**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов** |  | **ОФС** |
| **Praecursores chimici ad radiopharmaceutica** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья (ОФС) устанавливает единые требования к показателям и методам оценки качества химических предшественников для радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Химические предшественники (ХП) − это нерадиоактивные вещества синтетического или природного происхождения, которые после мечения радионуклидом представляют собой молекулы, которые самостоятельно или в результате последующих химических превращений, обеспечивают доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням.

ХП используют совместно со вспомогательными веществами или самостоятельно.

Контроль качества ХП проводят в соответствии с требованиям фармакопейной статьи (ФС) на соответствующий ХП, либо (в случае ее отсутствия) в соответствии с требованиями ФС на фармацевтическую субстанцию того же наименования после оценки рисков. При отсутствии ФС на ХП или фармацевтическую субстанцию, качество ХП должно соответствовать требованиям настоящей ОФС.

Оценке рисков подлежит:

- качество химического предшественника и доступная информация для оценки качества;

- последующие этапы превращения химического предшественника после введения в его состав радиоактивной метки;

- влияние количества ХП, содержащегося в одной дозе РФЛП, и частоты введения РФЛП на пациента.

Если ХП входит в состав специализированных наборов для синтеза РФЛП (кассета), его контроль качества не проводится, при условии, что требования к транспортированию и хранению не были нарушены.

Если химические предшественники производят или выделяют из биологического материала, то они должны дополнительно соответствовать требованиям ОФС «Биологические лекарственные препараты».

Если химические предшественники представляют собой иммуноглобулины или фрагменты иммуноглобулинов, характеризующиеся строгой антигенной специфичностью и продуцируемые одним клоном клеток, то они должны дополнительно соответствовать требованиям ОФС «Моноклональные антитела для медицинского применения».

Если химические предшественники производят из материалов человеческого или животного происхождения, то они должны дополнительно соответствовать требованиям ОФС «Вирусная безопасность» и ОФС «Вирусная безопасность лекарственных препаратов из плазмы крови человека».

Если химические предшественники получают из тканей и органов животных, восприимчивых к трансмиссивным губчатым энцефалопатиям, за исключением экспериментального заражения, они должны соответствовать требованиям ОФС «Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств».

ПРОИЗВОДСТВО

Требования к производству химических предшественников, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к производству фармацевтических субстанций.

Химические предшественники получают с использованием аттестованного оборудования и валидированного процесса производства, обеспечивающего постоянство регламентированного качества процедурами, прописанными в общей фармакопейной статье, фармакопейной статье или нормативном документе производителя.

ИСПЫТАНИЯ

Контроль качества химических предшественников выполняется с помощью валидированных аналитических методик с использованием квалифицированного оборудования.

**Описание.** Указывают характеристики физического состояния и цвет химического предшественника. В необходимых случаях приводят требования к распределению частиц по размерам, к форме частиц, кристаллов или макромолекул.

**Подлинность.** Для установления подлинности химического предшественника используют физико-химические или химические методы, например: спектрометрия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектрометрия, масс-спектрометрия и хроматографические методы (ВЭЖХ, ТСХ и ГХ), качественная реакция.

**Родственные примеси.** Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в органических ХП, неорганических примесей в неорганических ХП или родственных примесей в ХП биологического происхождения приведены в таблицах 1 и 2 и применяются, если иное не предусмотрено в фармакопейной статье или обосновано в нормативной документации.

Таблица 1. Пределы контроля и идентификации примесей в органических и неорганических ХП:

|  |  |
| --- | --- |
| Контролируемый предел | >0,2 % |
| Предел идентификации | >2,0 % |
| Сумма неспецифицируемых  примесей | не более 3,0 % |

Таблица 2. Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в химических предшественниках биологического происхождения:

|  |  |
| --- | --- |
| Контролируемый предел | >0,1 % |
| Предел идентификации | >0,5 % |
| Предел квалификации | >1,0 % |

Для веществ, оказывающих токсический или нежелательный фармакологический эффект, может приводиться индивидуальный предел содержания примеси.

**Остаточные органические растворители.** Требования для остаточных органических растворителей устанавливают в соответствии с требованиями ОФС. 1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» или другого подходящего метода.

Растворители 1 класса не должны использоваться на заключительном этапе процесса производства химических предшественников. Если использование растворителя 1 класса на более ранней стадии производственного процесса неизбежно, применяются требования, указанные в ОФС. 1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители». Растворители 2 класса нормируются согласно ОФС. 1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители». Исходя из допустимой ежедневной экспозиции, содержание растворителей 3 класса не должно превышать 0,5 %.

Если для растворителя 3 класса предусмотрено нормативное требование, превышающее 0,5 %, необходимо проводить количественное определение растворителя.

**Металлические катализаторы и реагенты.** Определение проводят любым подходящим методом, если при производстве химических предшественников используют специфические металлические катализаторы или металлосодержащие реагенты. Содержание каждого из следующих металлов: Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl − не должно превышать 0,01 %, если не указано иное.

**Микробиологическая чистота.** Определение микробиологической чистоты химических предшественников, за исключением стерильных, проводят в соответствии с ОФС. 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» по следующим показателям:

Общее число аэробных микроорганизмов: критерий приемлемости 103 КОЕ на грамм для сыпучего материала или максимум 102 КОЕ на флакон для химических предшественников в однодозовых или многодозовых упаковках.

Общее число грибов: критерий приемлемости 102 КОЕ на грамм для сыпучего материала или максимум 101 КОЕ на флакон для химических предшественников в однодозовых или многодозовых упаковках.

Для химических предшественников, размер партии которых чрезвычайно мал (менее 1000 мл или 1000 г) допускается отбор проб на микробиологические испытания в размере - не менее 1% от объема партии.

Для химических предшественников, расфасованных в однодозовые или многодозовые упаковки, размер партии которых не превышает 200 единиц - допускается отбор на микробиологические испытания 2 единицы из партии, при размере партии менее 100 единиц - 1 единицу из партии соответственно.

**Стерильность.** Подтверждение стерильности химических предшественников, проводят в соответствии с ОФС. 1.2.4.0003.15 «Стерильность» методом прямого посева или методом мембранной фильтрации. Применяется в случае отсутствия финишной стерилизации РФЛП.

**Бактериальные эндотоксины.** Количественное определение бактериальных эндотоксинов химических предшественников проводят в соответствии с ОФС. 1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины». Если не обосновано и не разрешено иное, содержание бактериальных эндотоксинов не должно превышать 100 ЕЭ на грамм для сыпучего материала или 10 ЕЭ на флакон для химических предшественников в однодозовых и многодозовых упаковках.

**Количественное определение.** Для количественного определения химического предшественника используют подходящие физико-химические и химические методы анализа.

**Упаковка.** Упаковка должна обеспечивать качество химического предшественника в течение установленного срока годности. Допускается добавление вспомогательных веществ, способствующих увеличению срока хранения ХП, а также смягчающих температурный режим хранения.

**Маркировка.** Приводят торговое наименование химического предшественника, информацию о его назначении, наименование производителя, количество, условия хранения, меры предосторожности (при необходимости), дату изготовления, номер серии, срок годности и условия хранения.

**Хранение.** Содержание раздела приводят в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

**Срок годности.** Срок годности ХП приводят в соответствующей ФС или нормативной документации и устанавливают в соответствии с ОФС «Сроки годности лекарственных средств».