**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии** |  | **ОФС.1.11.0002** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает единые требования к показателям и методам оценки качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при экстемпоральном изготовлении, в условиях производственной аптеки с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов, располагающейся непосредственно в медицинской организации, с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности. Также для произведенных РФЛП для ПЭТ при помощи стандартизованного процесса производства, имеющих государственную регистрацию на территории Российской Федерации.

Для РФЛП для ПЭТ на основе радионуклидов с периодом полураспада в несколько секунд или минут, испытания контроля качества проводятся когда готовится серия репрезентативная в отношении дальнейших серий, изготавливаемых в рамках определенного рабочего цикла. Испытания проводятся для серии, предназначенной для контроля качества, до выпуска последующих серий, предусмотренных для медицинского применения, т.е. проводятся испытание один раз в день только для первой серии РФЛП для ПЭТ. Для последующих серий контролируются только параметры процесса и показатели качества, отраженные для этих целей в нормативной документации для каждой серии РФЛП, контролируются в рамках производственного контроля.

В рамках настоящей общей фармакопейной статьи, к РФЛП для ПЭТ также относятся РФЛП, применяемые в любых гибридных методах исследований, основанных на совмещении технологий ПЭТ и других видов диагностических исследований в единой системе оборудования или технологической цепочки. К таким гибридным технологиям относятся позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией или с магнитно-резонансной томографией.

**Общая характеристика**

## Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) содержат радионуклиды, которые претерпевают 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 для ПЭТ-исследований, как правило, имеют короткий физический период полураспада. К радионуклидам, наиболее широко используемым в ПЭТ относятся такие атомы, как 18F, 11C, 13N , 15O , 62Cu, 64Cu, 68Ga, 82Rb и др.

Большинство радионуклидов для ПЭТ производят на месте использования с помощью ускорителя заряженных частиц (например, циклотрона) или генератора радионуклидов. Циклотрон ускоряет заряженные частицы (протоны, дейтоны и др.) до энергий, достаточных для их взаимодействия с ядрами мишени и протекания ядерных реакций, приводящих к образованию элементов с другим зарядом (Z) и/или массой (A).

В случае ПЭТ, короткое время жизни радионуклидов, в составе РФЛП, накладывает специфические ограничения при их получении и проведении испытаний с ними. Все требования и определения, описанные в данной общей фармакопейной статье (Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии) не должны противоречить общей фармакопейной статье ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты». Когда этих различий невозможно избежать, нужно руководствоваться требованиями настоящей статьи.

**Термины и определения**

Аннигиляция – взаимодействие между частицей и её античастицей, при котором обе исчезают.

**Бета-распад (β-распад)** – ядерный распад, при котором испускается бета-частица (электрон (минус) или позитрон (плюс).

**Многодозовая упаковка** – первичная упаковка лекарственного препарата, которая позволяет последовательно отбирать дозы лекарственного препарата из общего количества доз, содержащихся в этой упаковке, не изменяя при этом безопасность, концентрацию, качество и микробиологическую чистоту оставшейся части лекарственного препарата;

**Позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ (двухфотонная эмиссионная томография)** – диагностический метод исследования внутренних органов человека, основанный на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитрона (бета распад (плюс)), входящего в состав радиофармацевтического лекарственного препарата.

**Радиофармацевтический лекарственный препарат**– лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества.

Серия – определенное количество РФЛП для ПЭТ с однородными свойствами и качеством (в установленных пределах), которое производится за один производственный цикл.

**Меры предосторожности**

Ионизирующее излучение (ИИ) является опасным для здоровья человека, поэтому необходимо соблюдать рекомендации по мерам предосторожности и пределам уровней воздействия ИИ, установленным национальным законодательством. Действия, связанные с мерами предосторожности, при производстве РФЛП, описаны в ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Отбор образцов для контроля качества**

Вся серия РФЛП для ПЭТ может содержаться в одном флаконе. Относительно малый объем серий РФЛП для ПЭТ накладывает определенные ограничения на количество материалов доступных для проведения испытаний контроля качества, при этом образцы для испытаний контроля качества отбираются не из всех флаконов. При отборе образцов для контроля качества РФЛП для ПЭТ должен отбираться достаточный объем препарата для проведения всех необходимых испытаний.

**Испытания**

Испытания проводят в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты», используя физико-химические (инструментальные методы: спектрофотометрические, масс-спектрометрические, хроматографические и др.) в том числе: ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях», ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ОФС «Газовая хроматография», ОФС «Тонкослойная хроматография», и др.; допускается применение других фармакопейных методов анализа. Любые используемые методы (методики) контроля качества РФЛП для ПЭТ подлежат валидации.

**Описание**

В соответствии с требованиями ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.*

**Идентификация**

Идентификацию выполняют в соответствии с требованиями ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

Определение подлинности по радионуклиду обычно проводят путём сравнения спектра энергии исследуемого образца спектром для стандартного источника радионуклида или с табличными значениями. 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.

Идентификацию радионуклидов проводят:

- по спектру (гамма-, бета- и рентгеновское излучение);

- по слою половинного ослабления (бета-излучение);

- по периоду полураспада (любое излучение), для РФЛП с коротким сроком годности относительно времени, необходимого для предварительных испытаний до выпуска, точное определение периода полураспада в течение времени, соответствующего утроенному значению предполагаемого периода полураспада, нецелесообразно для целей идентификации радионуклидов. В этом случает допускается представление валидационного исследования для обоснования диапазона значений периода полураспада.

**Осмолярность**

Определение показателя «Осмолярность» следует проводить в соответствии с ОФС «Осмолярность» с учётом требований по радиационной безопасности. Для определения осмоляльности могут быть использованы следующие методы: криоскопический, мембранная и паровая осмометрия. В отдельных случаях возможно приведение данных теоретических значений осмолярности после количественного определения вспомогательных веществ.

**Водородный показатель (pH)**

Испытание выполняют в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Допускается применение индикаторных тест – полосок с шагом шкалы 0,1–0,25 рН.

**Радионуклидная чистота и/или радионуклидные примеси**

Испытание на радионуклидную чистоту выполняют в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

Для всех РФЛП для ПЭТ проводят измерение радионуклидной чистоты распавшихся образцов, чтобы оценить присутствие долгоживущих радионуклидов, которые получают в мишенном устройстве ускорительного комплекса. Определение проводится при смене мишени, после длительной остановки циклотрона, при поступлении новой партии мишенного материала.

**Радиохимическая чистота и/или радиохимические примеси**

Испытание на радиохимическую чистоту и радиохимические примеси выполняют в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты». Испытания в данном разделе должны подтвердить присутствие рассматриваемого радионуклида в предполагаемой химической форме. Определение проводится методами: ВЭЖХ, Высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») с детекторами по радиоактивности, ТСХ, Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография») с детекторами по радиоактивности в каждой серии лекарственного препарата. В случае, если РФЛП содержит аминокислоту или другое соединение, имеющее энантиомеры, определяется энантиомерная чистота (хиральная ВЭЖХ).

**Химические примеси**

Испытание на содержание химических примесей, остаточных количеств реактивов и/или предшественников, а также побочных продуктов выполняют в соответствии с требованиями ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.* В фармакопейной статье должно быть указано какие химические примеси определяют в каждой серии.

**Остаточные органические растворители**

Содержание остаточных растворителей нормируют в соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители». Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография») как правило, используется для количественного определения остаточных растворителей.Для РФЛП с коротким сроком годности по сравнению с временем, необходимым для проведения испытаний до выпуска их в обращение, вводят указание «Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания». Основными типами детекторов являются пламенно-ионизационный и детектор по теплопроводности. Кроме того, для ГХ-анализа могут использоваться детекторы радиоактивного излучения.

**Бактериальные эндотоксины или пирогенность**

Испытание выполняют в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Активность или объемная (удельная, молярная) активность**

Испытание на активность или объемную активность выполняют в соответствии с требованиями ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.*

**Стерильность**

Испытания на стерильность должны выполняться для оценки качества РФЛП для ПЭТ, предназначенных для парентерального применения. Испытание выполняют в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Хранение**

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

**Упаковка**

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Маркировка**

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и ОФС «Маркировка лекарственных средств».

При необходимости дополнительную информацию указывают в фармакопейной статье.

В связи с аспектами, связанными с возможным облучением, общей практикой является подготовка большей части маркировки заблаговременно. Например, ещё до фильтрации радиоактивного продукта на пустой флакон может быть предварительно нанесена этикетка, содержащая часть информации (например, наименование продукта, номер серии, дата), а после завершения испытаний, на наружный защитный контейнер может быть добавлена дополнительная этикетка с требуемой информацией (например, активностью препарата).

**Перевозка**

Перевозка РФЛП выполняется в соответствии с действующими правилами безопасности при транспортировании радиоактивных веществ и ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Срок годности**

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**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.