



Г.Е. Кодина¹  
О.П. Власова^{1,2} 
В.К. Тищенко² 
С.А. Дороватовский² 
Т.П. Рыжикова² 
С.А. Иванов^{2,3} 
П.В. Шегай^{1,4} 
А.Д. Каприн^{1,3,4} 
А.А. Трапкова⁵ 

Регуляторные требования к аптечному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, 125284, Российская Федерация

⁵ 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

✉ Кодина Галина Евгеньевна; gkodina@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Понятие «изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП)» в Российской Федерации было введено в Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». За последние годы произошло существенное изменение законодательства в области производства и изготовления РФЛП. Сегодня стало возможным изготовление незарегистрированных РФЛП в медицинской организации для собственных нужд, что позволит быстро внедрять в клиническую практику новые методы и средства диагностики и лечения злокачественных новообразований, а также некоторых других заболеваний.

ЦЕЛЬ. Определение основных направлений развития ядерных аптек в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Термин «ядерная аптека» применяется к специальному подразделению медицинской организации, где проводится синтез и контроль качества РФЛП. Практика зарубежных госпитальных ядерных аптек доказала их преимущества в плане обеспечения наиболее короткого пути к пациентам жизненно необходимых препаратов. Проанализированы основные требования российских нормативных документов и рекомендаций, регламентирующих функционирование ядерной аптеки, а также опыт производственной ядерной аптеки РФЛП, созданной на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — Филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России. Регулярная работа ядерной

аптеки позволяет принять на лечение незарегистрированными препаратами до нескольких сотен пациентов. Тем не менее в России практика организации ядерных аптек еще не стала рутинной и есть ряд задач, которые необходимо решить для эффективного функционирования таких аптек: создание системы подготовки специалистов-радиофармацевтов, определение объема предварительных исследований РФЛП, изготавливаемых экстенпорально в аптеке, внесение дополнений и корректировок в документацию по радиационной безопасности, регламентирующую порядок начала работ с новыми радионуклидами в условиях аптеки и др.

ВЫВОДЫ. Сложившаяся мировая практика функционирования госпитальных ядерных аптек доказала целесообразность существования такой формы обращения РФЛП. Подходы к изготовлению РФЛП за рубежом определяются национальным и региональным законодательством. Производственная аптека с правом изготовления РФЛП – новый вид аптечной организации, ранее не существовавший на территории государств – членов ЕАЭС. При формировании регуляторной базы аптечного изготовления РФЛП в России целесообразно учесть элементы мирового опыта, показавшие максимальную эффективность. Первоочередными задачами, которые необходимо решить, являются подготовка специализированного персонала, пересмотр ряда документов по радиационной безопасности, создание консультативной экспертной группы для подготовки решений по организационным и техническим вопросам развития ядерных аптек, определение источников финансирования лечения с применением изготовленных РФЛП.

Ключевые слова: радионуклид; радионуклидный генератор; радиофармацевтический лекарственный препарат; ядерная аптека; контроль качества

Для цитирования: Кодина Г.Е., Власова О.П., Тищенко В.К., Дороватовский С.А., Рыжикова Т.П., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д., Трапкова А.А. Регуляторные требования к аптечному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):404–420. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-404-420>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Г.Е. Кодина является членом редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2024 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Galina E. Kodina¹ 
Oksana P. Vlasova^{1,2} 
Viktoriya K. Tishchenko² 
Stanislav A. Dorovatovskiy² 
Tamara P. Ryzhikova² 
Sergei A. Ivanov^{2,3} 
Petr V. Shegai^{1,4} 
Andrei D. Kaprin^{1,3,4} 
Alla A. Trapkova⁵ 

Regulatory Requirements for Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals

¹ National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre —
branch of the National Medical Research Radiological Centre,
4 Korolev St., Obninsk 249036, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute,
3 2nd Botkinsky Drive, Moscow 125284, Russian Federation

⁵ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Galina E. Kodina; gkodina@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The concept of pharmacy preparation of radiopharmaceuticals (RPs) was first introduced in Russia with the entry into force of the Federal Law No. 61-FZ "On Circulation of Medicines" of 12 April 2010. Recently, significant

legislative changes have been gained regarding RP production and preparation. Today it has become possible to make unregistered RPs at a medical organisation covering the in-house needs, which will allow to promptly advance new methods and means to treat malignant neoplasms as well as some other diseases.

AIM. This study aimed to analyse main growth vectors for Russian organisations planning to preparing RPs.

DISCUSSION. The term “nuclear pharmacy” is applied to a special unit of a medical organisation where RFLP synthesis and quality control is carried out. The practice of foreign hospital nuclear pharmacies has proven their advantages in terms of ensuring the shortest route of vital drugs to patients. The article analyses the main requirements of Russian regulatory documents and recommendations on the functioning of a nuclear pharmacy, as well as the experience of the first nuclear pharmacy based on A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Regular work of the radiopharmacy allows to treat up to several hundred patients with vital but not yet registered drugs. However, nuclear pharmacies are far from being a routine practice for Russia, and a number of issues has to be addressed to allow for a proper function of these pharmacies: creating a training system for radiopharmacists; defining the scope of preliminary studies of RPs extemporaneously produced at a pharmacy; updating radiation safety documents regulating process launch for new radionuclides at a pharmacy, and so on.

CONCLUSIONS. The world practice of hospital radiopharmacies has proven this system effective for RP commerce. Globally, approaches to RP preparation may be defined at the national or regional level. Pharmacies authorised to prepare RPs is a new type of pharmacy not previously known in the EAEU Member states. The creation of a regulatory framework for RP preparation should accommodate world practices with proven efficiency. The high-priority tasks to be addressed are training specialised personnel; revising a variety of documents on radiation safety; creating an expert panel assisting numerous issues associated with developing radiopharmacies; and obtaining funding sources for RP treatment.

Keywords: radionuclide; radionuclide generator; radiopharmaceutical; radiopharmacy; quality control

For citation: Kodina G.E., Vlasova O.P., Tishchenko V.K., Dorovatovsky S.A., Ryzhikova T.P., Ivanov S.A., Shegai P.V., Kaprin A.D., Trapkova A.A. Regulatory requirements for small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):404–420. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-404-420>

Funding. The study was carried out without external funding.

Disclosure. Galina E. Kodina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2024. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пути сокращения сроков внедрения в клиническую практику новейших разработок в области ядерной медицины активно обсуждаются как в средствах массовой информации, так и в специализированных изданиях научной периодики. В соответствии с «Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза»¹ от 23.12.2014 и решениями ЕЭК по реализации Соглашения на уровне ЕАЭС в государствах-членах проводится работа по разработке и гармонизации нормативных документов, регулирующих обращение

лекарственных средств, в том числе и радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП).

В Российской Федерации понятие «изготовление РФЛП» было введено с вступлением в силу Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В ст. 5 закона указывалось, что регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Однако понадобилось 5 лет для разработки и утверждения подзаконного акта, детализирующего порядок

¹ Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014 (ратифицировано Федеральным законом от 31.01.2016 № 5-ФЗ, вступило в силу для Российской Федерации 12.02.2016).

изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях. Специалисты не смогли прийти к единому мнению о том, кто может и должен изготавливать РФЛП, где найти образцы необходимых документов, как медицинская организация может приобрести материалы, оборудование для изготовления и контроля качества, а также какую профессиональную подготовку должен иметь персонал участков изготовления. В результате утвержденный в 2015 г. «Порядок изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»² фактически не выполнялся.

В 2020 г. Минздравом России был утвержден заменивший предыдущий документ приказ от 12.11.2020 № 1218н³, содержащий более подробные требования, однако и он не решил всех проблем организации изготовления РФЛП (приказ действует до 01.01.2027).

Приказом Минздрава России от 31.07.2020 № 780н⁴ был утвержден новый вид аптечной организации: производственная аптека с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов как структурное подразделение медицинской организации («ядерная аптека»). Большим прорывом в законодательстве явилось внесение изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «О лицензировании фармацевтической деятельности» с дополнением Перечня выполняемых работ, оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность («Изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов для медицинского применения») и установлением Порядка их изготовления⁵.

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации существует возможность изготовления РФЛП в медицинской организации для собственных нужд без получения лицензии на фармацевтическую деятельность либо в условиях «ядерной аптеки» с возможностью последующей реализации изготовленных РФЛП.

Последние 20 лет в мире наблюдается стремительное развитие исследований, направленных на создание новых РФЛП для диагностики методами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ на основе ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ⁶⁴Cu, ⁴⁴Sc, ²¹²Pb), одnofотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ с ^{99m}Tc, ¹²³I, радионуклидами редкоземельных элементов и др.), а также радионуклидной терапии (с препаратами ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ¹⁸⁸Re, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²¹¹At и др.), еще не описанных в зарубежных фармакопеях. Принятие перечисленных выше нормативных актов обусловило возможность быстрого воспроизведения новых препаратов, сведения о которых публикуются в литературе, силами сотрудников российских медицинских центров.

Цель работы – определение основных направлений развития ядерных аптек в Российской Федерации.

Задачами исследования являлись: анализ зарубежной практики организации маломасштабного изготовления препаратов в индивидуальных дозировках; анализ российских нормативно-правовых документов, регламентирующих организацию изготовления РФЛП; анализ опыта организации аптеки РФЛП на базе медицинской организации, специализирующейся на лечении пациентов с онкопатологией с применением методов ядерной медицины, – Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (МРНЦ им. А.Ф. Цыба).

Поиск источников литературы проводили посредством поисковых систем (Google, Yandex) на интернет-порталах профильных ассоциаций (Европейская ассоциация ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM)⁶; Общество ядерной медицины США (Society of Nuclear Medicine, SNM)), а также в специализированных отечественных и международных базах данных: eLIBRARY.RU, PubMed, за период с 1946 по апрель 2025 г., по следующим поисковым словосочетаниям – small-scale

² Приказ Минздрава России от 27.04.2015 № 211н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях», утратил силу 01.01.2021.

³ Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

⁴ Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

⁵ Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», раздел X.

⁶ Профессиональная организация, основанная в 1985 г., объединяющая национальные общества и отдельных членов, работающих в области ядерной медицины. Организационная структура включает в том числе комитет по радиофармацевтическим наукам. <https://eanm.org>

preparation of radiopharmaceuticals; nuclear pharmacy; hospital radiopharmacy; in-house preparation radiopharmaceuticals.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Формирование радиофармацевтики как отдельного направления фармации

Еще в 1947 г. в Школе фармации Университета Пердью (School of Pharmacy at Purdue University), США, были организованы курсы, на которых изучались основы ядерной физики, инструментов и применение методологии ядерной физики и радиохимии к исследованиям в фармации и науках о жизни. Однако возникновение радиофармацевтики как отдельного направления фармацевтической науки относят к 1955 г., когда в 15-м издании Фармакопеи США (USP) появились первые монографии по радиофармацевтическим препаратам [1]. В 1960-е гг. образовательные программы в области радиофармацевтики были введены в семи университетах США. Вместе с развитием программ образования в Американской фармацевтической ассоциации (American Pharmaceutical Association, APhA) была создана целевая группа для разработки механизма признания радиофармацевтики как отдельной специальности в фармации. В отчете этой группы, опубликованном в 1974 г., было показано, что функции радиофармацевта значительно выходят за рамки функций общей фармацевтической практики [1].

В 1975 г. было опубликовано уведомление Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) о прекращении действия исключения для радиоактивных препаратов из требований Федерального закона о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметических средствах (40 FR 31298). С этого момента обращение всех РФЛП, «...за исключением тех, которые предназначены для определенных исследовательских целей... включая холодные наборы и радиоактивные биологические препараты, должно регулироваться нормативными актами FDA» (цит. по [2]). Одновременно FDA сообщает о намерении рассмотреть новые правила для ядерных аптек или, по крайней мере, центральных радиофармацевтических аптек (Central Radiopharmacies, CRPs). При этом предполагалось, что «...есть время подумать над вопросом, поставленным FDA: есть ли необходимость в дополнительных правилах специально для ядерных аптек?» (цит. по [2]). Таким образом, к 1975 г. в США

практика производства/изготовления РФЛП уже была достаточно развита, но обращение этой группы лекарственных средств не регламентировалось требованиями FDA. Кроме того, к этому времени уже существовали мелкие производства, выполняющие коммерческие централизованные поставки РФЛП в медицинские организации. Одновременно некоторое количество различных РФЛП изготавливали в специальных подразделениях университетских клиник для применения у пациентов этих клиник.

В результате работы целевой группы по радиофармацевтике в 1975 г. в США в составе APhA появилась секция ядерной фармации. В источнике [3] дается следующее определение: «ядерная фармация (также называемая радиофармацией) — это специализация аптечной практики, которая стремится улучшить и укрепить здоровье посредством безопасного и эффективного использования радиоактивных лекарств для диагностики и терапии». Одной из первых задач, которые следовало решить, было создание документа, регламентирующего обязанности радиофармацевта, программы обучения, специфику и направления практики. «Стандарты практики ядерной фармации» были одобрены и приняты в 1978 г. Советом по фармацевтическим специальностям в качестве специализированной практики [3], и «радиофармацевтика» стала официально признанной аптечной специальностью в США и мире. Для разработки сертификационных процедур был создан Совет по ядерной фармации, и в 1982 г. по итогам аттестации 63 слушателям был присвоен статус специалиста (Board certified Nuclear Pharmacist, BCNP). В 1998 г. в США насчитывалось более 430 сертифицированных специалистов, а к 2000 г. их количество превысило 1000 человек [2, 3].

Первое руководство по изготовлению радиофармпрепаратов в больницах Великобритании⁷ было опубликовано Британским институтом радиологии в 1975 г. [4]. Радиофармацевтика как специальность была признана Региональным комитетом фармацевтов в январе 1977 г. Региональный подкомитет по радиофармацевтике в конечном счете преобразовался в Британскую группу по радиофармацевтике (UK Radiopharmacy Group, UKRG).

Единого образовательного стандарта для подготовки радиофармацевтов в государствах Европейского союза в настоящее время не существует. Тем не менее большинство специалистов,

⁷ Taylor DM, Brock M, Frier M, et al. Guidelines for the preparation of radiopharmaceuticals in hospitals. London: British Institute of Radiology; 1975.

работающих в университетских клиниках и центрах ядерной медицины, проходят специальную подготовку, организованную с 1998 г. по инициативе EANM в Цюрихском техническом университете (совместно с Люблянским и Лейпцигским университетами). Полноценная программа последипломного образования по радиофармацевтике состоит из трех модулей («Фармацевтика и законодательство», «Радиофармацевтическая химия», «Радиофармакология и клиническая радиофармацевтика») с обязательной сдачей экзамена по каждому модулю, также обязательны практическая работа в отделении радиофармацевтики в течение 2–3 лет и подготовка в рамках курса национальных требований по радиационной безопасности. После окончания обучения и подтверждения квалификации выпускники получают сертификат об обучении (CAS) в области радиофармацевтики, который дает право для работы в качестве радиофармацевта в Европе.

Госпитальная радиофармация

Переход к интенсивному развитию ядерной медицины и госпитальной радиофармации (изготовлению РФЛП на месте применения) в США, Канаде и ряде европейских государств связывают с внедрением генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (вторая половина 1960-х годов) и наборов реагентов (cold kits) для быстрого изготовления РФЛП непосредственно в клинике. В 1980-е годы использовались более 20 различных наборов и РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Применение этого радионуклида становится массовым, и поставки препаратов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в инъекционной форме начинают выполнять централизованные радиофармацевтические службы «UNIT DOSE SERVICE», а также централизованные ядерные аптеки, работающие в отдельных регионах.

Развитие ПЭТ и массового применения РФЛП «Фтордезоксиглюкоза, ^{18}F » инициировало начало поставок этого препарата в инъекционной форме. В середине 1990-х в США около 80% всех доз РФЛП реализовывались через коммерческие аптеки (около 250 аптек), при этом некоторые корпорации отпускали более 20 000 единиц индивидуальных доз в день [5]. Одновременно продолжалось централизованное производство, поставки в клиники и применение ряда РФЛП на основе других радионуклидов, получаемых в ядерных реакторах или циклотронах и имеющих более длительные периоды полураспада по сравнению с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6,01 ч), например ^{131}I (8 сут), ^{32}P (14,3 сут), ^{67}Ga (3,3 сут), ^{201}Tl (72,9 ч) и др.

Вместе с тем значительно расширился перечень РФЛП для ПЭТ, причем не только на основе ^{18}F .

Появление на международном рынке российского генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [6] инициировало разработку группы новых рецепторспецифичных препаратов для диагностики нейроэндокринных опухолей, рака предстательной железы и других злокачественных новообразований. Практически одновременно аналоги таких препаратов на основе ^{90}Y , ^{177}Lu , а позже ^{225}Ac и других α - и β -эмиттеров начали исследовать в качестве терапевтических средств. В связи с относительно небольшим периодом полураспада ^{68}Ga (~68 мин), РФЛП на основе этого радионуклида удобно получать с использованием генераторов, которые сегодня уже выпускаются несколькими компаниями [7–9], и наборов реагентов, которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических исследований или уже зарегистрированы [9–11]. Альтернативный подход – прямое получение ^{68}Ga в циклотронах средних энергий в соответствии с ядерной реакцией $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ также реализуется в некоторых медицинских центрах. Далее выполняется синтез ^{68}Ga -РФЛП с использованием наборов реагентов или кассет аналогично препаратам ^{18}F [12, 13]. В обоих случаях РФЛП ^{68}Ga изготавливают непосредственно в радиофармацевтических аптеках медицинских организаций по всему миру.

Два РФЛП ^{177}Lu (LUTATERA® и PLUVICTO®) уже одобрены для медицинского применения FDA и EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам), но еще несколько препаратов с этим радионуклидом изготавливаются в медицинских организациях с целью разработки и исследований новых лекарственных средств. Предложены варианты синтеза таких РФЛП с использованием наборов [14–18], поскольку централизованные поставки готовых РФЛП иногда проблематичны в связи с радиационной нестабильностью векторных молекул в составе препарата. Эта проблема также еще не решена окончательно в части РФЛП ^{225}Ac и других новых препаратов [19, 20].

Таким образом, с учетом некоторых различий, связанных с требованиями национальных систем регулирования обращения радиоактивных материалов и лекарственных средств, в области радиофармацевтики исторически сложилось разделение промышленного производства и госпитального изготовления РФЛП [21]. К производству РФЛП первой группы жестко применяются требования правил надлежащей производственной практики (GMP), к изготовлению РФЛП эти требования формально не предъявляются.

Роль Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) в формировании нормативно-правовой базы радиофармацевтики

Комитетом EANM по радиофармацевтическим наукам (EANM Radiopharmaceutical Sciences Committee, далее — RSC) в разные годы разработано несколько рекомендаций, основанных на принципах GMP, но учитывающих возможности и специфику синтеза РФЛП непосредственно в медицинской организации и названных «Современная надлежащая радиофармацевтическая практика» (сGRPP) [22]. Положения этих рекомендаций пересматривали неоднократно, последняя редакция⁸ опубликована в 2021 г. Руководство предназначено для некоммерческих изготовителей РФЛП, таких как ядерные аптеки в медицинских организациях, отделения ядерной медицины, исследовательские ПЭТ-центры. В структуру Руководства включены 3 раздела, в которых рассматриваются: общие аспекты, применимые ко всем уровням операций по изготовлению РФЛП; изготовление малых серий РФЛП с использованием лицензированных (зарегистрированных) генераторов и наборов; в отдельном разделе рассматриваются более сложные процессы изготовления малых серий РФЛП из нелицензионных исходных материалов, часто включающие стадии очистки фильтрованием и стерилизации.

В источнике [23] отмечается, что в связи с подготовкой реформы фармацевтической системы Европейского союза EANM проводит активную работу с целью привлечения внимания европейских регуляторных органов к проблемам ядерной медицины. В ходе подготовки законодательных предложений EANM были определены три основных подхода:

1) исходными материалами для синтеза РФЛП являются радионуклидные предшественники и радионуклидные генераторы, к которым не предъявляются требования обязательной регистрации за исключением уже применяемых в рецептурах на основе наборов или непосредственно в качестве лекарственных средств. Это значительно повысит доступность радионуклидов и РФЛП для отделений радиофармации и ядерной медицины в интересах пациентов [24]; 2) требование лицензирования производства для исследуемых РФЛП исключается в случаях, если процесс изготовления осуществляется

лицами, юридически уполномоченными в соответствующем государстве — члене ЕС на проведение такого процесса, и если РФЛП предназначен для «внутреннего использования» в больницах, медицинских центрах или клиниках. Данное положение внесено при пересмотре Директивы о клинических исследованиях и в новом Регламенте о клинических исследованиях № 536/2014⁹, EANM также предлагает ввести аналогичное положение при пересмотре Директивы 2001/83/ЕС;

3) пересмотренная Директива о фармацевтическом законодательстве не должна наносить ущерба каким-либо положениям Директивы Совета 2013/59/Евратом (Council Directive 2013/59/Euratom) [25]. По всем аспектам, связанным с радиационной защитой, а также с дозированием и применением РФЛП, Директива Евратома должна иметь преимущественную силу над Директивой по фармацевтическому законодательству. Крайне важно, чтобы данное положение было отражено не только в декларативной части, но и во всех соответствующих разделах нового фармацевтического законодательства.

С точки зрения авторов настоящей публикации, первое предложение несколько спорно. Можно согласиться с тем, что производитель радионуклидов для разных промышленных целей не может обеспечить полный цикл получения радионуклидного предшественника как медицинского продукта в соответствии с принципами GMP. Однако раствор радионуклида, поступающий в медицинскую организацию для синтеза конкретного РФЛП, должен соответствовать требованиям национальной или международной фармакопей, предъявляемым к качеству аналогичных продуктов. Второй тезис акцентирует внимание на необходимости наличия компетентного сертифицированного персонала, задействованного в синтезе РФЛП в медицинской организации. Если это условие выполняется, нет необходимости изготовления РФЛП, в том числе для клинического исследования, в условиях аттестованной по GMP площадки. Что касается третьего тезиса, следует отметить, что во всех государствах, использующих радиоактивные материалы (в том числе и в составе РФЛП), национальные требования радиационной безопасности всегда имели преимущественную силу по сравнению с другими нормативными

⁸ Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (сGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2021;6(1):8. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>

⁹ Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.

актами¹⁰. Однако необходимы специальные предостережения или исключение отдельных процедур, приводящих к превышению допустимых доз облучения персонала при фармацевтической разработке и на других стадиях обращения с РФЛП. В целом предложения EANM после принятия могут сыграть исключительно позитивную роль в развитии ядерной медицины не только в ЕС, но и в мире.

В развитие темы совершенствования нормативно-правового регулирования обращения РФЛП в 2024 г. опубликованы материалы с изложением позиции ведущих экспертов в области ядерной медицины «...по облегчению доступа пациентов к радиофармпрепаратам» [26] по результатам междисциплинарного технического совещания МАГАТЭ «Медико-фармацевтическое регулирование радиофармпрепаратов». Эта публикация подробно описывает свойства РФЛП, «...которые требуют специального регулирования, учитывая влияние переменного состава радиофармпрепаратов, требования к персоналу, методы производства и обеспечения качества, необходимость взаимодействия регулирующих органов (фактически имеет место двойное регулирование в направлениях фармации и радиационной безопасности) и специализированного обучения, а также упрощения процедуры получения разрешения на продажу (регистрации) для обеспечения доступности радиофармпрепаратов».

Природа и свойства РФЛП достаточно хорошо описаны, часть характеристик нормирована, однако существуют несколько принципиальных моментов, внимание на которые должно быть акцентировано, в том числе со стороны регуляторных органов.

1) «С точки зрения фармацевтического риска... химическая токсичность и фармакологические эффекты радиофармпрепаратов гораздо менее критичны по сравнению с обычными фармацевтическими субстанциями (вводимыми в количестве миллимолей или более) и обычно вообще не выражены. Кроме того, радиофармпрепараты обычно применяются строго контролируемым образом только один или несколько раз в течение жизни пациента, что нашло отражение в существенном снижении требований, закрепленных в некоторых руководствах, к доклиническим и клиническим исследованиям. Однако до настоящего времени этот подход принят не всеми регуляторными органами, и часто

объем доклинических и клинических исследований РФЛП оказывается завышенным, что значительно удорожает разработку и увеличивает ее сроки» [26].

2) Классическое понятие стабильной активной фармацевтической субстанции (активного фармацевтического ингредиента), которую можно выделить, для РФЛП неприменимо. Действующее вещество в составе РФЛП образуется в результате реакции радионуклида и векторной молекулы в процессе (как правило, непрерывном) получения препарата. Это вещество не может быть выделено и отдельно протестировано, поэтому «контроль, основанный на риске, обычно применяется на уровне исходных материалов или предшественников, контроля в процессе производства и, насколько это возможно, определения характеристик конечной рецептуры» [26]. Как правило, радионуклид вводят в реакционную смесь, уже содержащую химический предшественник, буферы и эксципиенты. Далее вводят (при необходимости) радиопротектор и другие стабилизаторы радиохимической чистоты, а также разбавляют препарат до необходимого значения объемной активности. Химические предшественники и радионуклиды (радионуклидные предшественники) не являются лекарственными субстанциями и могут рассматриваться как исходные материалы, что должно быть отражено в регуляторных требованиях.

3) Экстемпоральное изготовление значительно расширяет возможности быстрого применения новых РФЛП, необходимых ограниченному кругу пациентов (вплоть до единичных пациентов). Регистрация таких препаратов не требуется. Однако, по мнению экспертов, должен существовать механизм, при котором местные регулирующие органы здравоохранения следует уведомить о намерении организации изготавливать препарат собственными силами [26].

В целом публикация [26] содержит указания на все проблемные моменты, касающиеся современного состояния доступности РФЛП последнего поколения, с том числе и на основе α -излучателей. При этом отмечается, что представленные материалы отражают личные мнения и заключения экспертов в этой области. В заключении рекомендуется «создать международную группу экспертов для предоставления нормативных указаний по РФЛП государствам — членам МАГАТЭ. Такая группа могла

¹⁰ Например, в России — Указ Президента Российской Федерации от 13.10.2018 № 585 «Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

бы способствовать общему пониманию требований для многих стран и служить ограничению потенциальных препятствий или проблем из-за разного понимания и ожиданий заинтересованных сторон» [26].

Авторы [27] проанализировали национальные нормативно-правовые базы 9 государств (Франция, Италия, Бельгия, Германия, Дания, Финляндия, Испания, Австрия и Великобритания), в которых применяется Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС в отношении изготовления РФЛП вне рамок процедуры регистрации в Европе. В каждом из государств существуют национальные особенности в отношении требований к процедурам, оборудованию и документации по изготовлению РФЛП, уровню подготовки персонала и другие. Эти требования изложены в документах, разработанных национальными регуляторными агентствами. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии согласованности регуляторных требований, действующих в различных государствах Европы в отношении маломасштабного изготовления РФЛП. Большинство не считает необходимым придерживаться соответствия GMP при изготовлении РФЛП, а последняя редакция «Руководства по надлежащей практике изготовления... (сGRPP)¹¹», созданная с участием экспертов всех государств на уровне EANM, фактически принята к исполнению только в Австрии и некоторых землях Германии (где требования устанавливаются на местном уровне). Авторы [27] отмечают, что «отсутствие согласованности в отношении маломасштабных радиофармацевтических препаратов... приводит к значительным различиям в использовании, обеспечении качества и доступности радиофармацевтических препаратов по всей Европе». Поэтому «...власти должны стремиться найти способ решить эту сложную проблему... на благо пациентов».

Практика изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации

Основные этапы истории развития российской радиофармацевтики описаны в источнике [28], а также в справочном издании¹². С началом серийного производства генераторов ^{99m}Tc и первых наборов к ним (1970-е гг. — завод «Медрадио-

препарат», а затем предприятия Министерства среднего машиностроения СССР), а также поставок аналогичной импортной продукции в отделениях радионуклидной диагностики отечественных медицинских организаций фактически началось изготовление РФЛП. Следует с сожалением отметить, что процедура растворения реагента в растворе Na^{99m}TcO₄ (когда происходит образование нового соединения — комплекса восстановленного ^{99m}Tc определенного состава) казалась аналогичной, например, растворению пенициллина в новокаине. Считалось, что с такой процедурой вполне может справиться медсестра, в обязанности которой входило внутривенное введение РФЛП пациенту и которой не обязательно знать, что в случае получения таким образом РФЛП происходит химическая реакция с образованием нового соединения радионуклида. Инструкции по медицинскому применению РФЛП этой группы не включали требования обязательного контроля качества до введения пациенту (в отличие от инструкций для зарубежных аналогов этих РФЛП), поэтому его не проводили, время от времени получая неудовлетворительные и необъяснимые результаты сцинтиграфии. В штатных расписаниях отделений, где выполнялась планарная сцинтиграфия и (или) ОФЭКТ, отсутствовали должности радиохимиков или провизоров. Нет их и сегодня, и в этом плане опыт российской ядерной медицины нельзя считать позитивным.

В Государственную фармакопею (ГФ) СССР требования, касающиеся РФЛП, впервые были внесены в 1968 г.¹³ Одновременно в 1968 г. на базе Препарационной лаборатории Института биофизики Министерства здравоохранения СССР образованы первое отечественное производство РФЛП (завод «Медрадиопрепарат») и научное подразделение «Отдел изотопов и источников излучения», основными задачами которого стали разработка и внедрение в производство и клиническую практику новых РФЛП. В ГФ СССР XI изд. (1987 г.) были введены две общие фармакопейные статьи (ОФС), касающиеся общих свойств РФЛП, «Радиоактивность» и «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах», одновременно разрабатывались и ежегодно вводились в действие временные фармакопейные статьи (ВФС), а позже фармакопейные статьи

¹¹ Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (сGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2021;6(1):8. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>

¹² Сковцова ВИ, ред. Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2020. Гл. 2. С. 17–63.

¹³ ФС 624. Раствор натрия о-йодгиппурата, меченного йодом-131, для инъекций. Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: 1968.

(ФС) на все РФЛП, используемые в клинической практике. В ГФ РФ XII изд. (2008 г.) появляется ОФС 42-0073-07 «Радиофармацевтические препараты», разработанная на основе упомянутых выше ОФС ГФ СССР XI изд. и аналогичной монографии Европейской фармакопеи. В разделе «Перечень основных разделов ФС и фармакопейных статей предприятия (ФСП) на радиофармацевтический препарат» этой ОФС приводится перечень показателей качества для РФЛП, предоставляемых в медицинские организации в готовой для использования форме, и для препаратов, приготавливаемых на месте применения. При этом отдельно описан лиофилизат (нерадиоактивный реагент) для приготовления РФЛП и готовый к применению РФЛП.

Следует отметить, что в фармакопеях США, Европы, Международной и других национальных и региональных фармакопеях до настоящего времени отсутствуют монографии на лиофилизаты (холодные наборы) для изготовления РФЛП и приводятся только сведения, касающиеся РФЛП в инъекционной форме, содержащих соединения ^{99m}Tc , ^{68}Ga и др. В ОФС.1.11.0001.15, включенной в ГФ РФ XIII изд. (2015 г.) и ГФ РФ XIV изд. (2018 г.), лиофилизаты не упоминаются, а в ОФС.1.11.0001 (ГФ РФ XV изд., 2023 г.) перечень показателей качества РФЛП, изготавливаемых в медицинских организациях, представлен в двух вариантах:

- для РФЛП, изготовленных с использованием радионуклидных генераторов или растворов радионуклидов и наборов реагентов;
- для РФЛП, изготовленных в ПЭТ-центрах на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинских учреждениях.

Таким образом, в ГФ РФ установлены различия между разными типами изготовленных РФЛП, что в некоторой степени аналогично градации, описанной в европейском руководстве cGRPP [22]. Однако установленные в ОФС.1.11.0001 требования неоднозначны и иногда трудно выполнимы по следующим причинам:

- не всегда понятно, что относится к наборам реагентов для изготовления РФЛП, которые сами по себе лекарственными препаратами не являются, но сегодня поступают в медицинские организации, будучи зарегистрированными в установленном порядке; однако в течение последних 10 лет стихийно сложились два пути государственной регистрации наборов реагентов для приготовления РФЛП в медицинских организациях, а именно:

а) регистрация набора каждого наименования в качестве лекарственного средства с полным циклом доклинических и клинических исследований, представлением результатов в виде регистрационного досье, длительной (иногда многолетней) экспертизой и последующим выполнением всех требований, сопровождающих ввод лекарственного средства в обращение, а также системы фармаконадзора ЛП, при этом сведения о государственной регистрации ЛП вносятся в государственный реестр лекарственных средств¹⁴, например ЛП-№(008179)-(PF-RU); ЛП-№(00005559)-(PF-RU); ЛП-№(004429)-(PF-RU); ЛП-008717);

б) регистрация одного или одновременно нескольких наборов как расходных материалов к радионуклидному генератору, регистрируемому в качестве медицинского изделия; при этом наборы могут поставляться отдельно от генератора; сведения о регистрации вносятся в государственный реестр медицинских изделий¹⁵, например РЗН 2014/1389; РЗН 2022/18648, в целом процедура значительно менее затратна по стоимости, объему представляемой информации и времени по сравнению с регистрацией ЛП;

- не ясно, можно ли рассматривать кассету для изготовления РФЛП с помощью модуля синтеза как такой же набор, отличающийся только видом упаковки, и как должны (или не должны) регистрироваться такие кассеты; часть поставщиков провела регистрацию кассет как расходных материалов к модулям синтеза, но во многих организациях используются незарегистрированные, иногда самодельные кассеты;
- в ведущих медицинских центрах, получивших право изготовления РФЛП (соответствующее указание в лицензии на фармацевтическую деятельность), проводят изготовление РФЛП для радионуклидной терапии на основе β - и α -излучающих радионуклидов, указания о требованиях к показателям качества которых отсутствуют в ОФС.1.11.0001, но именно в случае терапевтических РФЛП применение ненадежных исходных компонентов и нечеткое соблюдение требований контроля качества синтезируемых РФЛП может иметь негативные последствия.

В ОФС.1.11.004 «Радиофармацевтические лекарственные препараты экстенпорального изготовления» изложены требования к системе

¹⁴ <https://grls.minzdrav.gov.ru>

¹⁵ <https://roszdravnadzor.gov.ru>

обеспечения качества при изготовлении РФЛП, персоналу, помещениям и оборудованию, процессам изготовления и контроля качества, но в части перечня показателей качества приведена ссылка на ОФС.1.11.0001, где требования к РФЛП для радионуклидной терапии отсутствуют.

Очевидно, что система ядерных аптек, существующая несколько десятилетий за рубежом, не может мгновенно возникнуть и стать совершенной в России. С публикацией приказа Минздрава России от 22.05.2023 г. № 249н¹⁶ (далее — приказ № 249н) сложилась ситуация, когда в России фактически действуют два документа, устанавливающих порядок изготовления РФЛП¹⁷. Отличительной особенностью приказа № 249н (по сравнению с приказом № 1218н) является отсутствие требования изготовления РФЛП непосредственно в медицинской организации и рекомендуемых перечней показателей качества РФЛП. Кроме того, при изготовлении РФЛП разрешается использование лекарственных средств или субстанций, включенных в ГРЛС или единый реестр лекарственных средств ЕАЭС. Очевидно, что конкретные требования могут быть установлены и согласованы при подготовке и прохождении аптечной организацией процедуры лицензирования фармацевтической деятельности, но при этом действует приказ № 780н¹⁸, в котором установлено, что аптека РФЛП должна быть структурным подразделением медицинской организации. В результате многочисленных дискуссий о том, в рамках какого порядка изготовления РФЛП можно организовать работу, практически все медицинские организации, где имеет место изготовление незарегистрированных РФЛП (кроме тех, где работают только с РФЛП ^{99m}Tc), предпочли пройти процедуру лицензирования фармацевтической деятельности. Сегодня перечень медицинских организаций, имеющих лицензированные подразделения изготовления РФЛП, насчитывает около 20 позиций. Наряду с ведущими национальными медицинскими центрами в перечень входят частные медицинские организации.

Таким образом, приказы Минздрава России 2020–2023 гг., новые монографии ГФ РФ XV изд.

и другие документы создали базу для внедрения в клиническую практику новых методов и средств диагностики и лечения в первую очередь злокачественных новообразований, а также некоторых других заболеваний. Тем не менее в нашей стране практика организации ядерных аптек еще не стала рутинной, и есть ряд задач, которые необходимо решить для нормального функционирования таких аптек. Предстоит создать систему подготовки специалистов, владеющих одновременно знаниями в области фармации, ядерной физики и радиохимии, то есть фактически создать специализацию «радиофармацевтическая химия». В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативные документы, регламентирующие необходимость проведения доклинических исследований для РФЛП, изготавливаемых экстенпорально в рамках аптеки медицинской организации. На наш взгляд, для оригинальных РФЛП аптечного изготовления необходимо проведение исследований, которые в полной мере подтвердили бы безопасность, качество и эффективность в рекомендованном для клинического применения РФЛП режиме. В отдельных случаях программа исследований воспроизведенных в аптеке известных и (или) гибридных РФЛП может быть существенно ограничена или отменена, однако следует установить порядок согласования объема таких исследований. Следует ускорить процедуры внесения дополнений и корректировок в документацию по радиационной безопасности, регламентирующую порядок начала работ с новыми радионуклидами в условиях аптеки и клинического применения соответствующих РФЛП.

Следует отметить нерешенные задачи по финансированию лечения пациентов с применением незарегистрированных РФЛП. Такие препараты нельзя применять для лечения по квотам. Применение РФЛП ²²³Ra, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁸Re, ⁹⁰Y, ¹⁵³Sm, ⁸⁹Sr¹⁹ возможно в рамках оказания платных услуг, но это не всегда по силам пациентам. Кроме того, внесение изменений в нормативные документы федерального уровня с появлением каждого нового препарата, например РФЛП ²²⁵Ac и других радионуклидов, не происходит мгновенно, а требует определенного времени.

¹⁶ Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (раздел X).

¹⁷ Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

¹⁸ Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

¹⁹ Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Опыт организации аптеки с правом изготовления радиофармацевтических препаратов

Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций» был первым нормативным актом, который ввел новый вид аптечной организации — «аптека, как структурное подразделение медицинской организации: ...производственная с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов». Практически одновременно был уточнен «Порядок изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»²⁰. Это открыло возможность изготовления незарегистрированных РФЛП и применения их у пациентов российских медицинских организаций. В 2021 г. первая в России аптека РФЛП была создана в клинике № 2 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (далее — Аптека РФЛП).

Для организации процесса изготовления РФЛП были подготовлены следующие помещения (рис. 1):

санпропускник, блок подготовки неактивных реагентов для синтеза РФЛП (растворителей, буферных растворов и др.), блок синтеза РФЛП, блок контроля качества. Все помещения соединены между собой передаточными шлюзами. Перед началом работ Аптеки РФЛП были получены: лицензия Ростехнадзора на эксплуатацию радиационных источников (открытых) с перечнем применяемых радионуклидов и санитарно-эпидемиологическое заключение на работы с открытыми источниками ионизирующего излучения в данных помещениях организации, а также лицензия Росздравнадзора на фармацевтическую деятельность, включая вид выполняемых работ — «изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов для медицинского применения».

Номенклатура препаратов аптечного изготовления в 2021–2022 гг. включала 3 РФЛП (табл. 1), два из которых — оригинальные препараты на основе микросфер альбумина крови человека (МСА), меченных ¹⁸⁸Re. РФЛП «Артрорен-МРНЦ» содержит МСА размером 5–10 мкм и применяется для радиосиновиортеза [29], в клиническом исследовании РФЛП «Гепаторен-МРНЦ»

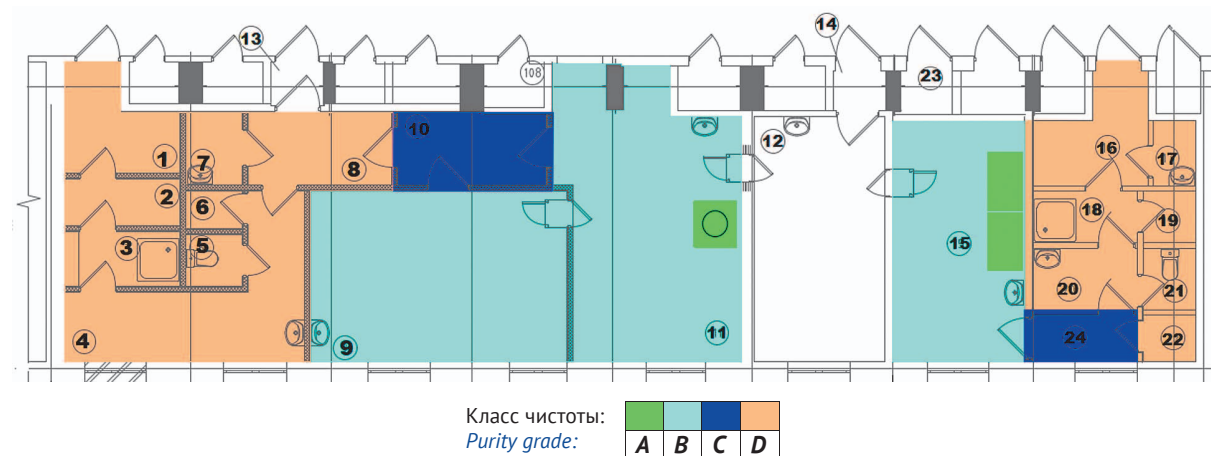


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Схема расположения помещений аптеки с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов МРНЦ им. А.Ф. Цыба

1–7 — санпропускник № 1. 1 — гардероб домашней одежды; 2 — пункт радиометрического контроля; 3 — душевая; 4 — гардероб спецодежды; 5 — санузел; 6 — кладовая грязной спецодежды; 7 — комната уборочного инвентаря; 8 — тамбур; 9 — помещение подготовки к синтезу (комната с неактивными реагентами); 10 — шлюз; 11 — помещение синтеза РФЛП (¹⁷⁷Lu); 12 — помещение приемки и контроля качества; 13 — шлюз (аварийный выход); 14 — шлюз; 15 — помещение синтеза РФЛП (²²⁵Ac, ²²⁷Th, ¹⁸⁸Re); 16–23 — санпропускник № 2. 16 — гардероб домашней одежды; 17 — комната уборочного инвентаря; 18 — душевая; 19 — пункт радиометрического контроля; 20 — гардероб спецодежды; 21 — санузел; 22 — кладовая грязной спецодежды; 23 — техническое помещение; 24 — шлюз

Fig. 1. Radiopharmacy Layout, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre

1–7 — sanitary inspection room No. 1. 1 — plain suits cloakroom; 2 — radiometric control point; 3 — shower room; 4 — workwear room; 5 — toilet; 6 — dirty workwear storage; 7 — cleaning equipment room; 8 — tambour; 9 — synthesis preparation room (room with inactive reagents); 10 — airlock; 11 — RP synthesis room (¹⁷⁷Lu); 12 — acceptance and quality control room; 13 — airlock (emergency exit); 14 — airlock; 15 — RP synthesis room (²²⁵Ac, ²²⁷Th, ¹⁸⁸Re); 16–23 — sanitary inspection room No. 2. 16 — street clothes cloakroom; 17 — cleaning equipment room; 18 — shower room; 19 — radiometric control point; 20 — workwear room; 21 — toilet; 22 — dirty workwear storage; 23 — technical room; 24 — airlock

²⁰ Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

Таблица 1. Сведения о радиофармацевтических лекарственных препаратах, изготовленных в аптеке МРНЦ им. А.Ф. Цыба

Table 1. Radiopharmaceuticals produced in the Radiopharmacy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre

Радионуклид <i>Radionuclide</i>	Радиофармацевтический лекарственный препарат <i>Radiopharmaceutical</i>		Количество изготовленных доз по годам <i>Number of prepared doses by year</i>				
	Наименование <i>Name</i>	Назначение <i>Purpose</i>	2021	2022	2023	2024	2025
¹⁸⁸ Re	Артрорен-МРНЦ (МСА, ¹⁸⁸ Re 5–10 мкм) <i>Artroren-MRRC</i> (MSA, ¹⁸⁸ Re 5–10 μm)	Радиосиновиортез <i>Radiosynoviorthesis</i>	2	20	30	10	10
	Гепаторен-МРНЦ (МСА, ¹⁸⁸ Re 20–40 мкм) <i>Hepatoren-MRRC</i> (MSA, ¹⁸⁸ Re 20–40 μm)	Лечение неоперабельно- го рака печени методом радиоэмболизации <i>Radioembolisation</i> <i>of unresectable liver cancer</i>	2	18	32	4	0
	Золерен, ¹⁸⁸ Re (Золедронат, ¹⁸⁸ Re) <i>Zoleren, ¹⁸⁸Re</i> (Zoledronate, ¹⁸⁸ Re)	Терапия костных метастазов <i>Treatment of bone</i> <i>metastases</i>	0	0	0	0	5
¹⁷⁷ Lu	Лютапрост-МРНЦ (¹⁷⁷ Lu-ДОТА-ПСМА) <i>Lutaprost-MRRC</i> (¹⁷⁷ Lu-DOТА-PSMA)	Терапия рака предстательной железы <i>Therapy of prostate cancer</i>	5	98	219	280	350
	¹⁷⁷ Lu-DOTATOC/TATE	Терапия нейроэндокрин- ных опухолей <i>Therapy of neuroendocrine</i> <i>tumours</i>	0	0	0	45	240
^{99m} Tc*	^{99m} Tc-Hynic-iPSMA	Диагностика рака предстательной железы <i>Diagnostics of prostate</i> <i>cancer</i>	0	0	0	3	8
	^{99m} Tc-Hynic-TOC/TATE	Диагностика нейроэндо- кринных опухолей <i>Diagnostics of</i> <i>neuroendocrine tumours</i>	0	0	0	0	5
²²⁵ Ac**	Простактин-МРНЦ (²²⁵ Ac-ДОТА-ПСМА) <i>Prostactin-MRRC</i> (²²⁵ Ac-DOТА-PSMA)	Терапия рака предстательной железы <i>Therapy of prostate cancer</i>	0	0	90	188	150 (200)
	²²⁵ Ac-ДОТА-SP (в рамках сотрудничества с Neuro- surgical Center, Bern) <i>²²⁵Ac-DOТА-SP (in coope- ration with Neurosurgical</i> <i>Center, Bern)</i>	Таргетная α-терапия мультиформной глиобластомы <i>Targeted alpha therapy of</i> <i>glioblastoma multiforme</i>	0	0	0	0	2 (5)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. МСА — микросферы альбумина крови человека.

* Изготовление в требуемых количествах после освоения передано в отделение радионуклидной диагностики, оснащенное для работ с ^{99m}Tc.

** В скобках — плановая потребность в РФЛП, содержащем ²²⁵Ac, на 2025 г., несоответствие объемов фактического и планового изготовления объясняется недостатком (по количеству) поставляемого предшественника ²²⁵Ac.

Note. HSAM, Human serum albumin microspheres.

* The required quantities of the developed radiopharmaceuticals are produced in the Department of radionuclide diagnostics equipped to work with ^{99m}Tc.

** In parenthesis — estimated RP requirement containing ²²⁵Ac for 2025; discrepancy between the estimated and the actual scope is caused by undersupply (quantity not sufficient) of ²²⁵Ac precursor.

на основе МСА 20–40 мкм подтверждена его безопасность для внутриартериальной радиоэмболизации неоперабельных опухолей печени [30]. РФЛП «Лютапрост-МРНЦ» является воспроизведенным аналогом препарата «Pluvicto®» – таргетного РФЛП для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) [31]. Фармацевтическая разработка и доклинические исследования этих и последующих РФЛП до начала изготовления в Аптеке РФЛП были выполнены в Лаборатории экспериментальной ядерной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Потоки по изготавливаемым РФЛП разделяют по времени – в один день изготавливают только один вид РФЛП, которые используют для лечения пациентов в день изготовления. В 2022 г. в связи с необходимостью начала работ с новыми РФЛП, в том числе на основе α -излучающих радионуклидов, в состав Аптеки РФЛП включен второй блок синтеза РФЛП, оборудованный защитным шкафом с ламинарным потоком воздуха.

С 2023 г. в Аптеке РФЛП МРНЦ им. А.Ф. Цыба начали изготавливать РФЛП «Простактин-МРНЦ»

(^{225}Ac -ДОТА-ПСМА, терапия метастазирующего кастрационно-резистентного РПЖ), планируется разработка других РФЛП с ^{225}Ac . В 2024 г. в номенклатуре Аптеки появился воспроизведенный аналог зарубежного РФЛП «Lutatera®» (^{177}Lu -DOTATATE), применяемого для терапии злокачественных нейроэндокринных новообразований. В первом блоке синтеза изготавливают РФЛП ^{177}Lu , во втором блоке синтеза – РФЛП ^{225}Ac и ^{188}Re (проводятся работы по трансферу технологии разработанного ранее РФЛП «Золерен, ^{188}Re » [32], табл. 1).

В соответствии с приказом по МРНЦ им. А.Ф. Цыба заведующая Аптекой РФЛП (специалист с высшим фармацевтическим образованием) и сотрудники, имеющие доступ к работе в Аптеке РФЛП, а также медперсонал, непосредственно работающий с РФЛП, относятся к категории А. На всех этапах изготовления РФЛП обеспечен контроль радиационной безопасности. Химические предшественники (ДОТА-ПСМА, DOTATATE и др.) в МРНЦ им. А.Ф. Цыба поставляют АО «Фарм-Синтез» в виде лиофилизатов по 0,1 или 0,3 мг. Такое количество предшественника обычно необходимо

Таблица 2. Радионуклидные предшественники для изготовления радиофармацевтических препаратов в аптеке МРНЦ им. А.Ф. Цыба

Table 2. Radionuclide precursors for RP preparations in the Radiopharmacy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre

Наименование <i>Name</i>	Химическая форма <i>Chemical form</i>	Производитель <i>Manufacturer</i>	Примечания <i>Notes</i>
Генератор ^{188}Re <i>^{188}Re generator</i>	Раствор натрия перрената, ^{188}Re <i>Sodium perrenate, ^{188}Re solution</i>	АО «ГНЦ РФ ФЭИ» <i>I.I. Leypunsky Institute of Physics and Power Engineering</i>	Зарегистрирован как медицинское изделие <i>Registered as a medical device</i> Marketing authorisation No. P3H 2021/13914
^{177}Lu (без добавления носителя) <i>(no carrier added)</i>	Раствор [^{177}Lu] LuCl_3 в 0,1 М HCl <i>Solution [^{177}Lu]LuCl_3 in 0.1 M HCl</i>	АО «ГНЦ НИИАР» <i>Research Institute of Atomic Reactors</i>	Удельная активность не менее 1110 ТБк/г <i>Specific activity not less than 1,110 TBq/g</i>
^{177}Lu (с носителем) <i>(carrier added)</i>	Раствор [^{177}Lu] LuCl_3 в 0,05 М HCl <i>Solution [^{177}Lu]LuCl_3 in 0,05 M HCl</i>	АО «ИРМ» <i>Institute of Reactor Materials</i>	Удельная активность не менее 1110 ТБк/г на дату отправки <i>Specific activity not less than 1,110 TBq/g on the date of sending</i>
^{225}Ac	^{225}Ac в твердой форме <i>in solid form</i>	АО «ГНЦ-ФЭИ» <i>I.I. Leypunsky Institute of Physics and Power Engineering</i>	Отношение суммарной массы нерадиоактивных примесей к активности ^{225}Ac не более 370 мкг/ГБк <i>The ratio of the total non-radioactive mass to the activity of actinium-225 is no more than 370 $\mu\text{g}/\text{GBq}$</i>
Генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <i>$^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator</i>	Раствор натрия пертехнетата, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <i>Sodium pertechnetate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ solution</i>	АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» <i>Karpov Research Institute of Physics and Chemistry</i>	Зарегистрирован как лекарственное средство <i>Registered as a medicine</i> P N001868/01

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. Сведения о показателях качества можно найти в Каталоге радионуклидной продукции научного дивизиона Госкорпорации «Росатом» (рекламное издание). Димитровград: АО «ГНЦ НИИАР»; 2022.

Note. For quality parameters, see Catalogue of radionuclide products, Scientific division, Rosatom State Atomic Energy Corporation (promotion material). Dimitrovgrad Research Institute of Atomic Reactors, 2022.

для изготовления серии РФЛП для нескольких пациентов. Сертификат анализа каждого продукта свидетельствует о его соответствии показателям, установленным в ОФС.1.11.0005 «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов». Предприятие имеет лицензию Минпромторга России на производство лекарственных средств и соответствует принципам надлежащей производственной практики ЕАЭС. Однако выполнить выпускающий контроль качества предшественника в заказанных фасовках у производителя, а также входной контроль у изготовителя РФЛП не представляется возможным. Производитель проводит контроль готового продукта на нерасфасованной серии. Радионуклидные предшественники поставляют предприятия Госкорпорации «Росатом» (табл. 2). Следует отметить, что в настоящее время силами этих предприятий проводится работа по актуализации сертификатов радионуклидной продукции в соответствии с требованиями новых монографий ГФ РФ XV изд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практика первичной клинической апробации новых РФЛП, изготовленных в госпитальной ядерной аптеке, многократно оправдала себя во всем мире, несмотря на то что практически в каждом государстве существуют свои подходы и варианты такой практики. Поэтому нет смысла целиком ориентироваться на опыт какого-то государства или, например, Европы в целом, но стоит, создавая свою систему организации работы по изготовлению РФЛП, выбрать то лучшее, что уже годами наработано и подтвердило целесообразность. Бесспорны два преимущества практики изготовления в начале жизненного цикла каждого РФЛП:

- это наиболее короткий путь к пациенту жизненно необходимого для него препарата;
- возможность без серьезных капиталовложений оценить необходимость последующей организации крупномасштабного промышленного производства РФЛП для ввода препарата в широкую клиническую практику.

За последние годы произошло существенное изменение российского законодательства в области производства и изготовления РФЛП. Производственная аптека с правом изготовления РФЛП — новый вид аптечной организации, ранее не существовавший ни в нашей стране, ни где-либо на территории ЕАЭС. Тем не менее практика аптечного изготовления РФЛП не заменяет и не отменяет необходимость государственной регистрации РФЛП, доказавших свою

безопасность и эффективность и производимых в промышленных масштабах. При этом специфика свойств, методов получения и контроля качества РФЛП диктует необходимость специальных подходов и разработки специальных руководств по доклиническим и клиническим исследованиям РФЛП.

Необходимо отметить активность зарубежных профессиональных сообществ по организации дискуссий, опросов и других форм работы, способствующих разработке и принятию решений регуляторными органами, с целью ускорения доступности новейших РФЛП пациентам. В этой связи хотелось бы продолжить и развить установившуюся относительно недавно практику участия сотрудников регуляторных органов в тематических конференциях, организуемых Российским обществом ядерной медицины. Нельзя не согласиться с европейскими экспертами в отношении неприменимости классического понятия «лекарственной субстанции» (активного фармацевтического ингредиента), которую можно выделить, для РФЛП. Поэтому требование описания производства субстанции в регистрационном досье на РФЛП по сути не имеет смысла. Безусловно, позитивным фактором является введение и многолетнее существование во многих регионах мира специальностей «ядерная медицина» и «радиофармацевтика», а также наличие систем подготовки соответствующих специалистов.

Появление в наших ведущих медицинских центрах аптек, изготавливающих РФЛП, будет способствовать развитию отечественной ядерной медицины. Однако нужны дальнейшие шаги на уровне органов исполнительной власти и регуляторных органов, требующие, по мнению авторов, решения. Первоочередными задачами, которые необходимо решить, являются:

- 1) включение в штатное расписание медицинской организации специалистов с высшим и средним техническим образованием в области радиохимии и радиоаналитической химии;
- 2) формирование системы полноценного высшего или среднего специального образования для провизоров в области ядерной физики, радиохимии, радиоаналитической химии;
- 3) подготовка новых редакций Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности и Норм радиационной безопасности, регламентирующих правила лечения пациентов с применением РФЛП аптечного изготовления, в том числе на основе радионуклидов ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{223}Ra , ^{225}Ac и др.;

- 4) создание системы обучения медицинских специалистов методам лечения с использованием незарегистрированных РФЛП;
- 5) определение источников финансирования лечения с применением изготовленных РФЛП, в том числе с привлечением системы обязательного медицинского страхования;
- 6) создание сети мелкосерийных производителей исходных предшественников и других

расходных материалов для синтеза РФЛП в аптеках;

- 7) создание консультативного совета, в который войдут эксперты ведущих медицинских организаций, уже работающих по системе ядерной аптеки, для подготовки решений по организационным и техническим вопросам изготовления и применения незарегистрированных РФЛП в медицинских организациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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. PMID: 10763775
2. Robinson RG, Rhodes BA. Editorial: Whither nuclear pharmacy? *J Nucl Med.* 1976;17(7):577–8. PMID: 1271103.
3. Ponto JA, Hung JC. Nuclear Pharmacy, Part II: Nuclear Pharmacy Practice Today. *J Nucl Med Technol.* 2000;28(2):76–81. PMID: 10824617
4. Ballinger JR. Hospital radiopharmacy in the UK. In: McCready R, Gnanasegaran G, Bomanji J, eds. *A history of radionuclide studies in the UK.* Springer Cham; 2016. P. 129–34. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28624-2_17
5. Callahan RJ. The role of commercial nuclear pharmacy in the future practice of nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 1996;26(2):85–90. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(96\)80029-8](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(96)80029-8)
6. Кодина ГЕ, Козлова МД, Краснов НН и др. Радионуклидный генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для получения физиологически приемлемого раствора ^{68}Ga . Патент Российской Федерации № 2126271; 1998. Kodina GE, Kozlova MD, Krasnov NN, et al. A $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator for producing a physiologically acceptable ^{68}Ga solution. Patent of the Russian Federation No. 2126271; 1998 (In Russ.). EDN: [OSGILW](https://osgilw)
7. Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator, first of its kind – extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [^{68}Ga] Ga-PSMA-11. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020;5(1):5. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0087-y>
8. Lee JY, Choi PS, Yang SD, Park JH. TiO_2 decorated low-molecular chitosan a micro-sized adsorbent for a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system. *Molecules.* 2021;26(11):3185. <https://doi.org/10.3390/molecules26113185>
9. Lepareur N. Cold kit labeling: The future of ^{68}Ga radiopharmaceuticals? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:812050. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812050>
10. Dittrich RP, De Jesus O. Gallium Scan. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567748/>
11. van Brandwijk EA, Aalbersberg EA, Hosseini AS, et al. Automated radiolabelling of [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 (gallium (^{68}Ga)-gozetotide) using the Locametz® kit and two generators. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):31. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00260-4>
12. Pandey MK, DeGrado TR. Cyclotron production of PET radiometals in liquid targets: Aspects and prospects. *Curr Radiopharm.* 2021;14(4):325–39. <https://doi.org/10.2174/1874471013999200820165734>
13. Tremblay S, Beaudoin JF, Bélissant Benesty O, et al. ^{68}Ga -DOTATATE prepared from cyclotron-produced ^{68}Ga : An integrated solution from cyclotron vault to safety assessment and diagnostic efficacy in neuroendocrine cancer patients. *J Nucl Med.* 2023;64(2):232–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263768>
14. Wurzer A, De Rose F, Fischer S, et al. Preclinical comparison of [^{177}Lu] Lu-rhPSMA-10.1 and [^{177}Lu] Lu-rhPSMA-10.2 for endoradiotherapy of prostate cancer: biodistribution and dosimetry studies. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):18. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00246-2>
15. Woźdowska W, Karczmarczyk U, Balog L, et al. Impact of DOTA-chelators on the antitumor activity of ^{177}Lu -DOTA-rituximab preparations in lymphoma tumor-bearing mice. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020;35(8):558–62. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3405>
16. Roohi S, Rizvi SK, Naqvi SAR. ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy: Indigenously developed freeze dried cold kit and biological response in in-vitro and in-vivo models. *Dose Response.* 2021;19(1):1559325821990147. <https://doi.org/10.1177/1559325821990147>
17. Waked A, Crabbé M, Neirinx V, et al. Preclinical evaluation of CXCR4 peptides for targeted radionuclide therapy in glioblastoma. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):52. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00282-y>
18. Ladrière T, Faudemer J, Levigoureux E, et al. Safety and therapeutic optimization of Lutetium-177 based radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1240. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041240>
19. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics.* 2024;14(17):6446–70. <https://doi.org/10.7150/thno.100339>
20. Hooijman EL, Radchenko V, Ling SW, et al. Implementing Ac-225 labelled radiopharmaceuticals: Practical considerations and (pre-)clinical perspectives. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):9. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00239-1>
21. Faivre-Chauvet A, Bourdeau C, Bourgeois M. Radiopharmaceutical good practices: Regulation between hospital and industry. *Front Nucl Med.* 2022;2:990330. <https://doi.org/10.3389/fnume.2022.990330>
22. Decristoforo A, Peñuelas I. Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(4):394–401. PMID: 19834449
23. Patt M, Decristoforo C, de Martini A, et al. The revision of the pharmaceutical legislation – it is time to act for nuclear medicine in Europe. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;51(1):20–4. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06472-1>
24. Neels O, Patt M, Decristoforo C. Radionuclides: medicinal products or rather starting materials? *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2019;4(1):22. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0074-3>
25. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(1):67–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05038-9>
26. Position paper to facilitate patient access to radiopharmaceuticals: Considerations for a suitable pharmaceutical regulatory framework. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):2. <https://doi.org/10.1186/s41181-023-00230-2>
27. Moya E, Cerrato C, Bedoya LM, Guerra JA. Radiopharmaceutical small-scale preparation in Europe: will we be able to harmonize the situation? *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):64. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00281-z>

28. Кодина Г.Е. Институт биофизики — место рождения отечественной ядерной медицины. В кн.: Ильин ЛА, Уйба ВВ, Самойлов АС, ред. *Сборник статей, посвященных 70-летию ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. М.; 2017. С. 96–117. Kodina GE. The Institute of Biophysics — the birthplace of Russian nuclear medicine. In: Ilyin LA, Uiba VV, Samoilov AS, eds. *Conference proceedings. dedicated to the 70th anniversary of the Burnazyan Scientific Research Center*. Moscow; 2017. P. 96–117 (In Russ.).
29. Дороватовский СА, Петриев ВМ, Зверев АВ и др. Радиофармацевтическая композиция для терапии воспалительных заболеваний суставов на основе радионуклида ^{188}Re и микросфер альбумина крови человека, а также состав и способ ее получения. Патент Российской Федерации № 2698101; 2019. Dorovatovskij SA, Petriev VM, Zverev AV, et al. Radiopharmaceutical composition for therapy of inflammatory joint diseases based on radionuclide ^{188}Re and human albumin microspheres, as well as a composition and a method for production thereof. Patent of the Russian Federation No. 2126271; 2019 (In Russ.). EDN: [DTEUFY](https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-18-29)
30. Кучеров ВВ, Петросян АП, Власова ОП и др. Результаты клинического исследования безопасности радиофармацевтического лекарственного препарата с ^{188}Re при проведении внутриартериальной радиоэмболизации. *Радиация и риск*. 2024;33(3):18–29. Kuchеров VV, Petrosyan AP, Vlasova OP, et al. Clinical study's results of the safety of the radiopharmaceutical labeled with Re-188 during intraarterial radioembolization. *Radiation and Risk*. 2024;33(3):18–29. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-18-29>
31. Крылов ВВ, Легкодимова НС, Кочетова ТЮ и др. Радиолгандная терапия ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(4):75–85. Krylov VV, Legkodimova NS, Kochetova TYu, et al. Radioligand therapy with ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. Pharmacokinetics, safety, antitumour efficacy. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022;13(4):75–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>
32. Kochetova T, Krylov V, Smolyarchuk M, et al. ^{188}Re zoledronic acid in the palliative treatment of painful bone metastases. *Int J Nucl Med Res*. 2017;(S):92–100. <https://doi.org/10.15379/2408-9788.2017.08>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.К. Тищенко, П.В. Шегай, А.Д. Каприн — планирование и разработка концепции обзора; О.П. Власова, С.А. Дороватовский — сбор и систематизация данных литературы; А.А. Трапкова, Г.Е. Кодина — критический анализ существующих подходов к организации аптечного изготовления РФЛП; Т.П. Рыжикова — оформление графического материала и окончательного варианта текста рукописи; С.А. Иванов, Г.Е. Кодина — ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Viktoriya K. Tishchenko, Petr V. Shegai, Andrei D. Kaprin planned and developed the review concept. Oksana P. Vlasova, Stanislav A. Dorovatovsky collected and systematised literature data. Alla A. Trapkova, Galina E. Kodina analysed the existing approaches to small-scale RPs production. Tamara P. Ryzhikova designed graphic material and the final version of the manuscript. Sergei A. Ivanov, Galina E. Kodina were responsible for all aspects of the work and approved the final manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент / Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>

Власова Оксана Петровна, канд. биол. наук / Oksana P. Vlasova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-9595>

Тищенко Виктория Константиновна, д-р биол. наук / Viktoriya K. Tishchenko, Dr. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-5976>

Дороватовский Станислав Анатольевич / Stanislav A. Dorovatovsky
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5509-1746>

Рыжикова Тамара Павловна / Tamara P. Ryzhikova
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7816-8781>

Иванов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор / Sergei A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Шегай Петр Викторович, канд. мед. наук / Petr V. Shegai, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор / Andrei D. Kaprin, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук / Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>

Поступила 17.04.2025

После доработки 22.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 17 April 2025

Revised 22 July 2025

Accepted 7 August 2025