**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов** |  | **ОФС.1.11.0005** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

*Химические предшественники для РФЛП (ХП для РФЛП)* − 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.

**Общая характеристика**

ХП используют совместно со вспомогательными веществами или самостоятельно.

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 (кассет), его контроль качества не проводится, при условии, что требования к транспортированию и хранению не были нарушены.

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

Если ХП 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 ХП 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 ХП 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».

**Особенности технологии**

Требования к производству ХП, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к производству фармацевтических субстанций.

ХП получают с использованием аттестованного оборудования и валидированного процесса производства, обеспечивающего постоянство регламентированного качества процедурами, прописанными в общей фармакопейной статье или фармакопейной статье.

**Испытания**

Контроль ХП проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи (ФС) на соответствующий ХП, либо (в случае её отсутствия) в соответствии с требованиям настоящей ОФС. Идентификация, испытание на, химическую чистоту и анализы должны проводиться по валидированным, фармакопейным аналитическим методикам, с использованием квалифицированного оборудования.

**Описание.** ХП характеризуют, отмечая внешний вид и основные физические и другие свойства в соответствии с указаниями установленными производителем.

**Идентификация.** Для установления подлинности ХП используют физико-химические или химические методы, например: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»), инфракрасная спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»), масс-спектрометрия (ОФС «Масс-спектрометрия») и хроматографические методы (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ОФС «Тонкослойная хроматография» и ОФС«Газовая хроматография»), капиллярный электрофорез (ОФС «Капиллярный электрофорез), качественные реакции.

**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 ФС.

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 % |
| \* – указаны пределы в % по массе | |

Таблица 2. Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в ХП биологического происхождения\*

|  |  |
| --- | --- |
| Контролируемый предел | 0,1 % |
| Предел идентификации | 0,5 % |
| Предел квалификации | 1,0 % |
| \* – указаны пределы в % по массе | |

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

**Остаточные органические растворители.** Содержание остаточных растворителей нормируют в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители»*.* 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 «Остаточные органические растворители» Растворители 2 класса нормируются согласно ОФС «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.

**Катализаторы и реагенты, содержащие металлы**

Определение примесей каждого из следующих металлов: Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl и др., проводят любым подходящим методом, если при производстве ХП используют специфические катализаторы или реагенты, содержащие металлы. Содержание не должно превышать суммарно 0,01 % по массе, если не указано иное («ОФС «Элементные примеси»).

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

- общее число аэробных микроорганизмов: критерий приемлемости 103 КОЕ на грамм для нерасфасованной массы продукции или максимум 102 КОЕ на флакон (первичную упаковку) для химических предшественников в однодозовых или многодозовых упаковках;

- общее число грибов: критерий приемлемости 102 КОЕ на грамм для нерасфасованной массы продукции или максимум 101 КОЕ на флакон (первичную упаковку) для ХП в однодозовых или многодозовых упаковках.

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

Для ХП, 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 ХП, проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева или методом мембранной фильтрации. Применяется в случае отсутствия финишной стерилизации РФЛП.

**Бактериальные эндотоксины.** Количественное определение бактериальных эндотоксинов ХП проводят в соответствии с ОФС «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 ХП в однодозовых и многодозовых упаковках.

**Количественное определение.** Для количественного ХП используют подходящие физико-химические и химические методы анализа, которые следует применять в сочетании с современными физико-химическими методами анализа.

**Упаковка.**

Упаковка должна обеспечивать качество ХП в течение установленного срока годности. Допускается добавление материалов, способствующих увеличению срока хранения ХП, а также смягчающих температурный режим хранения.

**Маркировка.**

Приводят торговое наименование ХП, 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 нормативной документации и устанавливают в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».