

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Radiopharmaceutica

RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS

ВИЗНАЧЕННЯ

▼Радіофармацевтичні лікарські засоби, які також називають радіофармацевтичними препаратами▲, — лікарські засоби, що містять у готовому для застосування вигляді один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), введених до складу з медичною метою.

У межах цієї загальної монографії також розглядаються:

- генератор радіонуклідів: будь-яка система, що містить фіксований материнський радіонуклід, з якого утворюється дочірній радіонуклід, що виділяється елюванням або будь-яким іншим способом і використовується як радіофармацевтичний препарат або в радіофармацевтичному препараті;
- комплект для радіофармацевтичних препаратів: будь-який препарат, який потрібно розчинити 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 застосуванням.

Радіонуклідні прекурсори можуть поставлятися у формі розчинів для введення радіоактивної мітки.

▼Якщо радіонуклідний прекурсор використовують для введення радіоактивної мітки в готовий радіофармацевтичний препарат у безперервному процесі, в якому він не відокремлюється, повне випробування радіонуклідного прекурсору неможливе. Проте метод виробництва повинен забезпечувати ідентичність і радіонуклідну чистоту.▲

■

Радіоактивність: зазвичай термін «радіоактивність» використовується для опису явища радіоактивного розпаду та для вираження фізичної кількості цього явища. Фізична кількість також називається «активність».

Радіоактивність препарату — це кількість ядерних розпадів, або перетворень, за одиницю часу.

У Міжнародній системі ▼одиниць▲ (СИ) радіоактивність виражається в бекерелях (Бк). Один бекерель дорівнює одному ядерному перетворенню за секунду. Вимірювання повної (абсолютної) ра-

діоактивності вимагають спеціальної лабораторії, але ідентифікація і вимірювання випромінювання можуть бути проведені відносним порівнянням зі стандартними препаратами, що постачаються лабораторіями, визнаними уповноваженим органом, або з використанням каліброваного обладнання.

▼Реєстрацію та вимірювання радіоактивності проводять, як зазначено в загальній статті «Реєстрація та вимірювання радіоактивності» (2.2.66).▲

Радіоактивний розпад: ▼розпади радіонуклідів▲ підпорядковуються експоненціальному закону з константою розпаду, характерною для кожного радіонукліда.

Крива експоненціального розпаду (крива розпаду) описується рівнянням:

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda t},$$

де A_t — радіоактивність у момент часу t ;

A_0 — радіоактивність у момент часу, коли $t = 0$;

λ — константа розпаду, характерна для кожного радіонукліда;

e — основа натурального логарифма.

Періодом напіврозпаду ($T_{1/2}$) називається час, упродовж якого певна радіоактивність (кількість) радіонукліда розпадається до половини свого початкового значення.

Період напіврозпаду ($T_{1/2}$) пов'язаний із константою розпаду (λ) рівнянням:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Рівняння експоненціального розпаду може ▼також▲ бути виражено у вигляді, що є зручним для швидкого визначення радіоактивності, яка залишилася через проміжок часу t :

$$A_t = A_0 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

Проникна здатність кожного виду випромінювання значно варіюється залежно від його типу та енергії. Альфа-частинки повністю поглинаються матеріалом завтовшки від декількох мікрометрів до декількох десятків мікрометрів. Бета-частинки повністю поглинаються матеріалом завтовшки від декількох міліметрів до декількох сантиметрів. Гама-промені поглинаються не повністю, а лише слабшають, і для десятиразового ослаблення може знадобитися, наприклад, шар свинцю завтовшки в декілька сантиметрів. Чим вища густина поглинача, тим коротший пробіг альфа- і бета-частинок і сильніше ослаблення гама-променів.

Кожний радіонуклід характеризується незмінним періодом напіврозпаду, вираженим в одиницях часу, типом та енергією своєї радіації/радіацій. Енергія виражається в електронвольтах (eВ) ■.

■

Носій ізотопів: стабільний ізотоп основного елемента, або наявний, або доданий до радіоактивного препарату в тій самій хімічній формі, що й радіонуклід, який міститься в препараті.

Питома радіоактивність: радіоактивність радіонукліда в зазначеній хімічній формі на одиницю маси основного елемента або основної хімічної сполуки, виражена в Бк/г.

Мольна радіоактивність: радіоактивність радіонукліда в зазначеній хімічній формі на моль основної хімічної сполуки, виражена в Бк/моль.

Концентрація радіоактивності: радіоактивність основного радіонукліда на одиницю об'єму або одиницю маси препарату. Для радіофармацевтичних розчинів це радіоактивність на одиницю об'єму препарату.

Загальна радіоактивність: радіоактивність основного радіонукліда на одиницю упаковки/пакування (флакон, капсула, ампула, генератор тощо).

Термін придатності: час, протягом якого специфікації, наведені в індивідуальній монографії, мають виконуватися. Термін придатності та за потреби час повинні бути чітко вказані на етикетці.

Максимальна рекомендована доза, у мілілітрах (V): дозволений максимальний об'єм дози у мілілітрах радіофармацевтичного препарату. Максимальний об'єм дози в мілілітрах (V) повинен бути вказаний для того, щоб гарантувати, що межі специфікацій, які надаються на основі концентрації, є токсикологічно обґрунтованими.

ВИРОБНИЦТВО

Радіонукліди

Радіофармацевтичний препарат містить свій радіонуклід:

- як елемент в атомній або молекулярній формі, наприклад $[^{133}\text{Xe}]$, $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$;
- як іон, наприклад $[^{131}\text{I}]\text{йодид}$, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{пертехнетат}$;
- включений у молекулу, адсорбований на молекулі або приєднаний до молекул хеліруванням, наприклад $[^{111}\text{In}]\text{оксин}$, або ковалентним зв'язком, наприклад 2- $[^{18}\text{F}]\text{фтор}$ -2- дезокси-D-глюкоза.

Радіонукліди можуть бути отримані переважно такими способами:

- опроміненням нейтронами (опромінювання матеріалів-мішеней в ядерних реакторах);
- опроміненням зарядженими частинками (опромінювання матеріалів-мішеней у прискорювачах, таких як циклотрони);
- виділенням із радіонуклідного генератора.

Окрім бажаної ядерної реакції, як правило, відбуваються і спонтанні перетворення, які можуть збільшувати кількість радіонуклідних домішок.

У виробництві радіонуклідів, особливо короткоживучих, неможливо визначити хімічний стан і хімічну чистоту одержаних радіонуклідів перед подальшою обробкою та виготовленням радіофармацевтичних препаратів. Отже, якість кожної серії матеріалу-мішені має бути досліджена перед її використанням у рутинному процесі виробництва радіонуклідів і виготовленні радіофармацевтичних препаратів.

Для оцінювання ефективності виробництва в показниках якості та кількості отриманих радіонуклідів виробнича технологія повинна чітко описувати та враховувати матеріали-мішені, конструкцію резервуара (камери) для матеріалу-мішені, метод опромінення та виділення бажаного радіонукліда.

Хімічні прекурсори та допоміжні речовини

Хімічні прекурсори та допоміжні речовини, що використовують у виробництві (виготовленні) та приготуванні (preparation and formulation) радіофармацевтичних препаратів, мають задовольняти вимоги загальної монографії «Хімічні прекурсори для радіофармацевтичних препаратів» та загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування», відповідно.

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. Крім того, в таблиці наведені фізичні характеристики основних можливих домішок радіонуклідів, які зазначені в монографіях.

Під «імовірністю переходу» мають на увазі можливість ядерного перетворення з цього енергетичного стану в інший за допомогою переходу. Замість терміну «імовірність» часто використовують термін «відносний вміст».

Термін «імовірність випромінювання» означає ймовірність того, що розпад радіонукліда призведе до збільшення випромінювання частинок або відповідного гама-випромінювання.

Незалежно від того, яке значення мається на увазі, імовірність зазвичай зазначають (заявляють) у відсотках.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

▼ Для ідентифікації препарату використовують придатні аналітичні методики. ▲

Радіонуклід ■ ідентифікують за періодом напіврозпаду, або за типом та енергією радіації/радіацій, або за тим та іншим ▼ (2.2.66) ▲.

Приблизний період напіврозпаду. Період напіврозпаду визначають протягом відносно короткого проміжку часу, що дозволяє ▼ підтвердити ідентичність радіонукліда та дозволити ▲ випуск радіофармацевтичного препарату для застосування.

Розрахований приблизний період напіврозпаду має бути в межах величин, зазначених в індивідуальній монографії, ▼ які дозволяють однозначно ідентифікувати радіонуклід ▲.

Визначення типу та енергії радіації. Тип та енергію джерела випромінювання визначають із використанням спектрометрії. Тип та енергію джерела випромінювання позитронів зазвичай не визначають; ідентифікацію проводять, визначаючи ▼ приблизний ▲ періоду їх напіврозпаду й спектр гама-випромінювання.

ВИПРОБУВАННЯ

Інколи проведення наведених нижче випробувань перед випуском серії до застосування утруднено внаслідок короткого ▼ терміну придатності препарату відносно часу, потрібного на проведення випробувань перед випуском ▲. В індивідуальній монографії зазначають випробування, ▼ завершення яких перед випуском не є обов'язковим ▲. У таких випадках випробування є складовою частиною контролю якості.

▼ **pH.** Значення pH радіофармацевтичних препаратів, що виготовлені різними методами виробництва, можуть відрізнятися, наприклад, через використання різних стабілізаторів. Тому діапазон pH, наведений у монографії, може бути досить широким. Проте очікується, що для препарату конкретного складу pH має бути в більш вузькому діапазоні. Якщо в спеціфікації вимог вказано, що визначення pH має бути проведене з точністю до двох значущих цифр (наприклад 4.5-7.0), а запропонована аналітична методика передбачає використання стрічки для визначення pH з вузьким діапазоном, а результати випробування наводять з точністю до двох значущих цифр. Якщо стрічку для визначення pH з вузьким діапазоном неможливо знайти в зазначеному діапазоні, потенціометричне визначення pH (2.2.3) вважається придатною альтернативою. ▲

▼ **Механічні включення: видимі частинки (2.9.20).** Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування, у разі дослідження за належних умов

видимості, мають бути практично вільні від видимих частинок. ▲

▼ ХІМІЧНА ЧИСТОТА ▲

▼ У монографіях на радіофармацевтичні препарати хімічна чистота контролюється встановленням нерадіоактивних хімічних домішок. ▲

■

▼ **Нерадіоактивні аналоги радіоактивної речовини, супровідні домішки та інші нерадіоактивні речовини.** Визначають можливі нерадіоактивні аналоги радіоактивної речовини, супровідні домішки та інші нерадіоактивні речовини. Якщо доречно, граничний вміст має бути визначений та обґрунтований. Досліджують наявність потенційних домішок і проводять оцінювання ризиків. Виходячи з результатів оцінювання ризиків, граничний вміст та аналітичні методики для відповідних домішок мають бути частиною спеціфікацій препарату. ▲

▼ Рекомендації щодо випробування на видимі частинки наведені в загальній статті 5.17.2. ▲

■

▼ Домішки елементів

Загальна стаття «Домішки елементів» (5.20.) застосовується до фармацевтичних препаратів за виключенням радіофармацевтичних препаратів, препаратів, що не підлягають реєстрації, та іншої продукції, що виключається з області застосування цієї загальної статті.

Для фармацевтичних препаратів, поза межами застосування загальної статті (5.20), відповідальність щодо контролю рівнів вмісту домішок елементів, використовуючи підходи оцінювання ризиків, несуть виробники цієї продукції. Оцінювання ризиків застосовується, наприклад, до іонів металів, які потенційно можуть перешкоджати введенню радіоактивної мітки в радіофармацевтичний препарат, або до домішок елементів, які становлять ризик щодо безпечності. Якщо доречно, визначають та обґрунтовують граничний вміст. Випробування проводять із використанням придатних аналітичних методик, відповідно до рекомендацій, наведених у загальній статті «Визначення домішок елементів» (2.4.20). ▲

Залишкові кількості органічних розчинників. Вміст регламентують відповідно до вимог статті «Залишкові кількості органічних розчинників» (5.4), використовуючи ▼ аналітичні методики ▲, наведені в статті «Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей» (2.4.24), або інші придатні ▼ аналітичні методики ▲.

▼ Фізіологічний розподіл ▲

▼ Випробувань із використанням тварин, де це можливо, потрібно уникати. Якщо випробування з іден-

тифікації або інші випробування не дозволяють повністю визначити та контролювати радіохімічні речовини радіофармацевтичного препарату, може бути потрібне проведення випробування на фізіологічний розподіл. Випробування на фізіологічний розподіл також може слугувати для підтвердження стабільності серії.▲

▼ Стерильність

Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають відповідати вимогам випробування на стерильність. Вони повинні бути виготовлені з дотриманням застережних заходів, 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. Якщо випробування не проводять одразу ж, зразки потрібно зберігати за придатних умов, які попереджають отримання помилково негативних і помилково позитивних результатів. Для препаратів, які були піддані кінцевій стерилізації, може бути застосований метод параметричного випуску (5.1.1). За умов асептичного виробництва випробування на стерильність повинно бути включене як складова частина контролю якості продукції.

Радіонуклідні прекурсори мають відповідати вимогам випробування на стерильність, якщо вони призначені для використання у виробництві радіофармацевтичного препарату для парентерального застосування без подальшої придатної процедури усунення мікробного забруднення.

Коли розмір партії радіофармацевтичного препарату обмежений одним або кількома зразками, відбір проб із серії для випробування на стерильність може не застосовуватись, згідно з рекомендаціями загального методу, як зазначено в статті (2.6.1).

Радіофармацевтичний препарат із радіонуклідом з періодом напіврозпаду менше 5 хв вводять пацієнту в оперативному режимі за умов роботи валідованої системи виробництва.

Для рутинного контролю процесу фільтрації у разі асептичного виробництва стерильних радіофармацевтичних препаратів, якщо це обґрунтовано і дозволено на підставі оцінювання ризиків, випробування на цілісність стерилізувального фільтра перед фільтрацією може не проводитися, а виконується лише випробування на цілісність стерилізувального фільтра після фільтрації.

Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають бути використані протягом

24 год після відкриття / відновлення. Якщо препарат призначений для використання пізніше, ніж через 24 год після відкриття, він повинен містити антимікробні консерванти у своєму складі.▲

▼ Бактеріальні ендотоксини / пірогени

Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають відповідати вимогам випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8).

Елюати генераторів радіонуклідів, радіонуклідні прекурсори (розчини для введення радіоактивної мітки) та комплекти (набори) для радіофармацевтичних препаратів також мають відповідати вимогам випробування на бактеріальні ендотоксини. Межі вмісту бактеріальних ендотоксинів для радіофармацевтичних препаратів, призначених для парентерального застосування без подальшого очищення, повинні враховувати внесок інших джерел в процесі введення радіоактивної мітки.

Випробування на бактеріальні ендотоксини проводять загальним методом, як наведено в статті (2.6.14). 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).

У разі використання радіонуклідів з періодом напіврозпаду менш ніж 90 хвилин, якщо це обґрунтовано і дозволено на основі оцінювання ризиків, препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування.

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).▲

РАДІОНУКЛІДНА ЧИСТОТА

▼ Радіонуклідна чистота радіофармацевтичного препарату — це відношення радіоактивності основного радіонукліда до загальної радіоактивності радіофармацевтичного препарату виражене у відсотках.▲ Радіонуклідні домішки можуть утворюватися в процесі виробництва та розпаду радіонуклідів.▼ Перелік і граничний вміст можливих значущих радіонуклідних домішок наводять в індивідуальних монографіях, а їхні характеристики наведені в статті «Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, зазначених у Фармакопей» (5.7). Якщо немає індивідуальної монографії, рівень радіонуклідних домішок має бути зазначений та обґрунтований.▲

У більшості випадків для визначення радіонуклідної чистоти радіофармацевтичного препарату потрібно знати ідентичність кожного наявного радіонукліда та його радіоактивність.▼ Аналітичним методом.▲,

який найчастіше застосовують для дослідження радіонуклідної чистоти випромінювачів гама- й рентгенівських променів, є гама-спектрометрія. ▽ Використання детекторів на основі натрію йодиду може бути неприйнятним через низьку енергетичну роздільну здатність, тому їх використання повинно бути обґрунтоване. Перевагу потрібно віддавати детекторам на основі високочистого германію. ▲ Альфа- і бета-випромінювальні домішки, які не здатні випромінювати гама- та рентгенівські промені, не можуть бути визначені в такий спосіб. Для альфа- і бета-випромінювальних домішок треба застосовувати інші ▽ аналітичні методи ▲.

В індивідуальних монографіях зазначають потрібну радіонуклідну чистоту і може бути встановлений граничний вміст специфічних радіонуклідних домішок (наприклад, молибден-99 у ▽ технеції-99m ▲). Хоча ці вимоги необхідні, вони самі собою не достатні для гарантії того, що радіонуклідна чистота препарату задовільна для його клінічного застосування. Після відповідного періоду розпаду ▽ виробник (producer) ▲ повинен детально дослідити радіофармацевтичний засіб, особливо препарати радіонуклідів із коротким періодом напіврозпаду, на наявність домішок із великими періодами напіврозпаду. Так можна одержати інформацію про придатність процесів ▽ виробництва / виготовлення ▲ й точність методик випробувань.

▽ Препарат повинен витримувати вимоги щодо радіонуклідної чистоти протягом усього терміну придатності. Якщо препарат виготовляється з розчином для введення радіоактивної мітки, який є предметом монографії Європейської фармакопеї, препарат протягом усього терміну придатності повинен витримувати вимоги випробування щодо радіонуклідної чистоти, наведені у монографії на радіонуклідний прекурсор. ▲

У тих випадках, коли необхідно ідентифікувати та/або диференціювати два або більше позитронвипромінювальних радіонукліди, як, наприклад, ▽ ¹³N-домішки в ¹⁸F-препаратах ▲, ▽ може ▲ бути потрібно поряд із гама-спектрометрією провести визначення приблизних періодів напіврозпаду.

Радіонуклідна чистота радіофармацевтичного препарату з часом змінюється внаслідок відмінності періодів напіврозпаду різних радіонуклідів, які входять до його складу.

РАДІОХІМІЧНА ЧИСТОТА

▽ Радіохімічна чистота радіофармацевтичного препарату — відношення радіоактивності основного радіонукліда, наявного в радіофармацевтичному препараті в зазначеній хімічній формі, до загальної радіоактивності цього радіонукліда в радіофармацевтичному препараті, виражене у відсотках. ▲ Радіохімічні домішки можуть з'являтися в процесі: — виробництва радіонуклідів; — подальших хімічних процедур;

— неповного препаративного розділення; — хімічних змін у процесі ▽ транспортування ▲ і зберігання.

▽ Якщо не зазначено або не обґрунтовано і не дозволено інше, наводять перелік і граничний вміст можливих радіохімічних домішок. ▲

Визначення радіохімічної чистоти вимагає розділення різних хімічних речовин, які містять радіонуклід, і розрахунку відсотка радіоактивності, пов'язаної із заявленою хімічною речовиною. Розділ радіохімічної чистоти індивідуальної монографії може містити вимоги щодо граничного вмісту певних радіохімічних домішок, включно з ізомерами.

Крім того, потрібно вжити відповідних застережних заходів, характерних для радіофармацевтичних препаратів, таких як захист від радіації, вимірювання геометрії, лінійність детектора, застосування носіїв і розведення препарату.

Питома радіоактивність

▽ Якщо зазначено в індивідуальній монографії, питому ▲ радіоактивність зазвичай обчислюють з урахуванням концентрації радіоактивності та концентрації випробовуваних хімічних речовин після підтвердження того, що радіоактивність обумовлена саме цим радіонуклідом (радіонуклідна чистота) і хімічними формами (радіохімічна чистота), які розглядаються.

Питома радіоактивність змінюється в часі.

■

▽ РАДІОАКТИВНІСТЬ ▲

▽ Визначається радіоактивність основного радіонукліда (або, якщо застосовується, основних радіонуклідів) радіофармацевтичного препарату. Якщо не зазначено інше, межі вмісту мають бути визначені та обґрунтовані. ▲

ЗБЕРІГАННЯ

Зберігають препарати в 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 і європейських законодавств.

Для радіофармацевтичних препаратів, призначених для застосування безпосередньо в процесі виготовлення, маркування може бути модифіковане.

Радіоактивність препарату зазначають на певну дату. Якщо період напіврозпаду препарату менше 70 діб, зазначають також час з урахуванням часової зони. Радіоактивність на інший час можна обчислити за рівнянням розпаду або використовуючи дані таблиць.

Крім зазначеного вище, на етикетці первинного контейнера, упаковки/пакування, листку-вкладиші упаковки або в сертифікаті аналізу радіофармацевтичного препарату зазначають:

- шлях введення; ▽
- де це застосовується, максимальну рекомендовану дозу, в мілілітрах;
- де це застосовується, спосіб отримання радіонуклідів;
- де це застосовується, концентрацію етанолу та інших добавок ▲;
- назву та концентрацію будь-якого доданого протимікробного консерванту;
- де це застосовується, особливі умови зберігання, ▽
- час закінчення терміну придатності в чітких значеннях (дата/год/хв) з прив'язкою до конкретного часового поясу. ▲

■