

За матеріалами науково-практичної конференції
«Заклади охорони здоров'я та виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у
процесі медикаментозного забезпечення населення України»

УДК 615.12:615.072

В. В. КАЧАНЮК ¹, здобувач, В. В. ТРОХИМЧУК ², д-р фарм. наук, проф.,
С. Ю. САРИЧЕВ ³, канд. хім. наук

¹ *Українська військово-медична академія, м. Київ*

² *Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
м. Київ*

³ *Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ*

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ¹⁸F, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Ключові слова: Фтордезоксиглюкоза, радіофармацевтичний препарат, технологія,
лабораторний метод аналізу, розчин

V. V. KACHANIUK ¹, V. V. TROKHIMCHUK ², S. Y. SARYCHEV ³

¹ *Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

² *National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv*

³ *Clinical Hospital «Feofania» the State Administration, Kyiv*

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF FLUDEOXYGLUCOSE (¹⁸F) FOR INJECTION, LABORATORY ANALYSIS METHODS

Key words: Fludeoxyglucose, radiopharmaceutical, technology, laboratory analysis method,
solution

Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F (ФДГ), яка має оптимальні характеристики для використання в ядерній медицині, є основним у виборі радіофармацевтичного лікарського препарату (РФП) для діагностики онкологічних захворювань за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). ФДГ має найбільший період напіврозпаду з найменшою енергією випромінювання, що дає змогу одержувати ПЕТ-зображення високої контрастності за низького дозового навантаження на пацієнта. Низька енергія позитронного випромінювання забезпечує високу просторову роздільну здатність ПЕТ-зображень. Проте, період напіврозпаду фтору-18 досить великий, щоб забезпечити можливість транспортування РФП із централізованого місця виробництва в діагностичні центри, які мають ПЕТ-сканери (так звана концепція сателітів ПЕТ), а також розширити часові межі ПЕТ-дослідження і синтезу РФП [1].

Враховуючи, що ФДГ має короткий термін придатності і уповноважена особа, відповідальна за якість лікарського засобу, видає дозвіл на реалізацію до завершення контролю якості готової продукції за показником «Стерильність», важливо максимально забезпечувати всі вимоги фармацевтичної системи якості щоб гарантувати безпеку та ефективність РФП.

Відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» уповноважена особа може видавати дозвіл на випуск (реалізацію) серії ФДГ до завершення всіх хімічних та мікробіологічних випробувань на основі оцінювання протоколів виробництва [2].

Метою дослідження є розроблення технології та методів контролю якості для забезпечення якості на всіх стадіях виробництва радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій.

Об'єкти та методи дослідження

У відділі виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії у складі клінічної лікарні «Феофанія» на основі комплексу досліджень було обґрунтовано технологію виробництва ФДГ та контроль якості на всіх стадіях виробництва.

Об'єкт дослідження – Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, яку застосовують в ядерній медицині для ПЕТ-діагностики онкологічних захворювань.

Використовували біофармацевтичні та фармацевтичні методи дослідження.

Для виконання лабораторного контролю якості зразків лікарського засобу Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, використовували таке устаткування та прилади:

- рідинний хроматограф SCHIMADZU LC-20A (Японія);
- газовий хроматограф AGILENT 7890A (Китай);
- зчитувач для тонкошарової хроматографії BIOSCAN AR-2000 (США);
- гамма-спектрометр Molecular Mol E/004/01/01 (Німеччина);
- доз-калібратор BIODIX ATOMLAB 500 (США);
- рН-метр METTLER TOLEDO S20 KS (Швейцарія);
- прилад для автоматичного визначення бактеріальних ендотоксинів турбідиметричними методами LAL 5000 (США);
- термостат Binder BD 53 (Німеччина);
- сухожаровий повітряний стерилізатор NUVE FN 032 (Туреччина).

Результати досліджень та обговорення

Здійснено дослідження з розроблення технології виробництва та методів контролю якості радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій.

Технологія одержання ФДГ складається з послідовних стадій: напрацювання радіоактивного фтору, хімічного синтезу, розведення напівпродукту, стерилізуючої фільтрації, фасування у флакони, пакування та маркування.

Стадія 1. Напрацювання радіоактивного фтору. Фтор-18 отримують у циклотроні по ядерній реакції $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ у процесі опромінення протонами води, збагаченої киснем-18. Радіоактивний фтор передають у модулі синтезу Explora FDG4 (Siemens, США).

Стадія 2. Хімічний синтез. Хімічний синтез із вихідної сировини Фтор-18, одержаної в циклотроні, включає стадії отримання напівпродукту ФДГ, а саме:

- цикл автоматичного очищення модуля;
- отримання фторуєчого агента – комплексу $^{18}\text{F}^-/\text{K}^+/\text{K}_2.2.2$;
- реакція нуклеофільного фторирування;
- гідроліз;
- очищення напівпродукту, яке здійснюється в автоматичному режимі машини синтезу Explora FDG₄ у зоні класу чистоти С за попередньо встановленою програмою, параметри фіксуються автоматично.

Хімічний синтез відбувається в модулі синтезу Explora FDG4 класу чистоти С.

Стадія 3. Розведення напівпродукту, стерилізуюча фільтрація, фасування у флакони. Згідно з виробничою рецептурою до напівпродукту ФДГ додають ізотонічний розчин, стерилізацію здійснюють за допомогою фільтра 0,22 мкм (Merck Millipore). Фасування ФДГ у підготовлені флакони здійснюють у диспенсері DSP-304 (Siemens, США) у зоні класу чистоти А.

Стадія 4. Пакування та маркування. Кожний наповнений та закупорений флакон (ABX, УСП-1) готової продукції автоматично передається зі зони розливу диспенсера DSP-304 у спеціальну шахту з попередньо розміщеним у ній свинцевим контей-

нером. На свинцевий контейнер прикріплюють етикетку, на якій зазначають: назву підприємства-виробника, назву препарату, номер серії, стерильно, внутрішньовенно, термін придатності, умови зберігання, знак «радіаційна небезпека».

Готова продукція залишається у шахті до отримання необхідних результатів контролю якості готової продукції.

На основі монографій Державної фармакопеї України (ДФУ, друге видання, 2015), «Радіофармацевтичні лікарські засоби» розроблено та відпрацьовано специфікацію СПЦ-ГП-03-011.

Контроль якості виконували за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «рН розчину», «Радіохімічна чистота», «Радіонуклідна чистота», «Загальна радіоактивність», «Бактеріальні ендотоксини», «Стерильність», «Маркування».

Згідно з описом технологічного процесу виробництва ФДГ складено технологічну схему (рисунок), на якій зазначено критичні контрольні точки.

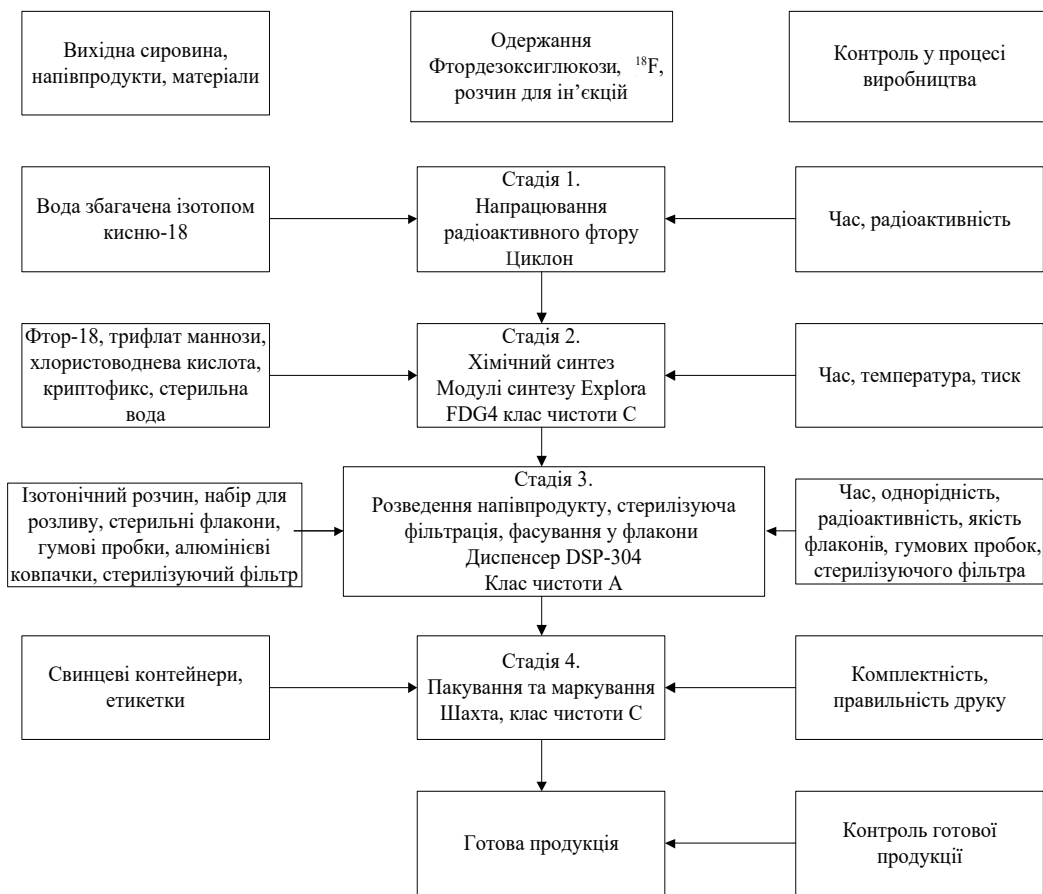


Рис. Схема технологічного процесу виробництва Фтордезоксиглюкози ¹⁸F, розчин для ін'єкцій

Під час виконання лабораторного контролю якості Фтордезоксиглюкози ¹⁸F, розчин для ін'єкцій, інженер-радіохімік має дотримуватися правил радіаційної безпеки і виконувати підготовку зразків до випробовування з використанням індивідуального накопичувального і прямопоказуючого дозиметрів у спеціальній витяжній шафі з свинцевим захистом відповідно до Норм радіаційної безпеки НРБУ-97, Основних санітарних правил забезпечення радіаційної безпеки України ОСПУ-2005 [3, 4].

Тест за показником «Опис» здійснювали візуально.

Нормування: розчин має бути прозорим, безбарвним або злегка жовтуватим.

Тест за показником «Ідентифікація А» виконували під час визначення показника «Радіонуклідна чистота».

Тест за показником «Ідентифікація Б» визначали за допомогою доз калібратора BIODEX ATOMLAB 500 шляхом трьох вимірювань активності зразка, приблизний період напіврозпаду в тих самих геометричних умовах був протягом відповідного часового періоду (близько 30 хв). Період напіврозпаду фтордезоксиглюкози становить від 105 до 115 хв.

Тест за показником «Ідентифікація С» виконували на рідинному хроматографі SCHIMADZU LC-20A під час випробовування «Радіохімічна чистота».

Час утримання основного піка на радіохроматограмі випробуваного розчину співпав із часом утримання основного піка стандартного розчину (а).

Тест за показником «рН» виконували на рН-метрі METTLER TOLEDO S20 KS. Випробування здійснювали відповідно до (ДФУ 2.2.3) [5].

Нормування: рН 4,5–8,5.

Тест за показником «Радіохімічна чистота» містив метод хроматографії на папері (ДФУ, 2.2.26) [5], тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27) [5], газової хроматографії (ДФУ, 2.2.28) [5] та рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) [5].

Нормування: має відповідати вимогам ДФУ, загальний розділ 5.4 [5].

Тест «Радіонуклідна чистота» робили шляхом визначення радіоактивності основного радіонукліда до загальної радіоактивності радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій.

Нормування: має відповідати вимогам ДФУ, загальний розділ 5.4 [5].

Тест на «Стерильність» виконували в мікробіологічній лабораторії відповідно до методики (ДФУ, 2.6.1) [5]. Під час випробування на стерильність використовували рідке тіогліколеве та соєво-казеїнове середовища. Посіви інкубували 14 діб.

Нормування: лікарський засіб витримує випробування на стерильність, якщо під час візуального обліку не виявляється ріст мікроорганізмів.

Діагностичний препарат застосовують до завершення випробування.

Тест «Загальна радіоактивність» визначали за допомогою доз-калібратора BIODEX ATOMLAB 500 шляхом визначення радіоактивності радіонукліда на одиницю упаковки (флакон).

Тест на «Бактеріальні ендотоксини» (ДФУ, 2.6.14) [5] виконували за допомогою приладу для автоматичного визначення бактеріальних ендотоксинів турбідиметричними методами LAL 5000.

Нормування: Має відповідати вимогам (ДФУ, 2.6.14) [5], не більше 175/V МЕ/мл, де V – максимальна рекомендована доза, в мілілітрах.

Тест «Маркування» здійснювали візуально.

Нормування: за допомогою лазерного маркувальника Linx SL1 на флакон нанесено таку інформацію: назва радіофармацевтичного препарату, номер серії, знак «радіаційна безпека».

На етикетці транспортного пакувального комплексу зі знаком радіаційної небезпеки зазначили назву підприємства-виробника, назву препарату, активність, дату та час виготовлення, внутрішньовенно, стерильно, номер серії, термін придатності, умови зберігання, тип та номер контейнера.

Радіофармацевтичний препарат Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, має зберігатись у флаконах, за температури не вище +25 °С відповідно до національних і міжнародних правил зберігання радіоактивних речовин, вміщених у спеціальний радіозахисний свинцевий контейнер.

Термін придатності – 12 год.

**Результати перевірки на стабільність радіофармацевтичного препарату
Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій**

Показники якості	Вимоги специфікації	EOS	EOS + 4 год	EOS + 8 год	EOS + 12 год
Опис	Прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація	А. Запис спектра гамма-випромінювання за допомогою відповідного інструменту. Тільки гамма-фотони мають енергію 0,511 МеВ, і залежно від геометрії випромінювань, може спостерігатися сумарний пік 1,022 МеВ.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	В. Це відповідає тесту на радіонуклідну чистоту (див. тести)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	С. Аналіз хроматограми, отриманої в тесті (а) для радіохімічної чистоти. Основний пік у радіохроматограмі, отриманий за допомогою аналізу розчину має приблизно той самий час утримання, що і основний час піка в хроматограмі розчину порівняння (б)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	4,5 – 8,5	5,8	5,8	5,8	5,8
Бактеріальні ендотоксини	Не більше 175/V МЕ/мл, V є максимально рекомендована доза в мл	Відповідає	–	–	–
Радіохімічна чистота	А. 2-Хлордезоксиглюкози – не більше 1 мг на загальний об'єм серії. В. Криптофіксу (амінополіефіру) – не більше 50 мкг/мл.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Загальна радіоактивність	Від 5 до 30 ГБк на серію лікарського засобу	25 ГБк	5,43 ГБк	1,18 ГБк	0,57 ГБк

Результати досліджень стабільності лікарського засобу Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, які подано в таблиці, результати контролю якості свідчать, що лікарський засіб був стабільним і протягом 12 год є придатним для застосування.

Висновки

1. Вперше на підставі фармацевтичних досліджень було запропоновано раціональну технологію одержання діагностичного радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, для застосування у ПЕТ-діагностиці онкологічних хворих.

2. Розроблено методи контролю лікарського препарату Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій, відповідно до монографій Державної фармакопеї України.

3. На підставі результатів аналізу згідно з розробленими методами контролю встановлено специфікаційні показники та термін придатності радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій.

Список використаної літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05. 10. 2010 р. № 836 «Методичні рекомендації до діагностичного матеріалу Фтордезоксиглюкоза [^{18}F] (FLUDEOXYGLUCOSE [^{18}F]))».

2. *Ляпунов М., Безугла О., Тахтаулова Н. та ін.* Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», 188 с.

3. Монографії ДФУ, друге видання, 2015 р. «Радіофармацевтичні лікарські засоби». – С. 1047–1053.

4. *Ліхтарьов І. А., Лось І. П., Берковський В. Б.* Норми радіаційної безпеки НРБУ-97.

5. Наказ МОЗ України від 02. 02. 2005 р. № 54, зареєстрований в Мінюсті України 20. 05. 2005р. «Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України ОСПУ-2005».

Надійшла до редакції 01 лютого 2017 року.

В. В. Качанюк ¹, В. В. Трохимчук ², С. Ю. Саричев ³

¹ *Українська військово-медична академія, г. Київ*

² *Національна медична академія післядипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Київ*

³ *Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Київ*

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ^{18}F , РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Ключевые слова: Фтордезоксиглюкоза, радиофармацевтический препарат, технология, лабораторный метод анализа, раствор

АННОТАЦИЯ

Фтордезоксиглюкоза ^{18}F имеет оптимальные характеристики для использования в ядерной медицине и является приоритетом в выборе среди радиофармацевти-

ческих лекарственных препаратов для диагностики онкологических заболеваний с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Фтордезоксиглюкоза ^{18}F имеет самый большой период полураспада с наименьшей энергией излучения, что позволяет получать ПЭТ-изображения высокой контрастности при низкой дозовой нагрузке на пациента. Низкая энергия позитронного излучения обеспечивает высокое пространственное разрешение ПЭТ-изображений. Однако, период полураспада фтора-18 достаточно большой, чтобы обеспечить возможность транспортировки радиофармацевтического лекарственного препарата от централизованного места производства в диагностические центры, имеющие ПЭТ-сканеры (так называемая концепция спутников ПЭТ), а также расширить временные границы ПЭТ-исследования и синтеза радиофармацевтического лекарственного препарата.

Целью исследования является разработка технологии и методов контроля качества для обеспечения качества на всех стадиях производства радиофармацевтических препаратов Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , раствор для инъекций.

В отделе производства радиофармпрепаратов Всеукраинского центра радиохирургии в составе Клинической больницы «Феофания» на основе комплекса исследований была обоснована технология производства Фтордезоксиглюкозы ^{18}F и контроль качества на всех стадиях производства. Объект исследования – Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , раствор для инъекций, которая применяется в ядерной медицине для ПЭТ-диагностики онкологических заболеваний. Использовали биофармацевтические и фармацевтические методы исследования.

Впервые на основании фармацевтических исследований предложена рациональная технология получения диагностического радиофармацевтического препарата Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , раствор для инъекций, для применения в ПЭТ-диагностике онкологических больных. Разработаны методы контроля лекарственного средства Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , раствор для инъекций, в соответствии с монографиями Государственной фармакопеи Украины. На основании результатов анализа согласно разработанным методам контроля установлены показатели спецификации и срок годности радиофармацевтического препарата Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , раствор для инъекций.

V. V. Kachaniuk ¹, V. V. Trokhymchuk ², S. Y. Sarychev ³

¹ *Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

² *National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv*

³ *Clinical Hospital «Feofania» the State Administration, Kyiv*

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF FLUDEOXYGLUCOSE (^{18}F) FOR INJECTION, LABORATORY ANALYSIS METHODS

Key words: Fludeoxyglucose, radiopharmaceutical, technology, laboratory analysis method, solution

A B S T R A C T

^{18}F -Fluorodeoxyglucose has optimal characteristics for use in nuclear medicine and is a priority among radiopharmaceuticals for the diagnosis of cancer by positron emission tomography (PET). ^{18}F -Fluorodeoxyglucose has the longest half-life with the lowest energy of radiation, it allows to obtain PET images of high contrast at low dose loading on the patient. Low energy positron radiation provides high spatial resolution of PET

images. However, the half-life of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose is large enough to allow the transportation of radiopharmaceuticals from the centralized production site to diagnostic centers with PET scanners (the so-called PET satellite concept), and to extend the time limits of PET research and synthesis of radiopharmaceuticals [1].

The study is the development of technology and quality control methods to ensure quality at all stages of the production of radiopharmaceuticals ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, injection.

There was justified ^{18}F -Fluorodeoxyglucose production technology and quality control at all stages of production, based on complex research in the department producing radiopharmaceuticals Ukrainian Center of radiosurgery consisting Clinical Hospital «Feofaniya».

Object of study – ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, injection, injection is used in nuclear medicine for PET diagnosis of cancer.

We used the biopharmaceutical and pharmaceutical methods.

For the first time based pharmaceutical research was the rational technology of diagnostic radiopharmaceuticals ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, injection for use in PET diagnosis of cancer patients. Methods of controlling drug ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, injection according monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine. On the basis of the analysis developed by established methods of control performance specifications and shelf life of radiopharmaceuticals ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, injection.

Електронна адреса для листування з авторами: kashanjuk@ukr.net