**Радиофармацевтические лекарственные ОФС**

**препараты для позитронно-эмиссионной**

**томографии Вводится впервые**

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) содержат радионуклиды, которые проходят ядерное превращение или радиоактивный распад преимущественно путем эмиссии позитрона. Позитроны аннигилируют при столкновении с электронами, в результате чего образуются два фотона, которые испускаются в почти противоположных направлениях по отношению друг к другу. Каждый фотон обладает энергией 511 кэВ, что означает, что он находится в диапазоне гамма-лучей электромагнитного спектра. Данные радионуклиды используют в целом ряде визуализирующих ПЭТ-исследований в исследовательских, экспериментальных и клинических целях. Радионуклиды, используемые для ПЭТ-исследований, как правило, имеют короткий физический период полураспада. К радиоактивным нуклидам, широко используемым на данный момент, относятся фтор-18, углерод-11, азот-13, кислород-15, медь-62, медь-64, галлий-68, рубидий-82 и др.

Большинство радионуклидов для ПЭТ производят на месте использования с помощью ускорителя частиц (например, циклотрона) или генератора радионуклидов. Циклотрон ускоряет заряженные частицы, такие как протоны или дейтроны до скоростей, достаточных для индукции ядерного превращения ядра-мишени в другой элемент. Короткий период полураспада РФП для ПЭТ накладывает специфические ограничения на их изготовление и проведение испытаний с ними.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Аннигиляция *(Annihilation)* – взаимодействие между частицй и её античастицей, при котопром обе исчезают

**Бета-распад (β-распад)** *(beta-decay)*–ядерный распад, при котором испускается бета-частица или происходит захват орбитального электрона

Верификация (*Verification*) – подтверждение того, что утвержденный метод, процесс или система отвечают установленным критериям приемлемости.

**Контроль качества** (*Quality control*) – система организационных мероприятий, технических средств и технологических процедур для количественного определения, мониторирования и поддержания на оптимальных уровнях рабочих характеристик аппаратуры и режимов исследований, а также проверки качества компонентов, исходных и расходных материалов и РФЛП для ПЭТ при помощи утвержденных процедур, испытаний, аналитических методов и критериев приемлемости.

Несоответствие спецификации (*Out of specification*) – результат испытаний, проводимых в рамках контроля качества, который не отвечает установленным критериям приемлемости.

Паспорт, предоставляемый производителем (*Manufacturer's certification*) – документация, включающая, помимо прочего, протоколы испытаний, сертификаты соответствия или сертификаты качества, предоставляемые производителем, поставщиком или продавцом материала или компонента, в которых описываются критические характеристики качества, позволяющие определить пригодность материала или компонента для использования.

Партия (*Lot*) – определенное количество исходных материалов (например, реактивов, растворителей, газов, колонок очистки и других вспомогательных материалов), обладающих однородными свойствами и качеством (в установленных пределах), которые используются для производства РФЛП для ПЭТ.

**Позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ (двухфотонная эмиссионная томография)** *(positron emission tomography)* – диагностический метод исследования внутренних органов человека основанный на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов при позитронном бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармацевтического лекарственного препарата. В рамках данной фармакопейной статьи, к ПЭТ также относятся и все возможные гибридные методы исследований, основанные на совмещении технологий ПЭТ и других видов диагностических исследований в рамках единой единицы оборудования или технологической цепочки. К таким гибридным технологиям относятся позитронно-эмиссионная томография, объединенная с компьютерной томографией или позитронно-эмиссионная томография, объединенная с магнитно-резонансной томографией.

Препарат для ПЭТ (*PET drug product*) – лекарственный препарат в готовой лекарственной форме, которая содержит радиоактивную субстанцию для ПЭТ – одну или в сочетании с одним или более другими веществами.

Серия (*Batch*) – определенное количество РФЛП для ПЭТ с ожидаемыми однородными свойствами и качеством (в установленных пределах), которое производится за один производственный цикл в соответствии с одним или более производственными заказами.

**Циклотрон *(****cyclotron)*– ускоритель частиц, в котором частицы движутся внутри последовательности полукруглых орбит увеличивающихся радиусов под воздействием магнитного поля и ускоряются в начале каждой такой орбиты поперечным электрическим полем, производимым высокочастотным генератором.

ИСПЫТАНИЯ

**Отбор образцов для контроля качества**

Вся серия РФЛП для ПЭТ может содержатся в одном флаконе. Относительно малый объем серий РФЛП для ПЭТ накладывает определенные ограничения на количество материала, доступного для проведения испытаний контроля качества, тогда как традиционная практика производства предполагает наличие множества флаконов, при этом образцы для испытаний контроля качества отбираются не из всех. При отборе образцов для контроля качества РФЛП для ПЭТ должен отбираться достаточный процент от общего объема препарата, позволяющий с большой долей вероятности утверждать, что проблемы с качеством будут выявлены на этапе испытаний контроля качества.

**Стандартные образцы**

Стандартные образцы необходимы для подтверждения подлинности терапевтического радионуклида и определения примесей в РФЛП для ПЭТ. Допустимо использование как коммерческих стандартных образцов, так и изготовленных на месте проведения испытания. Коммерческие стандартные образцы должны поставляться с документацией поставщика для обеспечения их надлежащего описания. Описание характеристик и квалификация стандартных образцов должны соответствовать этапу разработки РФЛП для ПЭТ.

**Результаты, не соответствующие спецификации**

Если результаты испытания в рамках контроля качества не соответствуют спецификациям, необходимо провести расследование с целью определения источника несоответствия: аналитической ошибки (ложноположительный результат) или ненадлежащего качества препарата. В связи с коротким периодом полураспада радионуклидов в РФЛП для ПЭТ может оказаться невозможным проведение расследований традиционным для испытательных лабораторий образом.

**Аналитические методы контроля РФЛП**

Для испытаний РФЛП для ПЭТ могут использоваться различные аналитические методы и техники хроматографирования. В данном разделе приводятся наиболее распространенные методики. Сходные принципы работы распространяются на иные методики, не включенные в данный раздел.

*Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*

Фактор удерживания *R*f и радиохимическую чистоту РФЛП для ПЭТ на пластинке, пропущенной через элюент, можно определить либо путем подсчета с помощью сканера для тонкослойной радиохроматографии, либо путем разрезания пластинки на части и подсчета вещества на каждой части с помощью детектора радиационного излучения.

*Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография»)*

Основными типами детекторов являются пламенно-ионизационный и детектор по теплопроводности. Кроме того, для ГХ-анализа могут использоваться детекторы радиоактивного излучения. ГХ-анализ, как правило, используют для количественного определения остаточных растворителей в РФЛП для ПЭТ, однако, он также пригоден для определения радиохимической и химической чистоты состава РФЛП для ПЭТ.

*Высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*

Помимо масс-детекторов (рефрактометрического, ультрафиолетового, кондуктометрического), для анализа методом ВЭЖХ также используют детекторы радиоактивного излучения. ВЭЖХ-система, оснащенная масс-детектором и детектором радиоактивного излучения, позволяет одновременно определять радиохимическую и химическую чистоту, время удерживания с последующей идентификацией РФЛП для ПЭТ. Подобная конфигурация системы также позволяет определять удельную активность. Элюирование может осуществляться градиентным или изократическим способом с использованием водных и/или органических буферных растворов.

*Детекторы радиоактивного излучения, используемые в хроматографии*

Детекторы радиоактивного излучения, используемые в ТСХ, ГХ и ВЭЖХ для количественных измерений, должны с определенной частотой проходить калибровку по возможности с использованием соответствующих стандартных образцов радионуклидов. Плановые проверки пригодности системы должны проводиться на системе обнаружения радиоактивного излучения для гарантии ее надлежащего функционирования. В связи с особенностями ТСХ, проверка пригодности сканера для тонкослойной радиохроматографии должна включать такие параметры, как однородность, точность позиционирования, линейность детектора и разрешение. Калибровка детекторов радиоактивного излучения должна проводиться регулярно в соответствии с требованиями.

*Многоканальный анализатор*

Многоканальный анализатор используют для получения спектра гамма-лучей, испускаемых радионуклидом для ПЭТ. Центральным компонентом многоканального анализатора является энергочувствительный детектор. Радионуклиды, присутствующие в образце, могут быть идентифицированы и количественно подсчитаны на основании спектра гамма-лучей образца. Калибровку системы осуществляют с надлежащей частотой, используя, как правило, сертифицированные стандарты. Калибровка может проводиться с использованием одного или нескольких радионуклидов с энергиями и количеством гамма-излучения, охватывающими диапазон типичного анализа.

*Ионизационная камера*

Ионизационная камера, которую часто также называют дозкалибратором, представляет собой прибор для измерения количества радиоактивности в РФЛП для ПЭТ. Центральным компонентом ионизационной камеры является заполненная аргоном камера, внутри которой создается разница потенциалов, благодаря которой возможно обнаружение ионов, образуемых в процессе прохождения гамма-лучей через камеру. Калибровку системы осуществляют с надлежащей частотой, используя, как правило, сертифицированные стандарты. Калибровка может проводиться с использованием одного или нескольких радионуклидов с энергиями и количеством гамма-излучения, охватывающими диапазон типичного анализа.

*Посевы в рамках испытаний на стерильность*

Испытания на стерильность должны выполняться для оценки качества РФЛП для ПЭТ, предназначенных для парентерального применения. Посев на среду, используемую в испытании на стерильность, должен осуществляться способом, не противоречащим требованиям по защите персонала от воздействия радиации, и в то же самое время позволяющим минимизировать риск получения ложноположительных результатов, вызванных контаминацией среды занесенными агентами в процессе выполнения посева. Посев на среду в пробирке с завинчивающейся крышкой должен выполняться в асептической рабочей зоне. Посев на среду в пробирке с крышкой с диафрагмой может осуществляться в защищенной зоне, в которой не установлен фильтр НЕРА.

*Стабильность*

Исследования стабильности РФЛП для ПЭТ необходимо проводить для установления надлежащих условий хранения, а также сроков годности и хранения. При этом необходимо проводить оценку таких показателей качества, как радиохимическая чистота, описание, pH, эффективность стабилизаторов и консервантов, а также химическая чистота. Частота и объем данных исследований должны соответствовать этапу жизненного цикла РФЛП для ПЭТ с учетом срока годности данного препарата. Существенные изменения в производственных процессах требуют повторного проведения исследований стабильности.

Для каждого РФЛП для ПЭТ должны быть утверждены письменные спецификации, касающиеся даты истечения срока годности и условий хранения. Дата истечения срока годности должна устанавливаться на основе результатов испытаний стабильности (и требований к удельной активности, при необходимости). Испытания стабильности РФЛП для ПЭТ должны проводиться с учетом срока годности для готового лекарственного препарата в тот момент, когда она имеет наибольшую объемную активность и уже была помещена в окончательную упаковку (флакон или контейнер). Минимум три серии РФЛП для ПЭТ должны храниться с соблюдением рекомендованных условий и подвергаться испытаниям по истечении периода времени, эквивалентного установленному сроку годности. Кроме того, на момент истечения срока годности РФЛП для ПЭТ должен отвечать критериям приемлемости для радиохимической чистоты, описания (прозрачности и цветности для РФЛП для парентерального применения), рН, эффективности стабилизаторов (при необходимости) и химической чистоты. Используемые аналитические методы должны быть надежными, значимыми и специфическими. Испытания стабильности следует проводить повторно, если обнаруживается изменение объемной активности, содержания стабилизатора (или консерванта), которые потенциально могут повлиять на стабильность, окончательную упаковку (флакон или контейнер) готовой лекарственной формы, условия хранения или дату истечения срока годности. Результаты испытаний стабильности должны быть задокументированы.

**Средства контроля и критерии приемлемости для готовых РФЛП для ПЭТ**

Требования к контролю качества и документации должны устанавливаться для каждой серии РФЛП для ПЭТ. Все испытания контроля качества должны выполняться квалифицированным и обученным персоналом в соответствии с документированными процедурами.

Короткий период полураспада радионуклидов для ПЭТ не позволяет завершить все испытания контроля качества до отправки РФЛП для ПЭТ. Как следствие, существуют два уровня выпуска препаратов: для распространения и для медицинского применения. Эта ситуация считается приемлемой при условии, что испытания контроля качества, требуемые для выпуска РФЛП для ПЭТ для медицинского применения, завершают до начала применения препарата. Средства контроля, используемые при выпуске препаратов для распространения, должны предварительно утверждаться в письменной форме и затем документироваться на постоянной основе.

Для всех аналитических методов должно быть составлено документированное обоснование их использования. Невыполнение некоторых испытаний контроля качества возможно при наличии необходимых данных, полученных в исследованиях технологического процесса или в процессе осуществления производственного контроля.

Характеристики качества необходимо определять и оценивать для каждой радиоактивной субстанции. Данные характеристики должны соответствовать предполагаемому применению РФЛП для ПЭТ, а также учитывать в какой лекарственной форме он выпускается. Поскольку большинство РФЛП для ПЭТ предназначены для внутривенного введения, основное внимание в данном разделе уделено характеристикам качества инъекционных РФЛП для ПЭТ. Для других лекарственных форм могут быть применимы иные характеристики качества. Кроме того, определение и оценка характеристик качества могут варьировать в зависимости от этапа разработки РФЛП для ПЭТ и отличаться от характеристик качества готового препарата.

Для РФЛП для ПЭТ на основе радионуклидов с очень коротким периодом полураспада готовят серию, репрезентативную в отношении дальнейших серий, изготавливаемых в рамках определенного рабочего цикла, и проводят для нее испытания контроля качества. Испытания контроля качества должны проводиться для серии, предназначенной для контроля качества, до выпуска последующих серий, предназначенных для медицинского применения.

**Периодические испытания качества**

Для всех РФЛП для ПЭТ периодически проводят измерение радионуклидной чистоты распавшихся образцов, чтобы оценить присутствие долгоживущих радионуклидов, которые получают в мишенном устройстве ускорительного комплекса. Для РФЛП для ПЭТ, на этикетке которых указаны определенные радионуклиды (например, 94mTc, 124I, 64Cu, 76Br и другие), следует рассмотреть возможность измерения радионуклидной чистоты при помощи гамма-спектрометрии. Периодические испытания качества РФЛП для ПЭТ также включают определение содержания нетоксичных примесей, присутствующих в небольших количествах (например, остаточных растворителей 3 класса токсичности). Периодические испытания следует проводить через заранее установленные промежутки времени, а не на посерийной основе.

**Микробиологические испытания стерильных РФЛП для ПЭТ**

Для РФЛП для ПЭТ для парентерального применения в дополнение к испытаниям, указанным выше, проводят следующие испытания контроля качества.

*Определение целостности мембранного фильтра*. Элементы фильтра, используемые для стерилизации РФЛП для ПЭТ, должны проходить рекомендованные производителем испытания на целостность, например, с использованием метода точки пузырька плоских мембран. Определение целостности фильтра проводят после завершения фильтрации и до выпуска РФП для ПЭТ для медицинского применения. Если период полураспада РФЛП для ПЭТ составляет менее 10 мин, то он может быть выпущен для медицинского применения до получения результатов испытания целостности фильтра. В подобном случае испытание должно быть завершено как можно скорее после выпуска препарата.

*Испытание на бактериальные эндотоксины* *для каждой серии РФЛП для ПЭТ или серии, предназначенной для контроля качества*. Вне зависимости от выбора методики испытание должно проводиться до выпуска серии для медицинского применения. Для РФЛП для ПЭТ на основе очень короткоживущих радионуклидов испытание должно быть завершено для серии, предназначенной для контроля качества, до выпуска последующих серий для медицинского применения. После того как для определенного РФЛП для ПЭТ будет сформирован протокол удовлетворительных результатов испытаний на бактериальные эндотоксины, достаточно проводить испытание один раз в день только для первой серии этого препарата.

*Испытание на стерильность для каждой серии РФЛП для ПЭТ или серии, предназначенной для контроля качества*. Испытание на стерильность включает посев и инкубацию образца в каждой из двух сред: триптонно-соевом бульоне и тиогликолевой среде. Объем посевного материала можно корректировать, чтобы избежать лишних расходов из-за проведения испытания на стерильность (например, в питательную среду объемом 10 мл может вноситься 0,1 мл образца). Инкубацию образца следует начинать не позже чем через 30 ч после завершения мембранной фильтрации. Образцы можно вносить в питательные среды сразу после завершения мембранной фильтрации, или же их можно оставлять в защищенном помещении на не более чем 30 ч перед внесением в питательную среду. Допускается продление 30-часового периода хранения из-за выходных или праздничных дней, но только если можно подтвердить, что продление срока хранения не сможет существенно уменьшить жизнеспособность микроорганизма-индикатора, присутствующего в образце. Образцы должны тестироваться отдельно, запрещается объединение образцов для проведения испытания.

УПАКОВКА И МАРКИРОВКА

Упаковка и маркировка должны производиться в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

ХРАНЕНИЕ

Хранение должно осуществляться в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».