

Tytuł pracy: Synteza substancji czynnych stosowanych w zestawach do sporządzania radiofarmaceutyków w aspekcie Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP)

Autor: Joanna Dobkiewicz

Afiliacja: mgr inż

Adres email: joanna.dobkiewicz@polatom.pl

Współautor, Afiliacja, adres email: Justyna Pijarowska - Kruszyna dr inż. justyna.pijarowska@polatom.pl

Autor prezentujący: Joanna Dobkiewicz

Telefon kontaktowy: 507927022

Afiliacja: Wprowadzenie

W Ośrodku Radioizotopów POLATOM wytwarzane są substancje czynne (API) o selektywnym powinowactwie do odpowiednich celów molekularnych. Związki te głównie jako kompleksy z radiometalami (np. ^{99m}Tc , ^{177}Lu) spełniają rolę radiofarmaceutyków stosowanych w diagnostyce i terapii izotopowej. Wytwarzanie substancji czynnych podlega tym samym zasadom, co produkcja konwencjonalnych leków zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 18 marca 2019 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Głównym wyzwaniem wytwórcy API jest otrzymanie substancji o odpowiedniej jakości pod względem fizykochemicznym i mikrobiologicznym w celu zapewnienia bezpieczeństwa preparatu radiofarmaceutycznego.

Cel

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zasad jakim podlega wytwarzanie API na przykładzie mebropfeniny - ligandu stosowanego do sporządzania radiofarmaceutyku ^{99m}Tc -MBrIDA (Ph. Eur. monografia: 2393) wykorzystywanego głównie w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych.

Metody

Mebropfenina (kwas N-(2,4,6-trimetyloacetanilido)iminodioctowy) jest wytwarzana poprzez jednoetapową reakcję 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny z kwasem nitrylotriooctowym w pirydynie z dodatkiem bezwodnika octowego. Proces syntezy API został zwalidowany w oparciu o wyznaczone parametry krytyczne zgodnie z wymaganiami GMP. W związku z brakiem szczegółowej monografii Ph. Eur. dla mebropfeniny, specyfikacja jakościowa została ustalona na podstawie monografii ogólnej: 2034 oraz wytycznych ICH.

Tożsamość mebropfeniny potwierdza się dwoma metodami poprzez badanie temperatury topnienia ($185\text{-}200^\circ\text{C}$) oraz analizę widma IR. Czystość chemiczną określa się jako zawartość zanieczyszczeń organicznych metodą HPLC (pojedyncze zanieczyszczenie $\leq 0,1\%$, suma zanieczyszczeń $\leq 0,5\%$) oraz pozostałości rozpuszczalników z zastosowaniem metody GC (pirydyna $\leq 200\mu\text{g/g}$; DCM $\leq 600\mu\text{g/g}$; etanol, kwas octowy $\leq 5000\mu\text{g/g}$). Ponadto, oznacza się zawartość głównego składnika metodą miareczkowania potencjometrycznego (98-102%). Kolejne parametry to zawartość endotoksyn bakteryjnych ($< 1\text{IU/mg}$) oraz ogólna liczba drobnoustrojów (TAMC $\leq 2000\text{CFU/g}$, TYMC $\leq 200\text{CFU/g}$). Pierwsze badanie jest wykonywane testem granicznym w metodzie żelowej, drugie natomiast z użyciem metody membranowej. Wszystkie stosowane metody analityczne zostały zwalidowane zgodnie z wytyczną ICH Q2(R2). Dodatkowym elementem charakterystyki jakościowej substancji czynnej są badania stabilności przeprowadzane zgodnie z wytyczną ICH Q1A(R2) mające na celu monitorowanie krytycznych

parametrów jakościowych w ustalonych warunkach przechowywania i wyznaczonym okresie trwałości.

Wyniki i dyskusja

Metoda prowadzenia syntezy mebrofeniny opracowana z uwzględnieniem zasad GMP pozwala na uzyskanie substancji czynnej o wysokiej jakości i powtarzalnych parametrach, których kryteria akceptacji zostały ustalone na podstawie obowiązujących wytwórcę wytycznych. Analogicznym zasadom podlegają pozostałe substancje czynne wytwarzane w OR POLATOM.

Obraz uzupełniający: [Przesłany plik](#)