (2.6.8)**.

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

● ЗБЕРІГАННЯ

- Зберігають у повітронепроникних контейнерах у належним чином захищеному місці для захисту персоналу від первинного або вторинного випромінювання та відповідно до національних і міжнародних правил зберігання радіоактивних речовин.
- Під час зберігання контейнери можуть темнішати внаслідок випромінювання. Таке потемніння необов'язково свідчить про погіршення якості препарату.

● МАРКУВАННЯ

- Маркування радіофармацевтичних препаратів має витримувати відповідні вимоги національних та європейських законодавств.
- Для радіофармацевтичних препаратів, призначених для застосування безпосередньо у процесі виготовлення, маркування може бути модифіковане.
- Радіоактивність препарату зазначають на певну дату.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ