Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра фармации с курсом ПО

Реферат

на тему

Радиофармацевтические препараты. Получение и контроль качества.

Выполнил:

ординатор кафедры фармации с курсом ПО

специальности 33.08.03 Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Кунц Роман Константинович

Красноярск

2023

Оглавление

[**1.** **Введение** 2](#_Toc136284529)

[**2.** **Получения радиофармацевтических препаратов** 5](#_Toc136284530)

[**3.** **Контроль качества радиофармацевтических препаратов[15]** 9](#_Toc136284531)

[**4.** **Регулирование производства и изготовления радиофармацевтических препаратов[4]** 13](#_Toc136284532)

[**5.** **Заключение** 20](#_Toc136284533)

[**6.** **Список литературы** 21](#_Toc136284534)

# **Введение**

Радиофармацевтические препараты (радиофармпрепараты, РФП) – диагностические и лечебные средства неотъемлемой частью которых является радиоактивный нуклид. От традиционных лекарственных средств РФП отличаются отсутствием какого-либо фармакодинамического воздействия на организм человека, что обусловлено введением малых количеств меченого химического соединения. Действие лечебных РФП обусловлено не влиянием химического соединения, а излучением входящего в его структуру радионуклида. В основе диагностического использования РФП лежат особенности их фармакокинетики, что позволяет получать изображение органа и определять его анатомо-топографические характеристики либо оценивать функциональное состояние органа или системы, не нарушая физических условий его работы.

Основные диагностические свойства РФП определяются, с одной стороны, радионуклидом, а с другой — химическим соединением и его поведением в организме человека. При выборе радионуклида принимают во внимание такие факторы, как испускаемое излучение, энергия и выход γ-квантов, период полураспада, а также возможности и условия его получения. Период полураспада радионуклида определяет наряду другими факторами создаваемую РФП дозу облучения отдельных органов и организма в целом. Большинство методов использования РФП основано на регистрации γ-квантов характеристического рентгеновского излучения; наилучшим образом это обеспечивается при распаде радионуклидов путем изомерного перехода. Оптимальный предел энергии γ-излчения (Еγ) — 100—200 кэВ. При более низких значениях Еγ увеличивается ее поглощение в тканях. Другой недостаток низкоэнергетического γ-излучения — рассеивание его в организме, что снижает разрешающую способность сцинтиграфии. С увеличением Еγ снижается эффективность детекторов и усложняется техника коллимации. Идеального радионуклида для всех методов исследований не существует т.к. радиодиагностические процедуры достаточно многообразны. Характеристики наиболее подходящего радионуклида можно суммировать следующим образом: γ-излучение — одна линия γ-квантов с Еγ — 100—200 кэВ и ее высокий выход, небольшая внутренняя конверсия. Тип распада — изомерный переход или электронный захват. Период полураспада, — значительно не отличающийся от продолжительности самого исследования.

Фармакокинетика РФП определяется химическим соединением (основным веществом), с которым связан радионуклид. К показателям фармакокинетики РФП относятся накопление и время пребывания в органе, выведение из органа и организма, химическая трансформация. Эти показания определяют возможность использования его для данного радиодиагностического теста или в качестве терапевтического средства.

Контроль качества и количественные характеристики РФП устанавливаются соответствующими национальными комиссиями. При производстве РФП применяют различные методы контроля: физические (определение радионуклидной чистоты, объемной и удельной активности), химические (установление радиохимической и химической чистоты) и биологические (определение стерильности и апирогенности).

Радионуклидная чистота — доля общей активности препарата, обусловленная необходимым радионуклидом. Объемная активность — содержание радионуклида в 1 мл препарата; устанавливается с учетом метода применения и срока хранения РФП. Удельная активность — содержание радионуклида в единице массы основного вещества; определяется возможным влиянием количества последнего на биологическое поведение препарата и его фармакологическими (токсическими) свойствами. Эти три параметра контролируют с помощью радиометрии (Радиометрия) и спектрометрии.

Радиохимическая чистота — доля радионуклида, находящегося в РФП в необходимой химической форме, например, если радиохимическая чистота 131I-гипиурана составляет 98%, это означает, что 98% 131I в препарате связано с гиппураном. Химическая чистота препарата определяется наличием в нем посторонних, немеченых химических веществ, например органических продуктов разложения основного вещества, примесей тяжелых металлов и т.д. Контроль радиохимической и химической чистоты проводят с помощью хроматографии, спектрофотометрии, эмиссионного спектрального анализа и других методов.[1-3]

# **Получения радиофармацевтических препаратов**

**Получение радионуклидов на ускорителях**

По данным МАГАТЭ, в 2021 г. в мире эксплуатировалось более 1300 циклотронных установок. Большинство из них недоиспользуется - так, многие циклотроны работают на нужды производства радионуклидов всего 15-20 ч в неделю. Около двух третей из них рассчитаны на ускорение протонов до 10-20 МэВ и ток пучка ~ 50 мкА. Такие циклотроны обычно расположены в медицинских учреждениях и используются для получения 18F. Возможности циклотронов существенно шире рутинной наработки ультракороткоживущих ПЭТ-нуклидов (18F, 11C, 13N), они позволяют производить широкий набор радионуклидов по (р,n)-реакциям. Выходы этих реакций обычно не слишком велики, максимумы сечения для ядер средней массы находятся в области 10-13 МэВ. Удерживая энергию пучка ниже порога (р,2n)-реакции, можно получать целевой радионуклид без побочных продуктов. Также на низкоэнергетических циклотронах можно проводить (р,α), (d,n) и d,2n)-реакции [5], например 58Ni(p,α)55Co; 64Zn(p,α)61Cu; 124Te(d,2n)124I.

Циклотроны, предназначенные для ускорения протонов до энергии 20-30 МэВ с током пучка электронов порядка сотен мкА, в основном используют для получения ОФЭКТ-нуклидов, как правило, по (р,2n)-реакциям (67Ga, 68Ge, 111In, 123I) либо по (р,3n)-реакциям (201Tl via 201Pb). Такие ускорители предназначены для производства радионуклидов в масштабах региона. С их помощью можно производить целый ряд перспективных радионуклидов, например 55Со, 73Sе, 64Сu: 56Fе(р,2n)55Со; 75As(р,3n)73Sе; 66Zn(p,αn)64Cu.

Радионуклиды, отстоящие далеко от линии стабильных ядер на N-Z диаграмме атомных ядер, не могут быть получены по реакциям (р,п), (р,2n), (р,3n), в таких случаях может потребоваться облучение потоком протонов с энергией до 70 МэВ и выше. К таким установкам относятся запущенный во Франции циклотрон ARRONAX [6] а также циклотрон Ц-80, находящийся в Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова. Рост интереса к ним связан в первую очередь с потребностью в генераторах 82Sr/82Rb для ПЭТ, используемых в кардиологии.

Промежуточные энергии также необходимы для реализации (р,2р)-реакций, которые являются основными путями получения терапевтических радионуклидов 67Сu и 47Sc. Однако чем выше энергия бомбардирующих частиц, тем больше радиоизотопных примесей в целевом продукте. Уменьшить количество примесей можно выбором оптимальной области энергий налетающих частиц; повышением степени обогащения облучаемого материала; оптимизацией времени облучения и охлаждения мишени.

Для осуществления многочастичных реакций, например для получения 225Ас по реакции 232Th(р,х)225Ас [7, 8] или 117mSn по реакции natSb (р,2рхn)117nSn [9, 10], используют заряженные частицы с энергией более 100 МэВ.

В настоящий момент в мире существует пять ускорителей протонов, пригодных для наработки этих радионуклидов, в том числе в Институте ядерных исследований РАН [11]. В отдельных случаях для реализации подобных процессов используют реакции скалывания под действием протонов высокой энергии (~1 ГэВ). Так, в Европейской организации по ядерным исследованиям (CERN) получают 149Tb для исследовательских целей облучением танталовой мишени с онлайн масс-сепарацией продуктов [12, 13].

**Получение радионуклидов в реакторах**

Долгое время (n,γ)-реакции были основным путем получения радионуклидов. Однако удельная активность продуктов таких реакций, как правило, недостаточна для производства современных высокотехнологичных пептидных или иммунных радиофармпрепаратов. Поэтому основной областью применения радионуклидов, получаемых в таких реакциях, является брахитерапия. Многие из традиционных реакторных радионуклидов, например 103Pd, 153Sm, 186Re, стремятся получать на ускорителях [13]. Для получения радионуклидов без носителя можно использовать процессы, которые приводят к изменению количества протонов в атомном ядре.

Важнейший из реакторных нуклидов - 99mTc, на его долю приходится 85% диагностических исследований в ядерной медицине. Классический путь производства его предшественника (99Mo) - облучение потоком нейтронов 235U в реакторе.

Этот способ позволяет получить 99Мо с высокой удельной активностью, необходимой для производства хроматографических генераторов 99mТс высокой производительностью. Однако периодические сбои в поставках сырья и ограничения на работу с высокообогащенным ураном заставляют искать альтернативные способы получения 99Мо. Такими способами могут быть реакции 98Мо(n,γ)99Мо, 100Мо(γ,n)99Мо, 100Мо(n,2n)99Мо, 100Мо(р,рn)99Мо, однако все они не обеспечивают удельной активности, необходимой для стандартных типов генераторов.

Реакция 96Zr(α,n)99Мо приводит к образованию изотопно чистого 99Мо, однако сечение ее относительно невелико [14], а пучки α-частиц с необходимыми характеристиками сравнительно труднодоступны. Возможны также прямые методы получения 99mТс по реакциям 100Мо(р,2n)99mТс и 100Мо(р,рm)99Мо -> 99mТс. Недостатком метода является наличие примеси долгоживущего 99gТс в продуктах реакции. Анализ методов производства 99Мо/99mТс приводит к выводу, что альтернативы реакторному производству в ближайшей перспективе отсутствуют.

# **Контроль качества радиофармацевтических препаратов[15]**

Действующим веществом в составе любого РФЛП является соединение, содержащее радионуклид и присутствующее в микроконцентрации. Поэтому необходимо доказательство подлинности по радионуклиду и определение его активности. Необходимо также установить наличие или отсутствие радионуклидных примесей, которые могут стать причиной некачественной визуализации или необоснованных дополнительных лучевых нагрузок. Это решается с помощью ядерной спектрометрии и специальных детекторов радиоактивности — дозкалибраторов. Причем, если речь идет о гамма-излучателях, измерения могут быть проведены непосредственно в первичной упаковке РФЛП. Для таких определений весьма полезной представляется ОФС, рекомендованная к включению в Фармакопею ЕАЭС, являющаяся отредактированным переводом аналогичной статьи в Европейской фармакопее 8 издания. Однако обе статьи предполагают использование стандартных образцов для всех измерений, что в настоящее время в России является проблемой (не выпускаются серийно более 20 лет).

Безусловно, необходимо доказательство подлинности и, по возможности, количественное определение химического предшественника, в структуру которого нужно ввести радионуклид. Следует отметить, что, как правило, содержание этого вещества в РФЛП значительно ниже концентраций, при которых проявляется его фармакологическое действие. Здесь могут быть использованы обычные фармакопейные методы, однако с учетом необходимости использования ультрамалых объемов проб для анализа и минимального времени.

Основное, что определяет путь РФЛП в организме, а следовательно, его эффективность и безопасность (в свете исключения необоснованного облучения), это процентное содержание радионуклида в необходимой химической форме, то есть радиохимическая чистота (РХЧ). Для определения этого показателя допускается использование любого метода аналитического разделения — тонкослойной (ТСХ), бумажной, жидкостной хроматографии, в том числе высокоэффективной (ВЭЖХ), электрофореза и др. В последние годы наиболее часто используются ТСХ или ВЭЖХ. После разделения положение зон радиоактивности определяют с помощью соответствующих коллимированных счетчиков (соотношения измеренной активности определяют соотношения концентраций радиоактивных химических форм). В некоторых случаях положение пятен и участков можно химически идентифицировать путем сравнения с соответствующими растворами такого же химического вещества (нерадиоактивного), используя соответствующий метод детектирования. Активность может быть измерена путем интегрирования с использованием сканеров или цифровых счетчиков.

Поиск адекватной системы, например в ТСХ это «неподвижная фаза/растворитель», представляет достаточно сложную задачу. Далеко не всегда удается разделить все радиохимические компоненты РФЛП. И тогда проводится определение известных радиохимических примесей (РХП) путем хроматографирования образцов РФЛП в разных системах. Например, для некоторых препаратов 99mТс отдельно находят содержание свободных 99mТсО4-, а в другом эксперименте — содержание гидролизованного восстановленного 99mТс (условно принятое всеми наименование, хотя точный состав неизвестен). Сумма результатов определения этих примесей вычитается из 100 (%), а разность принимается за результат определения РХЧ. В идеальном случае значение РХЧ должно быть близко к 100 %, в частных монографиях или оригинальных публикациях можно встретить значения РХЧ > 95 %, иногда даже 98 %. При метрологической аттестации методик измерений при определении РХЧ установлено, что результаты такого уровня не всегда являются статистически достоверными, поэтому более правильным представляется указание в нормативной документации предела по РХЧ не ниже 90 %, что часто встречается в зарубежных фармакопеях.

Еще более сложной задачей является процедура валидации методики определения радиохимической чистоты РФЛП. ОФС, регламентирующая процесс валидации, так же как и Руководство, принятое на уровне ЕАЭС, не могут быть в полном объеме применены к валидации методики определения РХЧ радиофармпрепаратов, хотя и не содержат соответствующих указаний. Показатели РХЧ (или РХП) устанавливают относительное содержание нужного радиоактивного компонента (или примесей), определенное соотношение которых в принципе невозможно создать искусственно или изменить. Тем более не существует линейной зависимости содержания примесей от объемной активности изготовленного РФЛП. Поэтому выполнение тестов «Предел количественного определения», «Аналитическая область методики», «Правильность» и «Линейность» необходимо адаптировать и скорректировать.

В марте 2019 г. в ECA Academy (Вена) была проведена конференция по вопросам качества и безопасности радиофармацевтических препаратов, где подробно обсуждались вопросы валидации методов контроля РФЛП. Участникам было представлено выпущенное в 2018 г. Европейским Директоратом по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) «Руководство по разработке монографий на радиофармацевтические препараты».

В отношении показателя «Описание» в этом Руководстве приведена следующая формулировка: «Утверждения в разделе «Описание» не должны трактоваться в строгом смысле и не являются аналитическими требованиями. Описание внешнего вида препарата дается для информации». Дело в том, что провести строгое определение прозрачности (степени мутности) или степени окраски растворов РФЛП методами, описанными в соответствующих ОФС, не представляется возможным. Рассмотреть что-либо в единичной фасовке (1—2 мл) трудно, а выполнять эти тесты с большими объемами не-расфасованного препарата не всегда возможно, так как объем всей серии может быть меньше количества, требуемого для определения. Главное, что это опасно, поскольку связано с превышением предельно допустимых доз облучения хрусталика глаза персонала. По этой причине использование любых методов контроля качества РФЛП, связанных с визуальными определениями, необходимо минимизировать или по возможности исключить. Возможность и необходимость подобных определений должна устанавливаться на основе анализа рисков с учетом доступности специального оборудования для реализации дистанционного контроля непосредственно в горячей камере или боксе.

Важным представляется описание концепции «Максимальной рекомендуемой дозы в миллилитрах», так как для РФЛП регулярно, в соответствии с периодом полураспада радионуклида, приходится менять объем вводимой пациенту дозы, чтобы выполнялось требование вводимой дозы по активности (в МБк). Поэтому не всегда понятно обоснование предельных концентраций примесей и бактериальных эндотоксинов. Вместе с тем стандартного протокола для такого определения еще не существует.

Дискуссии по поводу маркировки РФЛП с использованием идентификационных знаков в России временно остановлены. Однако актуальность создания системы прослеживания движения РФЛП отмечается в мировом сообществе. По мнению авторов, такая система необходима для точной доставки назначенных доз РФЛП конкретным пациентам. Это особенно актуально в радионуклидной терапии. Но эта система не может и не должна быть общей с лекарственными препаратами, реализуемыми через аптечную сеть.

# **Регулирование производства и изготовления радиофармацевтических препаратов[4]**

На территории Российской Федерации регулирование обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с российским законодательством, а также законодательством Евразийского экономического союза.

Радиофармацевтические лекарственные препараты, производимые в промышленных условиях, должны быть зарегистрированы, деятельность по производству таких лекарственных средств является лицензируемой5. Государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях6, их изготовление осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Законодательством Евразийского экономического союза изготовление радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях также не регулируется. Таким образом, вопрос отнесения радиофармацевтических лекарственных препаратов к производимым в промышленных условиях либо изготавливаемым в рамках медицинской организации имеет критическое значение с точки зрения государственного регулирования их обращения.

Радиофармацевтические лекарственные препараты могут быть условно разделены на следующие группы:

• производимые в промышленных условиях лекарственные препараты, к которым относятся радиофармацевтические препараты реакторного типа; элюаты генераторов (за исключением элюатов, включаемых в состав лекарственных препаратов); «холодные наборы» для приготовления радиофармацевтических препаратов;

• радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в медицинских организациях (для конкретного пациента или по заявке врача).

Некоторые радиофармацевтические препараты могут быть отнесены как к производимым в условиях промышленного производства, так и к изготавливаемым непосредственно в медицинских организациях.

Следует отметить, что в законодательстве Европейского союза в сфере обращения лекарственных средств используется аналогичный подход к регулированию обращения радиофармацевтических препаратов и требуется регистрация радионуклидных генераторов, наборов, радионуклидных прекурсоров радиофармацевтических препаратов и изготавливаемых промышленным способом радиофармацевтических препаратов. В то же время не требуется регистрировать радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в момент применения организацией, уполномоченной в соответствии с национальным законодательством применять такие лекарственные препараты в медицинском учреждении из зарегистрированных радионуклидных генераторов, наборов или радионуклидных прекурсоров в соответствии с инструкциями производителя.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, на сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано 53 радиофармацевтических лекарственных препарата, в том числе 4 зарубежного производства.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2016 по 2021 г. была проведена экспертиза качества лекарственного средства и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата в отношении 37 радиофармацевтических лекарственных препаратов. В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подходит к завершению процедура по подготовке к регистрации набора для приготовления препарата «Нанотех, 99mTc», применяемого в радиону-клидной диагностике сторожевых лимфатических узлов. В 2021-2022 гг. выданы разрешения и проводятся клинические исследования четырех диагностических радиофармацевтических препаратов и двух препаратов, применяемых в терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (Лютапрост-МРНЦ) и для процедуры внутриартериальной радионуклидной эмболизации при лечении неоперабельного рака печени (Гепаторен-МРНЦ).

Важным вопросом является возможность сокращения процедур регистрации лекарственных препаратов, производимых в промышленных условиях. В рамках действующих нормативно-правовых актов ЕАЭС для воспроизведенных и гибридных препаратов предусмотрена возможность исключения этапа клинических и доклинических исследований (in vivo) из программы разработки препарата. При обосновании сходства состава вспомогательных веществ препаратов в виде растворов предусмотрено проведение процедуры биовейвера - отказ от проведения клинических исследований. Также не требуется проведения доклинических исследований подобных препаратов. Возможность отказа от проведения исследований эквивалентности существует и для липосомальных, мицеллярных и эмульсионных лекарственных форм для внутривенного введения. В случае гибридных препаратов (препаратов, отличающихся от оригинального, например, солью носителя) возможно ограничение программы исследований единственным связующим клиническим исследованием эффективности и безопасности.

В случае вывода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки. На доклиническом этапе оцениваются специфическая активность препарата, его токсические свойства, фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Клинические исследования оригинальных радиофармацевтических препаратов проводятся в полной программе с доказательством безопасности носителя и дальнейшими этапами оценки эффективности готового препарата. Основными целями изучения диагностических препаратов являются доказательства чувствительности и специфичности, которые обычно оцениваются в сравнении с существующим стандартом. Для терапевтических препаратов, применяемых в онкологии, основными конечными точками являются общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Принципы и подходы к формированию программы клинических исследований отражены в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов» от 03.11.2020 № 19 и «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» от 17.07.2018 № 11. В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 10.06.2022 № 96 «О временных мерах по установлению особенностей обращения лекарственных средств для медицинского применения» уполномоченные органы государств-членов в сфере обращения лекарственных средств вправе устанавливать временный порядок обращения лекарственных средств (включая регистрацию лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов).

Данные порядки в Российской Федерации установлены постановлением Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» и постановлением Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера». При подаче заявления в комиссию по дефектуре, созданную при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, и принятии решения о включении препарата в список дефектурных, сроки регистрации могут быть сокращены практически в два раза.

Важным вопросом является возможность реализации радиофармацевтических препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях, другим медицинским организациям. Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» не решает данной проблемы. В соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ розничная или оптовая торговля лекарственными препаратами требует наличия лицензии на фармацевтическую деятельность. Также лицензируемой является деятельность по изготовлению лекарственных препаратов для медицинского применения, в число которых входят и радиофармацевтические лекарственные препараты8. Производственная аптека с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов введена как особый тип аптеки - структурного подразделения медицинской организации.

Для законодательного закрепления возможности реализации в другие медицинские организации радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных в фармацевтической аптеке, являющейся структурным подразделением медицинской организации, представляется целесообразным внесение изменения в приказ Минздрава России от 26.20.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» с включением раздела, определяющего правила изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов», и в приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».

Следует также отметить, что в соответствии со ст. 56 Федерального закона № 61-ФЗ при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются фармацевтические субстанции, включенные, соответственно, в Государственный реестр лекарственных средств. В связи с этим остро стоит вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов, классификации сырья для их производства и включения фармацевтических субстанций радиофармацевтических препаратов в Государственный реестр лекарственных средств. Так, в Европейскую фармакопею включено более 80 частных монографий на различные виды радиофармацевтических препаратов, включая нерадиоактивные реагенты, применяемые в их синтезе.

В Институте фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подготовлены для утверждения общие фармакопейные статьи (ОФС): «Радиофармацевтические лекарственные препараты», «Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии», «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов». ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» прошли внутреннее согласование, направлены в Минздрав России для размещения в открытом доступе на общественное обсуждение. Ранее включенная в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» прошла существенную переработку. Включенный в ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» глоссарий позволит разделить такие понятия, как предшественник радиофармацевтического препарата и фармацевтическая субстанция, что существенно для легализации их использования в производстве и изготовлении. Кроме того, подготовлены для утверждения три и в разработке находятся более двадцати частных фармакопейных статей на радиофармацевтические препараты.

# **Заключение**

Для реализации исключительных возможностей методов ядерной медицины необходимы высокие технологии не только на этапе их клинического применения, но и на предшествующем этапе — начиная с производства радионуклидов в медицинских циклотронах, реакторах или радионуклидных генераторах, введения радиоактивной метки в выбранное положение молекулы радиотрейсера и заканчивая получением стерильной инъекционной формы РФЛП. Эти задачи решает радиофармацевтика, уровень развития которой играет определяющую роль в эффективности использования методов ядерной медицины. В последние годы это направление активно развивается в нашей стране. В настоящей работе авторы попытались только обозначить основные проблемы, специфические для РФЛП, и направления их решения.

Особенно актуальны перечисленные проблемы в свете развития в ближайшие годы тераностической ядерной медицины и появления группы новых РФЛП для радионуклидной терапии. В этом направлении тем более важны правильные дозиметрические оценки размера рекомендуемой дозы для введения конкретному пациенту в точно установленное время. Актуальным становится разработка новых подходов к регуляторным вопросам перехода от доклинических исследований радиофармпрепаратов к клиническим, поскольку, по мнению экспертов, отсутствие адекватных норм по проведению таких исследований становится преградой для быстрого внедрения достижений ядерной медицины.

# **Список литературы**

[1] Shaw SM, Ice RD. Nuclear pharmacy. Part I: Emergence of the specialty of nuclear pharmacy. J Nucl Med Technol. 2000;28(1):8-11.

[2] Dar MA, Masoodi MH, Farooq S. Medical uses of radiopharmaceuticals. Pharmatutor. 2015;3(8):24-9.

[3] Huang YY. An overview of PET radiopharmaceuticals in clinical use: regulatory, quality and pharmacopeia monographs of the United States and Europe. In: Shahzad A, ed. Nuclear Medicine Physics.

[4] Косенко В.В., Трапкова А.А., Калмыков С.Н. РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2022. №4. С. 379 - 388

[5] Oaim SM. Development of novel positron emitters for medical applications: Nuclear and radiochemical aspects. Radiochim Acta. 2011;99(10):611-25.

[6] Haddad F, Ferrer L, Guertin A, Carlier T, Michel N, Barbet J, Chatal JF. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(7):1377-87.

[7] Жуйков БЛ, Калмыков СН, Ермолаев СВ, Алиев РА, Коханюк ВМ, Матушко ВЛ и др. Получение 225Ac и 223Ra при облучении Th ускоренными протонами. Радиохимия. 2011;53(1):66-72. [Zhuikov BL, Ermolaev SV, Kokhanyuk VM, Ma-tushko VL, Kalmykov SN, Aliev RA, et al. Production of 225Ac and 223Ra by irradiation of Th with accelerated protons. Radiochemistry. 2011;53(1):73-80]

[8] Burahmah N, Griswold JR, Heilbronn LH, Mirzadeh S. Transport model predictions of 225Ac production cross sections via energetic p, d and a irradiation of 232Th targets. Appl Radiat Isot. 2021;172:109676.

[9] Ermolaev SV, Zhuikov BL, Kokhanyuk VM, Abramov AA, Togaeva NR, Khamianov SV, Srivastava SC. Produc tion of no-carrier-added 117mSn from proton irradiated antimony. J Radioanal Nucl Chem. 2009;280(2):319-24.

[10] Baumeister J, Medvedev D, Cutler CS, Jurisson S, Hennkens H, Li Y, et al. Production of 117mSn using Sb alloy targetry. Nucl Med Biol. 2021;96-97 (Supplement):S23-S24.

[11] Zhuikov BL. Production of medical radionuclides in Russia: status and future - a review. Appl Radiat Isot. 2014;84:48-56.

[12] Beyer GJ, Comor JJ, Dakovic M, Soloviev D, Tamburella C, Hagebo E, et al. Production routes of the alpha emitting 149Tb for medical application. Radiochim Acta. 2002;90(5):247-52.

[13] van der Meulen NP, Vermeulen C, Köster U, Johnston K, Haller S, Schibli R, et al. The use of 149Tb and 152Tb in preclinical investigations: an update on its mass separation and subsequent application for imaging and therapy. Radiother Oncol. 2016;118:S106-7.

[14] Pupillo G, Esposito J, Gambaccini M, Haddad F, Michel N. Experimental cross section evaluation for innovative 99Mo production via the (a,n) reaction on 96Zr target. J Radioanal Nucl Chem. 2014;302(2):911-17.

[15] Кодина Г. Е., Малышева А. О. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019. №4. С. 216 - 230

[16]