



В.М. Шукин ✉ 
Н.Е. Кузьмина 
Р.Д. Рузиев 
Д.А. Припадчев 
М.А. Кузнецов 

Фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шукин Виктор Михайлович; schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Основанная на принципах управления рисками общая стратегия контроля содержания элементных примесей в лекарственных средствах, отраженная в монографиях национальных и мировых фармакопей, не распространяется на радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Перечень нормируемых элементов и их пределы содержания в РФЛП определяет и обосновывает производитель.

ЦЕЛЬ. Разработка стратегии контроля содержания элементных примесей в РФЛП на основе сравнительного анализа требований национальных и мировых фармакопей к нормированию содержания элементных примесей в данном виде лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. Пределы содержания элементных примесей в конкретных РФЛП приведены в частных монографиях фармакопей (24 монографии в Европейской фармакопее, по 7 в Индийской фармакопее и Государственной фармакопее Российской Федерации, по 6 в Фармакопеях США, КНР, Японии, 4 в Фармакопее Республики Корея). Монографии на одни и те же РФЛП различаются перечнем нормируемых элементов или пределами их содержания, общие критерии их выбора отсутствуют. В большинстве случаев нормируют содержание исходных нерадиоактивных элементов; элементов, соединения которых вводят в качестве стабилизаторов для задержки радиолиза или сорбентов (оксиды Ti, Zr, Sn и Al); элементов, снижающих эффективность радиоактивного меченного препарата (Cu, Fe, Pb, Zn в растворе ^{177}Lu ; Cu, Cd, Fe в растворе $^{111}\text{InCl}$; Cd, Cu, Fe, Pb, Zn в растворе ^{90}Y и т.д.). Пределы содержания элементных примесей в РФЛП рассчитывают исходя из их допустимого воздействия на физико-химические, биологические и радиохимические свойства РФЛП с учетом дозы введения препарата. Содержание элементов с неустановленными значениями предельно допустимого суточного воздействия подлежит нормированию в том случае, если они оказывают влияние на процесс радиомечения препарата или целевого диагностируемого органа. В отношении прекурсоров РФЛП также отсутствует единый подход к нормированию содержания элементных примесей.

ВЫВОДЫ. Производителям РФЛП предложена стратегия контроля содержания элементных примесей в готовой продукции, основанная на оценке рисков их негативного влияния на качественные характеристики препарата. Она содержит обобщенные критерии выбора перечня нормируемых элементов и пределов их содержания в РФЛП, что существенно упрощает процесс подготовки нормативной документации по этому показателю.

Ключевые слова: радиофармацевтический лекарственный препарат; радиофармпрепарат; радионуклид; фармакопейные требования; радиомечение; химические предшественники; элементные примеси

Для цитирования: Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Рузиев Р.Д., Припадчев Д.А., Кузнецов М.А. Фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина является членом редколлегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Victor M. Shchukin 
Nataliya E. Kuz'mina 
Ramzes D. Ruziev 
Dmitrii A. Pripadchev 
Mikhail A. Kuznetsov 

Pharmacopoeial Requirements for Elemental Impurities in Radiopharmaceuticals (Review)

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Victor M. Shchukin;** schukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Current risk-based general strategies for the control of elemental impurities in medicinal products, as documented in the elemental impurity monographs of national and world pharmacopoeias, do not apply to radiopharmaceuticals. Manufacturers of radiopharmaceuticals have to determine and substantiate the lists of specified elemental impurities and their limits.

AIM. This study aimed to develop a control strategy for elemental impurities in radiopharmaceuticals by analysing the requirements of national and world pharmacopoeias to the levels of specified elemental impurities in radiopharmaceuticals.

DISCUSSION. Limits for the amounts of elemental impurities in specific radiopharmaceuticals are provided in individual monographs of pharmacopoeias (24 monographs in the European Pharmacopoeia, 7 monographs in the Indian Pharmacopoeia, 7 monographs in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 6 monographs in the United States Pharmacopoeia, 6 monographs in the Japanese Pharmacopoeia, 6 monographs in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China, and 4 monographs in the Korean Pharmacopoeia). Individual monographs for the same radiopharmaceuticals differ in the lists of elemental impurities and the corresponding limits. Moreover, these monographs lack common criteria for selecting elemental impurities and establishing limits for them. In most cases, limits are set for the parent non-radioactive elements, the elements that are added as components of radiolytic stabilisers or sorbents (Ti, Zr, Sn, and Al oxides), and the elements that decrease radiolabelling efficiency (Cu, Fe, Pb, and Zn in ¹⁷⁷Lu solutions; Cu, Cd, and Fe in ¹¹¹InCl solutions; Cd, Cu, Fe, Pb, and Zn in ⁹⁰Y solutions; etc.). Elemental impurity limits for radiopharmaceuticals are calculated on the basis of the acceptable impact on the physicochemical, biological, and radiochemical properties of the product used and the dose administered. The elements that lack specified permitted daily exposure (PDE) limits are subject to specification if these elements affect the target organ or the process of medicinal product radiolabelling. There is also no unified approach to limiting the amounts of elemental impurities in radiopharmaceutical precursors.

CONCLUSIONS. This article provides radiopharmaceutical manufacturers with a control strategy for elemental impurities in finished medicinal products, based on assessing the risk of elemental impurities having a negative impact on the quality attributes of medicinal products. This strategy includes generalised criteria for selecting the list of specified impurities and their limits for radiopharmaceuticals, which significantly streamlines the preparation of regulatory documentation concerning this quality attribute.

Keywords: pharmacopoeial requirements; radiopharmaceuticals; PET; precursors; chemical precursors; elemental impurities; metal impurities; elemental impurity level

For citation: Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Ruziev R.D., Pripadchev D.A., Kuznetsov M.A. Pharmacopoeial requirements for elemental impurities in radiopharmaceuticals (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Nataliya E. Kuz'mina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

Одним из приоритетных направлений развития российского здравоохранения является создание и внедрение в медицинскую практику радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), предназначенных для диагностики и лечения широкого спектра заболеваний (в первую очередь онкологических)¹. По определению действующего законодательства США и Европейского союза², а также национальных и мировых фармакопей РФЛП попадают в общую категорию лекарственных средств, хотя по ряду позиций они существенно отличаются от фармацевтических препаратов [1]. Возможность применения того или иного радионуклида в медицине определяется не только его ядерно-физическими характеристиками (период полураспада, тип и энергия излучения), но и химическими свойствами. В настоящее время остро стоит вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов, классификации сырья для их производства и включения фармацевтических субстанций радиофармацевтических препаратов в Государственный реестр лекарственных средств [2].

РФЛП содержат микроколичества действующего вещества, фармакологическая активность которого заключается в транспортировке радионуклида к целевому органу или ткани, который за счет излучения либо угнетает патологические ткани, прилежащие к зоне повышенного накопления препарата (в случае терапевтических РФЛП), либо используется для регистрации излучения за пределами тела специализированными детекторами (в случае диагностических РФЛП). РФЛП обычно используют в течение нескольких часов после их приготовления (нередко одно-

кратно в течение всей жизни пациента), и сроки их хранения, как правило, очень короткие (от менее 1 ч до нескольких суток)³. В связи с этим не все современные требования, предъявляемые к производству, доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных средств, реально выполнимы для РФЛП [3], их необходимо адаптировать с учетом специфичности производства и применения РФЛП [4].

Одним из важных показателей качества РФЛП и их прекурсоров (химических предшественников), приведенных в ведущих фармакопеях, является содержание в них химических примесей⁴: остатков прекурсоров, растворителей, сырья, используемого на различных этапах производственного процесса (например, стабилизаторов для задержки радиолиза или сорбентов — оксидов Ti, Zr, Sn и Al) [5], а также нерадиоактивных соединений, которые могут образовываться во время радиомечения как побочные продукты синтеза. Среди примесей большое значение имеют элементные примеси⁵, так как они могут привести к нежелательным физико-химическим (химическим) реакциям [5, 6] или повлиять на качество радиомечения [7–9]. Также важно предотвратить загрязнение продукта металлическими примесями, которые могут конкурировать с радионуклидом за ограниченное количество хелатирующих участков на конъюгатной молекуле [6, 10]. Основанная на принципах управления рисками общая стратегия контроля содержания элементных примесей в ЛС, которая отражена в национальных и мировых фармакопеях, не распространяется на РФЛП⁶, хотя Международный

¹ Указ Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий».

² Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.

PET drugs — Current good manufacturing practice (CGMP). Guidance. FDA; 2009.

³ Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: Nonclinical study recommendations. Guidance for industry. FDA; 2018.

⁴ General monograph 07/2022:2902 Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

General monograph 04/2023:0125 Radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

General monograph 823 Positron emission tomography drugs for compounding, investigational, and research uses. USP43–NF38. Rockville; 2024.

⁵ IAEA-TECDOC-1856. Quality control in the production of radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018.

⁶ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

General monograph 232 Elemental impurities — limits. USP43–NF38. Rockville; 2024.

ОФС 2.3.10.0 Примеси элементов. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

General monograph 01/2018:52000 Elemental impurities. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

совет по гармонизации (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)⁷ рекомендует ориентироваться на них в отношении предшественников РФЛП.

Цель работы – разработка стратегии контроля содержания элементных примесей в РФЛП на основе сравнительного анализа требований национальных и мировых фармакопей к нормированию содержания элементных примесей в данном виде лекарственных средств.

В качестве объектов исследования использовали материалы Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) различных изданий, Европейской фармакопеи 11 изд. (Ph. Eur.), Фармакопеи США 43 изд. (USP), Японской фармакопеи XVIII изд. (JP), Фармакопеи Китайской Народной Республики 2020 г. (ChP), Индийской фармакопеи 2022 г. (IP), Фармакопеи Республики Корея 12 изд. (KP), Фармакопеи Евразийского экономического союза (ФЕАЭС), а также нормативной документации различных стран, посвященной РФЛП и примесям элементов. Дополнительно проведено информационно-аналитическое исследование научной литературы, информационно-поисковых (PubMed, Google Scholar, Springer Nature) и библиографических (eLIBRARY.RU) баз данных. В обзор включили публикации, доступные на 04.03.2025. Ключевые слова и выражения, используемые для поиска публикаций и информации: фармакопейные требования, радиофармацевтические препараты, ПЭТ, прекурсоры, химические предшественники, элементные примеси, примеси металлов, содержание элементных примесей, pharmacopoeial requirements, radiopharmaceuticals, PET, precursors, chemical precursors, elemental impurities, metal impurities, elemental impurity level.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Европейская фармакопея

Основой для написания монографий на РФЛП в Ph. Eur. послужил соответствующий документ Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁸ и рекомендации Европейского директората по качеству лекарственных средств

и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)⁹. Следует отметить, что данная фармакопея содержит наибольшее количество монографий на РФЛП (около 85) среди других анализируемых фармакопей. В 24 из них нормируется содержание элементных примесей (табл. 1). В соответствии с фармакопейными требованиями к РФЛП¹⁰ ответственность за контроль над уровнем содержания в них элементных примесей несут производители, используя при этом принципы управления рисками, описанными в руководстве ICH и Ph. Eur.¹¹. При необходимости производитель определяет и обосновывает предельно допустимые концентрации примеси.

Обращает на себя внимание факт нормирования содержания элементов, для которых не установлено предельно допустимое суточное воздействие (Permitted Daily Exposure, PDE): Al, Fe, Zn, Lu, Sr. Эти элементы не входят в перечень элементных примесей, подлежащих контролю в рамках действия общей монографии “Elemental impurities” («Элементные примеси»)¹². Она содержит стратегию контроля содержания элементных примесей в лекарственных средствах, основанную на принципах оценки рисков их токсикологического действия на организм человека. Для элементов с установленными значениями PDE величины пределов их содержания, приведенные в соответствующих монографиях на РФЛП, существенно отличаются от предельно допустимых концентраций с учетом парентерального пути введения (Permitted Daily Concentration, PDC), представленных в общей монографии “Elemental impurities” и отражающих токсичное действие элемента на организм человека. Следовательно, при оценке риска негативного воздействия элементной примеси для РФЛП используются иные подходы, чем для фармацевтических лекарственных средств. Эти подходы основаны на оценке конкурентного влияния элементной примеси на реакцию радиоактивного меченного химического предшественника или образование побочных комплексов металлов, которые могут повлиять на захват и распределение меченного соединения в органах и тканях пациента. Этот вывод, сделанный на основе анализа фармакопейных требований, подтверждается литературными данными [10].

⁷ ICH Guideline for elemental impurities Q3D (R2). Amsterdam: EMA; 2022.

⁸ Radiopharmaceuticals. Scientific guideline. EMA; 2023.

⁹ Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations. EDQM; 2018.

¹⁰ General monograph 07/2025:0125 Radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹¹ ICH Guideline for elemental impurities Q3D (R2). EMA; 2022.

¹² General monograph 01/2018:52000 Elemental impurities. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

Таблица 1. Перечень радиофармацевтических препаратов, включенных в Европейскую фармакопею

Table 1. Radiopharmaceuticals listed in the European Pharmacopoeia

Наименование препарата <i>Product name</i>	Элемент <i>Element</i>	Уровень содержания <i>Limit</i>	Метод анализа <i>Test method</i>
Натрия пертехнетат (^{99m}Tc), раствор для инъекций (произведенный на ускорителе) <i>Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (accelerator-produced)</i>	Al	≤ 5 м.д. (ppm)	Тест-полоска на алюминий <i>Aluminium test strip</i>
Натрия пертехнетат (^{99m}Tc), раствор для инъекций (полученный из продуктов деления урана) <i>Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (fission)</i>	Al	≤ 5 м.д. (ppm)	Визуальный <i>Visual</i>
Натрия пертехнетат (^{99m}Tc), раствор для инъекций (полученный не из продуктов деления урана) <i>Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (non-fission)</i>	Al	≤ 5 м.д. (ppm)	Визуальный <i>Visual</i>
Аммоний (^{13}N), раствор для инъекций <i>Ammonia (^{13}N) injection</i>	Al	≤ 2 м.д. (ppm)	Визуальный <i>Visual</i>
Технеций (^{99m}Tc) с человеческим альбумином, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) human albumin injection</i>	Sn*	≤ 1 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) макросалб, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) macrosalb injection</i>	Sn	≤ 3 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) микросферы, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) microspheres injection</i>	Sn	≤ 3 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) с коллоидным оловом, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) colloidal tin injection</i>	Sn	≤ 1 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) этифенин, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) etifenin injection</i>	Sn	$\leq 0,2$ мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) медронат, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) medronate injection</i>	Sn	≤ 3 мг/максимальную применяемую дозу в миллилитрах (mg/maximum dose in millilitres)	Тест-полоска на олово <i>Tin test strips</i>
Технеций (^{99m}Tc) пентетат, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) pentetate injection</i>	Sn	≤ 1 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) сукцимер, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) succimer injection</i>	Sn	≤ 1 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Технеций (^{99m}Tc) с пирофосфатом олова, для инъекций <i>Technetium (^{99m}Tc) tin pyrophosphate injection</i>	Sn	≤ 3 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Индий (^{111}In) пентетат, для инъекций <i>Indium (^{111}In) pentetate injection</i>	Cd	≤ 5 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$)	ПААС <i>Flame AAS</i>
Таллия (^{201}Tl) хлорид, для инъекций <i>Thallous (^{201}Tl) chloride injection</i>	Tl	≤ 10 м.д. (ppm)	Визуальный <i>Visual</i>
Хрома (^{51}Cr) эдетат, для инъекций <i>Chromium (^{51}Cr) edetate injection</i>	Cr	≤ 1 мг/мл (mg/mL)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Галлия (^{67}Ga) цитрат, для инъекций <i>Gallium (^{67}Ga) citrate injection</i>	Zn	≤ 5 м.д. (ppm)	Оптическая спектроскопия <i>UV-Vis spectroscopy</i>
Индия (^{111}In) хлорид, раствор <i>Indium (^{111}In) chloride solution</i>	Cd Cu Fe	$\leq 0,40$ мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$) $\leq 0,15$ мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$) $\leq 0,60$ мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$)	ЭТААС <i>GFAAS</i>
Стронция (^{89}Sr) хлорид, раствор для инъекций <i>Strontium (^{89}Sr) chloride injection</i>	Al Fe Pb Sr	≤ 2 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$) ≤ 5 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$) ≤ 5 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$) от 6 до 12 мг/мл ($\mu\text{g/mL}$)	АЭС <i>AES</i>
Лютеций (^{177}Lu), раствор для радиоактивных меток <i>Lutetium (^{177}Lu) solution for radiolabelling</i>	Lu Cu Fe Pb Zn	≤ 20 м.д. (ppm) $\leq 1,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g/GBq}$) $\leq 0,5$ мкг/ГБкП ($\mu\text{g/GBq}$) $\leq 0,5$ мкг/ГБк ($\mu\text{g/GBq}$) $\leq 1,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g/GBq}$)	АЭС-ИСП <i>ICP-AES</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Наименование препарата <i>Product name</i>	Элемент <i>Element</i>	Уровень содержания <i>Limit</i>	Метод анализа <i>Test method</i>
Галлия (^{68}Ga) хлорид, раствор для радиоактивных меток (произведенный на ускорителе) <i>Gallium (^{68}Ga) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabelling</i>	Fe Zn	$\leq 10,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 10,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$)	ЭТААС GFAAS ПААС flame AAS
Галлия (^{68}Ga) хлорид, раствор для радиоактивных меток (произведенный на генераторе) <i>Gallium (^{68}Ga) chloride (generator-produced) solution for radiolabelling</i>	Fe Zn	$\leq 10,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 10,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$)	ЭТААС GFAAS ПААС flame AAS
Иттрия (^{90}Y) хлорид, раствор для радиоактивных меток <i>Yttrium (^{90}Y) chloride solution for radiolabelling</i>	Cd Cu Fe Pb Zn	$\leq 0,6$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 0,6$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 6,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 3,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$) $\leq 3,0$ мкг/ГБк ($\mu\text{g}/\text{GBq}$)	ИСП-МС или АЭС-ИСП ICP-AES or ICP-MS

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ПААС — атомно-абсорбционная спектрометрия с атомизацией в пламени, ЭТААС — атомно-абсорбционная спектрометрия с атомизацией в графитовой печи, АЭС — атомно-эмиссионная спектрометрия, АЭС-ИСП — атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, ИСП-МС — масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой.

* — хлорид олова используют в качестве вспомогательного вещества при восстановлении $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Note. Flame AAS, flame atomic absorption spectrometry; GFAAS, graphite furnace atomic absorption spectrometry; AES, atomic emission spectrometry; ICP-AES, atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma; ICP-MS, mass spectrometry with inductively coupled plasma.

* Stannous chloride is used as an additive in the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reduction.

По этой причине нормируют содержание железа и цинка в галлия хлориде ^{68}Ga для радиомечения, меди, железа, свинца, цинка в растворе хлорида лютеция ^{177}Lu для радиомечения; меди, кадмия, железа в растворе хлорида индия ^{111}In ; кадмия, меди, железа, свинца, цинка в растворе солей иттрия ^{90}Y для радиомечения [11–13]. Как следствие, единицы измерения содержания примесей, влияющих на радиомечение, часто приводят относительно радиоактивности препарата (мкг/ГБк). Если единицы измерения приведены в ppm, то нормы содержания таких элементов в РФЛП, как правило, существенно мягче соответствующих PDC. Например, норма содержания кадмия составляет от 0,4 до 5 ppm (PDC при парентеральном пути введения равно 0,2 ppm).

В ряде монографий на РФЛП нормируется содержание нерадиоактивного изотопа целевого радионуклида (например, таллий в растворе для инъекций хлорида таллия ^{201}Tl ; лютеций в растворе хлорида лютеция ^{177}Lu для радиомечения, хром в растворе эдетата хрома ^{51}Cr для инъекций и т.д.). Предел содержания таллия (10 ppm) и хрома (1000 ppm) в РФЛП также существенно мягче, чем PDC этих элементов (0,8 и 110 ppm для Tl и Cr соответственно). Это обусловлено тем, что при установлении предела содержания элемента в РФЛП учитывается не его токсичность, а конкурентное взаимодействие нерадиоактивного и радиоактивного элемента с химическим

предшественником с образованием соединений, которые могут оказать влияние на эффективность лекарственного препарата.

Во многих препаратах технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ нормируют содержание олова. Это обусловлено тем, что в Европе при их производстве часто используют соединения этого элемента в качестве восстанавливающего агента, и олово в различных количествах входит в состав композиции для получения нужного комплекса восстановленного $^{99\text{m}}\text{Tc}$. При избыточном содержании соединений олова на последующих стадиях технологического процесса они гидролизуются и образуют нерастворимые коллоиды. Эти коллоиды связываются с восстановленным $^{99\text{m}}\text{Tc}$, что снижает эффективность радиомечения [14, 15]. Так как нормирование содержания олова в РФЛП не связано с токсичностью этого элемента, пределы его содержания в препаратах $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (200–3000 ppm) значительно превышают его PDC при парентеральном пути введения (60 ppm).

Нормирование содержания алюминия в препаратах $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Sr , ^{18}F и ^{13}N также связано с особенностями технологического процесса. Наличие этого элемента в РФЛП используют как индикатор целостности колонок [12]. Кроме того, остаточный алюминий образует нерастворимые коллоиды с комплексом «радионуклид — лиганд $^{99\text{m}}\text{TcMDP}$ » [14, 15], которые накапливаются в легочных капиллярах (при концентрации более 1 ppm), печени и селезенке (при концентрации

более 10 ppm). Как следствие, радионуклид не попадает в целевой диагностируемый орган [15]. Предел содержания алюминия в РФЛП, как правило, устанавливают с учетом дозы введения препарата при разовом его использовании в ходе диагностического исследования [16].

Методы элементного анализа, представленные в монографиях на РФЛП в Ph. Eur., достаточно разнообразны (табл. 1). Если в препарате нормируют содержание только одного элемента, то для его определения, как правило, используют метод колориметрии или оптической спектрометрии, однако колориметрические тесты могут быть полезны для обнаружения довольно высоких (более нескольких ppm) концентраций загрязняющих металлов, но недостаточно селективны для использования в диапазоне концентраций ниже 1 ppm, типичных для элементных примесей в образцах радиоактивных металлов [17]. При определении содержания нескольких элементов в препарате, особенно в низких концентрациях, предпочтение отдается селективным спектральным методам анализа (атомной абсорбции, атомной эмиссии, спектральным методам с индуктивно связанной плазмой) [18, 19].

В Ph. Eur. приведены отдельные требования к элементным примесям в химических предшественниках РФЛП¹³. Если известно или предполагается, что процессы производства предшественников приводят к появлению в готовом препарате элементных примесей из-за использования определенного металлического катализатора или металлсодержащего реагента, то они подлежат оценке с точки зрения влияния на качество готовой продукции. Полный перечень элементов, чье содержание в химических предшественниках РФЛП подлежит оценке (Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl), включает в себя исключительно металлы (в отличие от элементных примесей, нормируемых в фармацевтических лекарственных средствах). Максимальное содержание каждой из металлических примесей устанавливается на уровне 0,01%, если в частной монографии

не указаны более строгие пределы. В общей монографии “Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals”¹⁴ приведены рекомендации по контролю качества исходных материалов для такого вида препаратов. Указано, что качество этих материалов (в том числе по химической чистоте) должно соответствовать общим требованиям к фармацевтическим субстанциям¹⁵. К таким требованиям, в частности, относится контроль содержания элементных примесей, который осуществляется в соответствии с рекомендациями ICH¹⁶. Определение элементных примесей в химических предшественниках РФЛП рекомендуется проводить спектральными методами с индуктивно-связанной плазмой.

Фармакопея США

Основой для написания монографий на РФЛП в USP послужили документы Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)¹⁷. В USP содержится более 35 монографий на РФЛП, при этом в ней отсутствуют отдельные требования к элементным примесям химических предшественников РФЛП. В данной фармакопее, в отличие от Ph. Eur., четко отмечены источники элементных примесей, подлежащих контролю в РФЛП. Общая монография “Radioactivity – Theory and practice” рекомендует определять отдельные химические примеси, которые могут поступить из сырья, синтетических побочных продуктов, растворителей, вспомогательных веществ, оборудования, препаративных или очистных колонок и контейнеров, а также из генераторной колонки¹⁸. Общая монография, посвященная РФЛП для томографии (ПЭТ-препараты), также рекомендует определять содержание остаточных соединений, использованных в процессах синтеза или очистки¹⁹. В Руководстве по надлежащей производственной практике по ПЭТ-препаратам отмечена возможность присутствия в них специфических примесей, так как методы производства этой категории РФЛП могут различаться в зависимости от места производства²⁰.

¹³ General monograph 07/2022:2902 Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁴ General monograph 04/2022:51900 Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁵ General monograph 07/2025:2034 Substances for pharmaceutical use. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁶ ICH Guideline for elemental impurities Q3D (R2). EMA; 2022.

¹⁷ PET drugs – Current good manufacturing practice (CGMP). Guidance. FDA; 2009.

[Comparability protocols for human drugs and biologics: chemistry, manufacturing, and controls information.](#)

¹⁸ General monograph 1821 Radioactivity – Theory and practice. USP43–NF38. Rockville; 2024.

¹⁹ General monograph 823 Positron emission tomography drugs for compounding, investigational, and research uses. USP43–NF38. Rockville; 2024.

²⁰ PET drugs – Current good manufacturing practice (CGMP). Guidance. FDA; 2009.

Содержание этих примесей подлежит оценке в зависимости от метода производства конкретного препарата. Риски появления химических примесей и их влияние на процесс производства рекомендуется оценивать на стадии разработки этих препаратов²¹. В USP присутствует 6 частных монографий, в которых указаны определяемые элементные примеси и пределы их содержания (табл. 2. *Перечень радиофармацевтических лекарственных препаратов в монографиях Фармакопеи США*. Опубликовано на сайте журнала²²).

Нормируемые элементы и (или) нормы их содержания для одних и тех же РФЛП могут различаться в USP и Ph. Eur. Например, в растворе хлорида стронция ⁸⁹Sr для инъекций по требованиям Ph. Eur. 11 нормируется содержание 4 элементов (Al, Fe, Pb, Sr), а по требованиям USP — только алюминия. В растворе хлорида таллия ²⁰¹Tl для инъекций, наоборот, по требованиям Ph. Eur. 11 контролируют только содержание нерадиоактивного изотопа таллия (не более 10 ppm), а по требованиям USP 43 — таллия (не более 2 ppm), железа и меди (не более 5 ppm). Возможно, одни и те же РФЛП в США и Европе получают с использованием различных технологических схем, что повлияло на определяемые элементные примеси и нормы их содержания. Кроме того, разница в определяемых параметрах может быть обусловлена различной частотой пересмотра фармакопейных требований, отражающей изменения технологического процесса в разных странах. Другой пример — различие в пределах содержания алюминия в растворах аммиака ¹³N и пертехнетата ^{99m}Tc натрия (10 ppm в USP 43 и 5 ppm в Ph. Eur.). Очевидно, что в USP и Ph. Eur. использовали различные критерии при определении предела содержания алюминия: в Ph. Eur. за основу взята концентрация алюминия, при которой комплексы этого элемента с радионуклидом накапливаются в легочных капиллярах, а в USP — как в легочных капиллярах, так и в печени, и селезенке [20].

Определение элементных примесей в РФЛП рекомендуется проводить методами оптической спектрометрии, атомной абсорбции и полярографии. Спектральные методы

с индуктивно-связанной плазмой в фармакопейных требованиях не упомянуты.

Фармакопея Японии

В JP нет отдельной общей монографии на РФЛП. Все требования к качеству РФЛП, их хранению и методам контроля, а также реактивам, используемым при контроле качества этих препаратов, приведены в соответствующем нормативном документе Японской ассоциации радиофармацевтики и министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения²³. Этот документ также включает в себя частные монографии по РФЛП (9 вошедших и 36 не вошедших в JP). Во всех частных монографиях на РФЛП указаны ссылки на «Минимальные требования к РФЛП». В 6 частных монографиях JP приведены требования к содержанию элементных примесей (табл. 3. *Перечень радиофармацевтических лекарственных препаратов в Фармакопее Японии*. Опубликовано на сайте журнала²⁴).

Монография на раствор хлорида таллия ²⁰¹Tl для инъекций имеет аналоги в Ph. Eur. и USP, однако в JP перечень нормируемых элементов включает в себя суммарный показатель «тяжелые металлы» (не более 20 ppm), который отсутствует в Ph. Eur. и USP. Этот же показатель есть в монографии на раствор цитрата ⁶⁷Ga для инъекций (дополнительно к пределам содержания цинка 5 ppm и железа 20 ppm), в то время как в аналогичной монографии Ph. Eur. приведен предел содержания только цинка (5 ppm). Содержание алюминия контролируется в растворах пертехнетата ^{99m}Tc натрия и фтордезоксиглюкозе ¹⁸F для инъекций с различными пределами содержания (10 и 2 ppm соответственно). Наиболее вероятными причинами данного расхождения являются различные технологии получения этих препаратов и различная степень влияния примесей алюминия на процесс производства и эффективность препаратов.

Определение элементных примесей в РФЛП в Фармакопее Японии рекомендуется проводить методами калориметрии и оптической спектрометрии. Отдельные требования к элементным примесям химических предшественников РФЛП в JP отсутствуют.

²¹ Comparability protocols for human drugs and biologics: chemistry, manufacturing, and controls information. <https://www.fda.gov/media/97148/download>

²² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

²³ Minimum requirements for radiopharmaceuticals. Japan Radiopharmaceuticals Association, Minister of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 83 (March 30, 2013).

²⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

Фармакопея Китайской Народной Республики

Действующая версия ChP помимо общей монографии, посвященной качеству РФЛП в целом²⁵, содержит общие монографии на препараты для позитронной эмиссионной томографии (отдельно для препаратов, произведенных на циклотронах²⁶ и в генераторах²⁷), однако в этих монографиях нет указаний на необходимость контроля химической чистоты препаратов. В ChP также есть частные монографии на 24 типа РФЛП, меченных 11 радионуклидами: ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{125}I , ^{32}P , ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{51}Cr и ^{133}Xe . В шести из них приведены предельные значения содержания элементных примесей (табл. 4. *Перечень радиофармацевтических препаратов в Фармакопее Китайской Народной Республики*. Опубликовано на сайте журнала²⁸).

Большинство из монографий, указанных в таблице 4, содержат пределы содержания остаточного нерадиоактивного элемента. Следует отметить, что в ChP, в отличие от других фармакопей, приведены нормы содержания алюминия в растворе натрия пертехнетата ^{99m}Tc для инъекций в зависимости от способа производства: не более 10 ppm для препарата, полученного из продуктов деления урана, и не более 20 ppm для препарата, полученного при нейтронном облучении молибдена. Кроме того, в данном РФЛП контролируют содержание циркония (не более 10 ppm).

Таким образом, подтверждается сделанный при анализе предыдущих фармакопей вывод: нет общих критериев для выбора нормируемых элементов и установления пределов их содержания, хотя в «Технических рекомендациях по фармацевтическим исследованиям радиоактивных химических препаратов»²⁹, выпущенных Центром оценки лекарственных средств Национального управления по контролю за лекарственными средствами, рекомендуется при разработке РФЛП оценивать элементные примеси и разрабатывать нормы по их содержанию, основываясь на документации ICH³⁰.

Определение элементных примесей в РФЛП по требованиям фармакопей ChP рекомендуется проводить методом оптической спектроскопии.

В ChP присутствуют частные монографии на химические предшественники РФЛП. Содержание примесей в них контролируется согласно требованиям, приведенным в общей монографии на инъекционные препараты³¹, в которой указана необходимость оценки уровня содержания свинца, кадмия, мышьяка, ртути и меди. Пределы содержания в расчете на максимальную суточную дозу препарата составляют 12, 3, 6, 2, 150 мкг для Pb, Cd, As, Hg, Cu соответственно.

Фармакопея Индии

В IP существует отдельный раздел, посвященный РФЛП. В нем приведены общая монография, содержащая требования к качеству этой группы препаратов, и 37 частных монографий. В общей монографии подчеркнуто, что химическая чистота действующего вещества контролируется путем установления пределов содержания химических примесей. Отдельно указано, что химические предшественники РФЛП должны быть протестированы на отсутствие химических примесей³². Если возможны элементные примеси, негативно влияющие на качество РФЛП, то перечень нормируемых элементов и пределы их содержания указываются в частной монографии на препарат (табл. 5. *Перечень радиофармацевтических лекарственных препаратов в Фармакопее Индии*. Опубликовано на сайте журнала³³).

Следует отметить, что перечень нормируемых элементов и сами нормы в ряде монографий совпадают с аналогичными в Ph. Eur. (монографии на растворы хлорида галлия ^{68}Ga для радиомечения, цитрата галлия ^{67}Ga для инъекций, хлорида стронция ^{89}Sr для инъекций). В то же время в монографии на раствор натрия пертехнетата ^{99m}Tc для инъекций, в отличие от Ph. Eur., перечень нормируемых элементных примесей

²⁵ General monograph 1401 Test of radiopharmaceutical preparations. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part IV.687. 2020.

²⁶ General monograph 9501 Guideline for the quality control of positron emission tomographic radiopharmaceutical preparation. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part IV.687. 2020.

²⁷ General monograph 9502 Guideline for the quality control of technetium ^{99m}Tc radiopharmaceutical preparation. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part IV.687. 2020.

²⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

²⁹ [Technical guidelines for pharmaceutical studies of radiochemical generic drugs. 2024 \(In Chinese\).](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex)

³⁰ ICH Guideline for elemental impurities Q3D (R2). EMA; 2022.

³¹ General monograph 0102 Injections. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part III.687. 2020.

³² Radiopharmaceutical preparations. General requirements. Indian Pharmacopoeia. IX ed. Vol. III. 2022.

³³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

и пределы их содержания зависят от способа производства. Например, в препарате, полученном из продуктов деления урана, контролируют только содержание алюминия (не более 10 ppm), а в препарате, полученном путем облучения исходного молибдена нейтронами, — содержание алюминия (не более 10 ppm), молибдена (не более 10 ppm), а также циркония (не более 10 ppm).

Определение элементных примесей в РФЛП по требованиям IP рекомендуется проводить методами оптической спектрометрии, колориметрии и атомно-эмиссионной спектроскопии.

Фармакопея Республики Корея

Общая монография по определению примесей тяжелых металлов КР не распространяется на РФЛП³⁴, однако в требованиях к качеству лекарственных препаратов указана необходимость контролировать примеси, в том числе элементные, во всех препаратах, включая РФЛП, разделяя при этом собственно примеси и радионуклидные примеси, которые контролируются отдельно. КР содержит отдельный раздел — радиофармацевтические препараты, в котором сведены частные монографии на РФЛП (22 препарата) и химические предшественники этих препаратов. Монографии, в которых присутствуют перечень нормируемых элементов и пределы их содержания, приведены в *таблице 6 «Перечень радиофармацевтических лекарственных препаратов в Фармакопее Кореи»* (опубликована на сайте журнала³⁵). Они полностью совпадают с аналогичными монографиями IP в части перечня нормируемых элементов, пределов их содержания и методов элементного анализа.

Фармакопея Евразийского экономического союза

ФЕАЭС содержит отдельный раздел 2.3.20. «Радиофармацевтические лекарственные препараты» с тремя общими монографиями (ОФС),

посвященными РФЛП и их предшественникам³⁶. Химическую чистоту РФЛП ФЕАЭС рекомендует контролировать путем установления допустимых пределов содержания химических примесей, указанных в частных фармакопейных статьях, в нормативных документах по качеству или спецификации³⁷. Элементные примеси, подлежащие нормированию в различного рода РФЛП, в данной ОФС не конкретизированы.

ОФС по изготовлению РФЛП в медицинских организациях рекомендует оценивать на стадии радиомечения риски, связанные с химическим и физическим составом набора исходных материалов, в том числе загрязнение металлами³⁸. Исходные материалы, используемые для изготовления РФЛП, должны соответствовать требованиям ОФС «Субстанции для фармацевтического применения»³⁹. В ней, в частности, приводится требование к оценке содержания примесей 24 элементов и приведены пределы их содержания⁴⁰.

Частные монографии на конкретные РФЛП в ФЕАЭС не представлены. Для химических предшественников указана необходимость контроля 14 элементов (Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl), аналогично требованиям Ph. Eur. к предшественникам РФЛП. Содержание каждого из них в предшественниках не должно превышать 0,01% при отсутствии более жестких пределов, установленных в частной фармакопейной статье⁴¹. Для установления необходимости контроля примесей и разработки методик их определения рекомендуется применять подходы, указанные в ОФС «Определение примесей элементов»⁴².

Государственная фармакопея Российской Федерации

Впервые требования к содержанию примесей химических элементов в РФЛП сформулированы в Государственной фармакопее СССР XI изд.⁴³

³⁴ General monograph Assessment and control of metal (elemental) impurities in drug products. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Korea Ministry of Food and Drug Safety; 2019.

³⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

³⁶ В ФЕАЭС вместо термина «химический предшественник» РФЛП используется термин «прекурсор».

³⁷ ОФС 2.3.20.2 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 3. М.; 2023.

³⁸ ОФС 2.3.20.3 Изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в медицинских организациях. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 3. М.; 2023.

³⁹ ОФС 2.3.18.0 Субстанции для фармацевтического применения. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

⁴⁰ ОФС 2.3.10.0 Примеси элементов. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

⁴¹ ОФС 2.3.20.1 Химические прекурсоры для радиофармацевтических лекарственных препаратов. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

⁴² ОФС 2.1.4.23 Определение примесей элементов. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

⁴³ ОФС Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина, 1987.

В ОФС «Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах» перечислены нормируемые элементы, диапазоны калибровки и пределы их обнаружения (но не пределы содержания в РФЛП). В качестве методов элементного анализа указаны эмиссионные спектральные методы (в отличие от фармацевтических препаратов, для которых рекомендованы колориметрические или нефелометрические методы анализа). Принципы выбора примесных элементов и их связь с конкретными препаратами в данной ОФС не приведены.

ГФ РФ XV изд. содержит 5 ОФС и 14 ФС, относящихся к радиофармацевтическим препаратам. ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»⁴⁴ частично гармонизирована с аналогичной ОФС Фармакопеи ЕАЭС и также предусматривает необходимость контролировать в ходе разработки и валидации технологического процесса производства РФЛП содержание свинца, железа, мышьяка и металлов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и (или) радионуклидных генераторах, а также в исходных реагентах. Конкретизация определяемых металлов должна быть представлена в частных ФС на препараты. В 7 действующих ФС на РФЛП присутствуют нормы по содержанию элементных примесей (табл. 7. *Перечень радиофармацевтических лекарственных препаратов, упомянутых в Государственной фармакопее Российской Федерации*. Опубликовано на сайте журнала⁴⁵).

ФС на растворы для радиоактивных меток хлоридов галлия ⁶⁸Ga и лютеция ¹⁷⁷Lu, растворы для инъекций натрия пертехнетата ^{99m}Tc, стронция ⁸⁹Sr хлорида и аммония ¹³¹I полностью совпадают с аналогичными монографиями Ph. Eur. в части, касающейся перечня нормируемых элементов, пределов их содержания и методов анализа. В то же время в ГФ РФ есть ФС на натрия йодид ¹³¹I (раствор для приема внутрь и раствор для инъекций), которые отсутствуют в других анализируемых фармакопеях. В данных ФС указано значение максимально рекомендуемой дозы (20 мкг), на основании которого рассчитан предел содержания йодида. Метод ВЭЖХ, рекомендованный ГФ РФ XV для определения содержания йодид-аниона, не упоминается в других анализируемых фармакопеях как метод элементного анализа для РФЛП. В целом, в ГФ РФ XV

предпочтение отдается селективным спектральным элементным методам анализа (атомной абсорбции, атомной эмиссии, атомной эмиссии с индуктивно связанной плазмой).

Для химических предшественников РФЛП⁴⁶ рекомендуется определять содержание примесей каждого из следующих металлов: Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl любым подходящим методом (в соответствии с ОФС «Элементные примеси»), если при производстве предшественников используют специфические катализаторы или реагенты, содержащие металлы. Содержание элементных примесей не должно превышать суммарно 0,01% по массе, если в частной ФС не указано иное, при этом Ph. Eur. и Фармакопея ЕАЭС рекомендуют ограничивать содержание каждого из этих элементов на уровне не более 0,01%.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ фармакопейных требований к содержанию элементных примесей в РФЛП позволил сформулировать основные положения стратегии контроля содержания элементных примесей в данном виде лекарственных средств.

1. Стратегия контроля содержания элементных примесей в РФЛП должна базироваться на оценке рисков их негативного влияния на качественные характеристики препарата (радиохимическую чистоту, стабильность, биодоступность), а не на оценке рисков их токсичного воздействия на организм человека.
2. Перечень элементов, содержание которых подлежит нормированию в РФЛП, зависит от типа РФЛП и от особенностей технологического процесса. Содержание элемента с неустановленными значениями PDE подлежит нормированию в том случае, если он оказывает влияние на процесс радиомечения препарата или на эффективность лекарственного препарата.
3. Пределы содержания элементных примесей в РФЛП рассчитывают исходя из их допустимого воздействия на физико-химические, биологические и радиохимические свойства РФЛП с учетом дозы введения препарата при разовом его использовании в ходе диагностического исследования или с учетом максимально применяемой терапевтической дозы препарата. Производителю требуется

⁴⁴ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

⁴⁶ ОФС.1.11.0005 Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

отразить данную информацию в регистрационном досье на РФЛП.

4. В отношении химических предшественников РФЛП допускается использование различных подходов к нормированию содержания элементных примесей: подход, описанный в Ph. Eur. 11, ФЕАЭС и ГФ РФ XV изд. (оценка содержания Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd и Tl; не более 0,01% каждого элемента), или в ChP 2020 (нормирование Pb, Cd, As, Hg, Cu, пределы их содержания рассчитываются в соответствии с максимальной вводимой дозой препарата).

5. Если в препарате нормируют содержание только одного элемента, то для его опреде-

ления рекомендуется использовать метод колориметрии или оптической спектрометрии. При определении содержания нескольких элементов в препарате предпочтительно использовать селективные спектральные методы анализа (атомной абсорбции, атомной эмиссии, спектральные методы с индуктивно связанной плазмой).

6. Производителям РФЛП при определении перечня и пределов содержания элементов, подлежащих контролю в готовой продукции, рекомендуется руководствоваться данными положениями стратегии контроля содержания элементных примесей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gillings N, Hjelstuen O, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Ferrari V, et al. EANM guideline on quality risk management for radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(10):3353–64. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05738-4>
- Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):216–30. Kodina GE, Malysheva AO. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):216–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>
- Косенко ВВ, Трапкова АА, Калмыков СН. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):379–88. Kosenko VV, Trapkova AA, Kalmykov SN. Regulation of radiopharmaceutical products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):379–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>
- Koziorowski J, Behe M, Decristoforo C, Ballinger J, Elsinga P, Ferrari V, et al. Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/s41181-016-0004-6>
- Radchenko V, Baimukhanova A, Filosofov D. Radiochemical aspects in modern radiopharmaceutical trends: A practical guide. *Solvent Extr Ion Exch*. 2021;39(7):714–44. <https://doi.org/10.1080/07366299.2021.1874099>
- Talip Z, Favaretto C, Geistlich S, van der Meulen NP. A step-by-step guide for the novel radiometal production for medical applications: Case studies with ^{68}Ga , ^{44}Sc , ^{177}Lu and ^{161}Tb . *Molecules*. 2020;25(4):966. <https://doi.org/10.3390/molecules25040966>
- Sharp PF, Goatman KA. Nuclear medicine imaging. In: Sharp PF, Gemmel HG, Murray AD, eds. *Practical nuclear medicine*. London: Springer; 2005. P. 1–19. <https://doi.org/10.1007/b136183>
- Zeng D, Anderson CJ. Rapid and sensitive LC-MS approach to quantify non-radioactive transition metal impurities in metal radionuclides. *Chem Commun (Camb)*. 2013;49(26):2697–9. <https://doi.org/10.1039/c3cc39071c>
- Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2017;60(11):502–20. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3531>
- Breeman WAP, de Jong M, Visser TJ, Erion L, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In and ^{177}Lu at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):917–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1142-0>
- Ermert J, Benešová M, Hugenberg V, Gupta V, Spahn I, Pietzsch H-J, et al. Radiopharmaceutical sciences. In: Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Freeman L, Zuckier L, eds. *Clinical nuclear medicine*. Springer Cham; 2020. P. 49–193. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39457-8_2
- Saha GB. Characteristics of specific radiopharmaceuticals. In: Saha GB, ed. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York: Springer; 2003. P. 105–24. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4024-0>
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Drug Saf*. 1993;8(4):280–94. <https://doi.org/10.2165/00002018-199308040-00003>
- Saha GB. Radionuclide generators. In: Saha GB, ed. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York: Springer; 2003. P. 53–66. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4024-0>
- Mettler FA, Guiberteau MJ. Radioactivity, radionuclides, and radiopharmaceuticals. In: Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine and molecular imaging*. Philadelphia: Elsevier; 2019. P. 1–18. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00043-8>
- Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: Role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med*. 2010;40(4):220–41. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004>
- Forgács V, Fekete A, Gyuricza B, Szűcs D, Trencsényi G, Szikra D. Methods for the determination of transition metal impurities in cyclotron-produced radiometals. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):147–58. <https://doi.org/10.3390/ph15020147>
- Kilian K, Chabecki B, Kiec J, Kunka A, Panas B, Wójcik M, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in F-fludeoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(Suppl):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.001>
- Wu F, Chen M, Wang X, Wang C, Sun M, Qiu S, et al. Impurity of gallium- ^{68}Ga chloride solution from generator. *Atomic Energy Science and Technology*. 2023;57(10):1889–98. (In Chinese). <https://doi.org/10.7538/yzk.2022.youxian.0897>
- Hung JC. Quality control in nuclear pharmacy. In: Kowalsky R, ed. *Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine*. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2020. P. 345–80. <https://doi.org/10.21019/9781582122830.ch14>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 2–7.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин — анализ данных литературы, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина — дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр текста рукописи; Р.Д. Рузиев — критический пересмотр текста рукописи; Д.А. Припадчев, М.А. Кузнецов — поиск данных литературы, редактирование рукописи.

Additional information. Tables 2–7 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Victor M. Shchukin* analysed literature data and drafted the manuscript. *Nataliya E. Kuzmina* designed the study, interpreted the study results, and critically revised the manuscript. *Ramzes D. Ruziev* critically revised the manuscript. *Dmitrii A. Pripadchev* and *Mikhail A. Kuznetsov* searched literature data and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук / **Victor M. Shchukin**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук / **Nataliya E. Kuz'mina**, Dr. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Рузиев Рамзес Джауланович, канд. хим. наук / **Ramzes D. Ruziev**, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-2435>

Припадчев Дмитрий Анатольевич, канд. хим. наук / **Dmitrii A. Pripadchev**, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2936-3617>

Кузнецов Михаил Анатольевич / **Mikhail A. Kuznetsov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-152X>

Поступила 17.03.2025

После доработки 02.04.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Online first 06.06.2025

Received 17 March 2025

Revised 2 April 2025

Accepted 16 April 2025

Online first 6 June 2025