

ХІМІЧНІ ПРЕКУРСОРИ ДЛЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Praecursores chimici ad radiopharmaceutica

CHEMICAL PRECURSORS FOR RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS

ВИЗНАЧЕННЯ ТА СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Хімічні прекурсори для радіофармацевтичних препаратів (далі «хімічні прекурсори») — це нерадіоактивні речовини, отримані хімічним синтезом для поєднання з радіонуклідом.

Якщо хімічний прекурсор, не описаний в окремій монографії Європейської Фармакопеї, використовують у радіофармацевтичному препараті, виготовленому для специфічних потреб окремих пацієнтів, необхідність дотримання вимог цієї загальної монографії вирішується зважаючи на оцінювання ризиків.

Таке оцінювання ризиків має враховувати:

- якість хімічного прекурсору й доступну інформацію для оцінювання якості;
- будь-яку подальшу обробку після введення радіоактивної мітки (яка може охоплювати або не охоплювати очищення перед введенням препарату пацієнту);
- кількість, яку використовують для приготування дози для пацієнта (наприклад, діагностичне використання порівняно з терапевтичним використанням) і частоту введення препарату пацієнту.

Якщо хімічні прекурсори виготовляють із використанням субстанцій тваринного або людського походження, на них поширюються вимоги статті «Вірусна безпека» (5.1.7).

Якщо хімічні прекурсори одержані від тварин, чутливих до трансмісивних спонгіформних енцефалопатій, за винятком експериментально викликаних випадків (зараження), де прийнятно, вони також мають витримувати вимоги загальної монографії «Лікарські засоби з ризиком передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин».

ВИРОБНИЦТВО

Хімічні прекурсори мають виготовлятися за методиками (процедурами), що забезпечують стабільну якість та отримання сполук, що відповідають вимогам індивідуальної монографії або затверджених специфікацій. Хімічні прекурсори повинні вироблятися в межах відповідної системи якості.

ВЛАСТИВОСТІ

Положення, наведені в цьому розділі (наприклад, розчинність або температура плавлення), не мають бути інтерпретовані в строгому значенні й не можуть розглядатися як вимоги. Вони мають інформаційний характер.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Для ідентифікації (підтвердження ідентичності) хімічного прекурсору використовуються придатні аналітичні методи, такі як спектрометрія ядерного магнітного резонансу, абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні, мас-спектрометрія та хроматографічні методи.

ВИПРОБУВАННЯ

Супровідні домішки. Якщо не зазначено або не обґрунтовано та не дозволено інше, органічні домішки в хімічних прекурсорах і неорганічні домішки, присутні в неорганічних хімічних прекурсорах, ураховують для інформування, ідентифікують і контролюють так:

Порогове значення інформування	0.2 %
Порогове значення ідентифікації	2.0 %
Загальний вміст невизначених домішок	не більше 3.0 %

Для домішок, що характеризуються нетиповою активністю або демонструють токсичні чи непередбачувані фармакологічні ефекти, встановлюють індивідуальні порогові значення.

Якщо індивідуальна монографія не забезпечує необхідного контролю нових домішок, відповідні випробування мають бути розроблені й введені в специфікацію на субстанцію.

Залишкові розчинники. Вміст залишкових розчинників регламентують відповідно до вимог загальної статті (5.4), використовуючи загальний метод статті (2.4.24) або інші придатні методи.

Розчинники класу 1 не повинні використовуватися на кінцевому етапі процесу виробництва хімічних прекурсорів. Якщо неможливо уникнути використання розчинників класу 1 на попередній стадії виробничого процесу, застосовуються межі вмісту, зазначені в таблиці 1 загальної статті 5.4.

Базуючись на дозволений добовій дозі (ДДД), межі вмісту розчинників класу 2 і класу 3 мають становити 0.5 %.

Для розчинників класу 2 й класу 3 може бути проведено випробування «Втрата в масі під час висушування» або окреме визначення розчинника. Якщо

для розчинника класу 2 або класу 3 застосовується обґрунтована й затверджена межа вмісту більше 0.5 %, потрібне окреме визначення розчинника.

Каталізатори металів або залишки реагентів металів (Metal catalysts or metal reagent residues). Якщо відомо або передбачається, що процеси виробництва хімічних прекурсорів призводять до залишкових кількостей металів через використання специфічного металевого каталізатора або металовмісного реагенту, хімічні прекурсорні мають відповідати межі вмісту 0.01 % для кожного з наведених нижче металів: Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd і Tl, якщо в індивідуальній монографії не зазначені більш суворі межі їх вмісту.

Якщо можливо, має застосовуватись методика, наведена в загальній статті «Визначення домішок елементів» (2.4.20).

Мікробіологічна чистота

Для нерозфасованого матеріалу (продукції)

- ТАМС: критерій прийнятності — 10^3 КУО/г (2.6.12);
- ТУМС: критерій прийнятності — 10^2 КУО/г (2.6.12).

Для хімічних прекурсорів, упакованих в однодозові й багатодозові контейнери,

- ТАМС: критерій прийнятності — не більше 10^2 КУО/контейнер (2.6.12);
- ТУМС: критерій прийнятності — не більше 10^1 КУО/контейнер (2.6.12).

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше:

- не більше 1 МО/мг для нерозфасованих матеріалів;
- не більше 10 МО на контейнер для хімічних прекурсорів, упакованих в однодозові або багатодозові контейнери.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше, визначають кількісний вміст субстанції для фармацевтичного застосування з використанням придатного методу.

ЗБЕРІГАННЯ

Хімічні прекурсорні зберігають у герметичних контейнерах і за умов, що забезпечують належну стабільність.

МАРКУВАННЯ

Маркування хімічних прекурсорів має витримувати відповідні вимоги національних і європейських за-

конодавств за наявності відповідної інформації. На етикетці зазначають цільове використання речовини як хімічного прекурсорі для радіофармацевтичних препаратів.

У супровідній інформації може міститися рекомендація щодо проведення випробування речовини в одному або більше виробничих циклах перед її використанням для виробництва радіофармацевтичних препаратів. Таке випробування є потрібним, щоб переконатися, що за зазначених умов виробництва ця речовина забезпечує вихід радіофармацевтичного препарату у бажаній кількості та зазначеної якості.