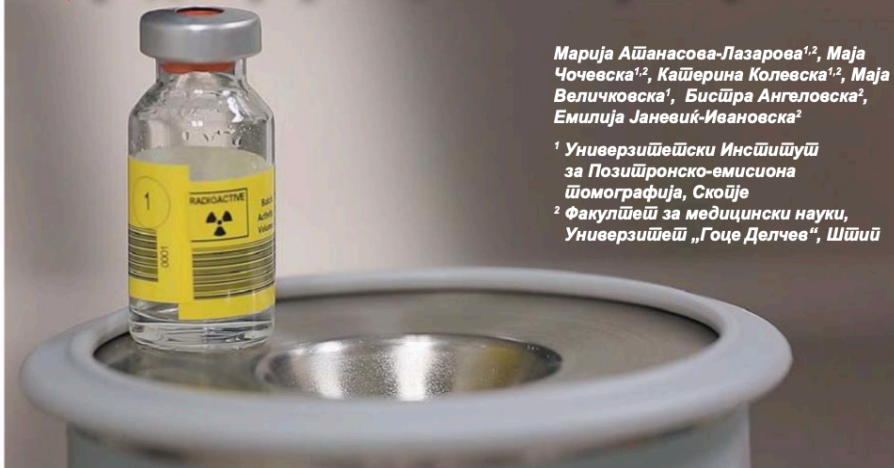


Дизајн на студија на стабилност на радиофармацевтски препарати



Марија Аџанасова-Лазарева^{1,2}, Маја Чочевска^{1,2}, Каџерина Колевска^{1,2}, Маја Величовска¹, Бисџра Ангеловска², Емилија Јаневиќ-Ивановска²

¹ Универзитетски Институт за Позитронско-емисиона Шомографија, Скопје

² Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

Стабилноста на лек е дефинирана како способност на лекот да остане во критериумите на прифатливост за идентификација, чистота, квалитет дефинирани во спецификација во дефиниран временски период.

Најшироко прифатени водичи за стабилност се водичите издадени од Интернационалната конференција за хармонизација (ICH), кои се однесуваат на дизајнирање на студии на стабилност на нови лековити супстанции и фармацевтски препарати и начинот на евалуација на податоците добиени од студиите на стабилност.

За дизајнирање на студија на стабилност за радиофармацевтски препарати (РФП) овие водичи не можат да бидат следени во целост, бидејќи има одредени ограничувања. Фреквенцијата

на тестирање за време на изведување на студија на стабилност не може да биде применета кај РФП поради краткиот рок на употреба, односно краткиот полуживот на радиоизотопот.

Целта на изведувањето на студиите на стабилност е:

- да се обезбедат податоци за стабилност на препаратот (базирано на најмалку три производствени серии) врз основа на резултатите од физичките, хемиските, биолошките и микробиолошките тестови;
- да се дефинира рок на употреба и начин на чување што ќе може да се применат на сите наредни серии произведени и пакувани под истите услови.

Табела бр. 1 Водичи за дизајнирање на студии на стабилност според Интернационалната конференција за хармонизација

Q1A	Тестирање на стабилност на нови лековити супстанции и лекови
Q1B	Тестирање на стабилност: Фотостабилност на нови лековити супстанции и лекови
Q1C	Тестирање на стабилност за нови дозирани форми
Q1D	Дизајни за испитување на стабилност на нови лековити супстанции и лекови
Q1E	Евалуација на резултати од стабилност

1. Дизајн на студија за стабилност

За да се дизајнира една студија на стабилност за одреден радиофармацевтски препарат потребно е најпрвин да се дефинира временскиот период во кој ќе се испитува стабилноста на РФП, а кој пред сè се дефинира во зависност од полуживотот на радиоизотопот. Потоа се дефинира кои тестови треба да се вклучат во студијата за стабилност (физички, хемиски, биолошки и микробиолошки тестови) што пак зависи од природата на РФП (неговата структура и својствата на молекулата која е поврзана со радиоизотопот).

Дизајнот на студиите на стабилност зависи и од самиот процес на добивање/производство на РФП. Ако РФП се произведува преку процес на синтеза тогаш студиите на стабилност се изведуваат на готовиот производ – РФП. Доколку пак РФП се добива со обележување на „ладен кит“ со радиоизотоп, тогаш потребно е да бидат изведени студии на стабилност и на ладниот кит (фармацевтска формулација која не содржи радиоактивна компонента) и на готовиот производ добиен по обележување на китот, односно РФП.

Подолу, преку примери на конкретни препарати, прикажани се двата типа на дизајн на студии на стабилност – студии на стабилност на РФП добиен со синтеза ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) и на РФП добиен преку обележување на „ладен кит“.

Генерално, клучни чекори во дизајнот на студијата на стабилност на РФП се: избор на серии, услови на чување, фреквенција на земање на примероци, тестови и спецификации.

a. Избор на серии

За студија на стабилност треба да бидат обезбедени резултати од најмалку три серии во случај на поднесување документација за стабилност по првпат. Сите три серии треба да бидат произведени последователно, со ист производствен процес. Производот треба да биде дозиран и чуван во пакувања од ист тип и иста големина.

b. Услови на чување

Во однос на складирањето/чувањето на РФП и ориентацијата на шишенцата за време на дозирањето, како и чувањето за време на спроведувањето на студијата на стабилност, важно е примероците да бидат поставени во најлоша возможна ориентација. Со оглед на тоа дека РФП се течности, треба да се чуваат во превртена (хоризонтална положба) и во исправена (вертикална) положба на шишенцето. Тоа се изведува со цел формулацијата да биде во контакт со сите површини на пакувањето.

c. Фреквенција на земање на примероци

Изборот на временските точки во кои се изведуваат тестирањата на стабилноста зависи од тоа дали РФП е регистриран (одобрен). За веќе одобрените производи може да се користат само две точки:

- почетно време на тестирање, односно веднаш по завршувањето на синтеза/производство (EOS) или t_0 ;
- време на завршувањето на рокот на траење или t_{expiry}

За останатите радиофармацевтски препарати потребни се и дополнителни точки за тестирање и тоа на секои два часа, после шест часа (t_6), после 12 часа (t_{12}), но сепак тоа зависи од природата на радиоизотопот, односно од времето на полуживот.

d. Тестови и спецификации

Испитувањата во рамките на студиите за стабилност вклучуваат:

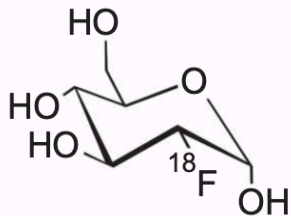
- физички тестови - изглед, опис;
- хемиски тестови - pH, идентификација, чистота (хемиска, радиохемиска, радионуклидна);
- микробиолошки тестови (бактериски ендотоксини и стерилност).

Тестот за радионуклидна чистота е специфичен тест за РФП, преку кој се определува дали постојат други радионуклиди како онечистувања. Друг специфичен тест е испитувањето на радио-хемиската чистота со кој се одредува онечистувања кои може да потекнуваат од деградација или од самиот процес на производство. Така на пример, во случај на радиолитиза се генерираат слободни радикали кои се еден од главните фактори за деградација на РФП со оштетување на хемиските врски помеѓу радиоизотопот и молекулата (лигандот, хелаторот).

Сите испитани параметри од тестовите треба да бидат во дозволените критериуми на прифатливост кои се дефинирани во спецификацијата на РФП.



2. Студија на стабилност на [¹⁸F]FDG



Денес во светот најкористениот РФП е ¹⁸Флуоро-2-деокси-глюкоза - [¹⁸F]FDG. Тој е водечки РФП поради неговиот широк спектар на апликации во позитронско емисиона томографија (PET). Синтезата на [¹⁸F]FDG се базира на нуклеофилна супституција на трифлуорометансулфонатна или трифлат групата од прекурсорот 1,3,4,6 тетра-О-ацетил-2-О-трифлуорометансулфонил-β-D-манопираноза (маноза трифлат) со радиоизотопот ¹⁸F.

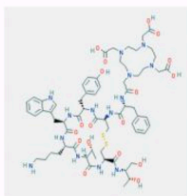
При дизајнирање на студија на стабилност на [¹⁸F]FDG се испитуваат параметрите, дефинирани во монографија на [¹⁸F]FDG според Европската фармакопеја, во тек на 10 часа. Примероците се анализираат на секои два часа односно на 0, 2, 4, 6, 8, 10 часа после синтезата на [¹⁸F]FDG. Сите параметри се испитуваат во почетното и крајното време односно во t₀ и во t₁₀, а во останатите временски интервали се испитуваат само радионуклидна идентификација, полуживот, радиохемика идентификација и чистота. Во табела бр. 2 се прикажани резултати од спроведена студија на стабилност на [¹⁸F]FDG, изведени на собна температура.

Примероците на [¹⁸F]FDG, кои се анализирани во оваа студија на стабилност, според монографијата објавена во Европската фармакопеја, одговараат на сите параметри дефинирани во спецификацијата после 10 часа од крај на синтезата.

Според изведената студија на стабилност може да се заклучи дека РФП - [¹⁸F]FDG е стабилен до 10 часа ако се чува на собна температура.

3. Студија на стабилност на [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC (ладен кит - SomaKit TOC и РФП)

SomaKit TOC е препарат составен од едотреотид (edotreotide), аналог на соматостатин. Овој медицински производ претставува кит за радиофармацевтска подготовка, односно радиообележување со раствор на галиум (⁶⁸Ga) хлорид добиен од германиум (⁶⁸Ge) / галиум (⁶⁸Ga) генератор. Добиениот РФП – [⁶⁸Ga]Ga-Edotreotide или познат уште и како [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC со полуживот од 68 минути, е наменет за дијагностичка обработка на гастроентеропанкреатични невроендокрини тумори со позитронско емисиона томографија.



3.1 Сџуди на стабилност на китот

SomaKit TOC е стерилан кит за радиофармацевтска подготовка кој содржи 2 шишенца:

- Шишенце 1 - Едотреотид, 40 μg, прашок за раствор за инјектирање, наменет за реконституција со раствор на галиум-68 хлорид (⁶⁸GaCl) во HCl (елуиран од генератор ⁶⁸Ge / ⁶⁸Ga);
- Експициенси: 1,10-фенантролин, гентизинска киселина, манитол (E421);
- Шишенце 2 – Реакционен пуфер, наменет да се додаде во реконституираното шишенце со едотреотид;
- Експициенси: мравја киселина, натриум хидроксид (E524), вода за инјекции.

Во случај на шишенце 1, обезбедени се податоци за стабилност на три комерцијални серии чувани под долгорочни услови до 12 месеци на 5°C и до 6 месеци под услови на забрзано стареење на 25°C/60% RH во согласност со насоките на ICH. Сериите на медицинскиот производ се идентични со оние серии наменети за пазарот и се пакувани во примарното пакување предложено за пазарот.

Примероците се испитани на: изглед на лиофилизираниот колач, интегритет на затворање на контејнерот, изглед на реконституираниот раствор, време на реконституција, субвидливи честички, резидуална влага, содржина на едотреотид, содржина на гентизинска киселина, содржина на 1,10 фенантролин, сродни супстанции, стерилност, бактериски ендотоксини, радиофармацевтска чистота: % на слободен ⁶⁸Ga, ⁶⁸Ga-едотреотид и ⁶⁸Ga-колоидни видови.

Во текот на студиите за долгорочна стабилност, физичките карактеристики на производот го имаат задржано нивниот квалитет во текот на периодот на тестирање без да биде забележано

расипување, во услови кога готовиот производ бил чуван на 5±3°C.

За време на студиите за забрзана стабилност, сите тестирани параметри се во рамките на критериумите за прифатливост на спецификацијата на рокот на траење, со добри физички карактеристики на готовиот производ во текот на испитуваниот период за првите две серии после 6 месеци на чување. Покрај тоа, една серија е изложена на светлина, како што е дефинирано во ICH Упатство за тестирање на фотостабилност на нови лековити супстанции и готови производи. Врз основа на резултатите од студијата, готовиот производ треба да се чува во оригиналното пакување со цел да биде заштитен од светлина.

За шишенце 2, податоците за стабилност се обезбедени од три комерцијални серии чувани под долгорочни услови до 18 месеци на 5°C и до 6 месеци под услови на забрзано стареење на 25°C/60% RH, согласно ICH насоките. Сериите на медицинскиот производ се идентични со оние што се предложени за пазарот и се спакувани во примарното пакување предложено за пазарот. Примероците се тестирани за изглед, субвидливи честички, pH, квантификација на мравја киселина и стерилност.

Во текот на студиите за долгорочна стабилност, физичко-хемиските параметри за сите серии од шишенце 2 пуферот за реакција се во рамките на спецификацијата на рокот на траење во сите точки на испитувањето. Шишенце 2, исто така, има покажано добра стабилност кога се чува во услови на забрзано стареење. Не е забележано влошување на физичко-хемиските карактеристики или резултати надвор од спецификациите.

Покрај тоа, една серија е изложена на светлина, како што е дефинирано во ICH Упатството

Параметри	Резултати					
	t ₀	t ₂	t ₄	t ₆	t ₈	t ₁₀
Полуживот (минути)	109.5	109.7	108.8	109.8	109.3	108.7
Радионуклидна идентификација (keV)	511+1	513+1	511+1	512+1	510+1	511+1
Радиохемика идентификација (Rf)	0.5	0.5	0.49	0.5	0.49	0.48
Радиохемика чистота (%)	97	98	96	98	97	98
pH	5.5+0.5	/	/	/	/	5.5+0.5
Хемиска чистота (mg/3ml)	Криптофикс: <2.2					Криптофикс: <2.2
	Етанол 0,014 Ацетонитрил: 0,0019	/	/	/	/	Етанол 0,012 Ацетонитрил: 0,0017
Бактериски ендотоксини EU/V(ml)	<1	/	/	/	/	<1
Стерилност	Стерилан	/	/	/	/	Стерилан



за тестирање на фотостабилност на нови активни супстанции и готови производи. Не се забележани промени, така што е констатирано дека шишенце 2 со реакциониот пуфер е фотостабилно.

3.2 Студији на стабилност на РФП

Студија за стабилност е спроведена и на реконституираниот радиообележан готов производ [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC, т.н. студија за стабилност во употреба (in-use stability) Студијата е изведена на две серии од шишенце 1 и на две серии од шишенце 2. [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC е подготвен согласно процедурата што се користи во болницата од страна на крајниот корисник на начин како што е опишано во Збирниот извештај за особините на лекот (Summary of Product Characteristics - SmPC).

Студијата за стабилност во употреба покажува дека реконституираниот радиообележан готов производ за визуализација е стабилен во предложениот рок на употреба од 4 часа кога се чува на собна температура.

Имајќи предвид дека и шишенце 1 и шишенце 2 ќе бидат чувани во исто секундарно пакување, а профилот за стабилност на шишето 1 е порестриктивен, рокот на траење и условите за чување на шишенце 2 се приспособени на оние на шишенце 1.

Врз основа на достапни податоци за стабилност на китот, проценето е дека предложениот рок на траење од 12 месеци кога производот се чува во фрижидер (2-8°C) и во оригиналното пакување за да биде заштитен од светлина, како што е наведено во SmPC, е прифатлив. Согласно резултатите од студијата за стабилност во употреба, по радиообележувањето, производот треба да се искористи во рок од 4 часа, кога се чува под 25°C.

Користена литература:

1. ICH Topic Q1A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products;
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing: Photostability testing of New Drug Substance and Products Q1B;
3. Ferreira SZ et al., „Stability study of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-dglucose(18FDG) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays“, International Nuclear Atlantic Conference - INAC. Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 2009;
4. Kozirowski J., „A simple method for the quality control of [¹⁸F]FDG. Applied Radiation and Isotopes“, 2010;
5. Fludeoxyglucose 18F injection. The United States Pharmacopoeia, 35th ed, and The National Formulary, 30th ed. United States Pharmacopoeia Convention Inc. pg.3232-3234, 2012;
6. Monographs: Radiopharmaceutical preparation, Fludeoxyglucose [¹⁸F] injection. British Pharmacopoeia. London: British Pharmacopoeia Commission.,2000;
7. Fludeoxyglucose [18F] injection. European Pharmacopoeia. 7 edition. Strasbourg, France: Uropean Directorate for the Quality of the Medicines., pg.969-971, 2012;
8. Guidance FDA Oversight of PET Drug Products - Questions and Answers, 2012 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
9. D. Bingham, „Stability Studies to Support PET Drug Applications“, 2017
10. Assessment report „SomaKit TOC-International non-proprietary name: edotreotide“ EMA/734748, Committee for Medicinal Products for Human Use., 2016
11. Summary of Product Characteristics SomaKit TOC, INN-edotreotide WC500221851