

Том 15, № 4
Vol. 15, No. 4
2025

Regulatory research and medicine evaluation

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Радиофармацевтические препараты: на пути к пациенту

www.vedomostincsmrp.ru

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативные правовые акты, регулирующие производство и применение радиофармацевтических лекарственных средств



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



Федеральный закон Российской Федерации от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



Федеральный закон Российской Федерации от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений»



ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»



Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций»



Федеральный закон Российской Федерации от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения»



Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09»



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые читатели!

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) занимают особое место в современном здравоохранении, являясь ключевым инструментом ядерной медицины в диагностике и терапии различных заболеваний — онкологических, кардиологических, неврологических и ряда других. В последние годы сфера радиофармацевтики переживает стремительное развитие, обусловленное научно-техническим прогрессом в ядерных технологиях, ростом потребности в персонализированной медицине, а также усилением международного сотрудничества в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Внедрение новых нормативных механизмов, таких как возможность изготовления незарегистрированных РФЛП в медицинских организациях, открывает дополнительные перспективы для оперативного внедрения инновационных методов диагностики и лечения. Разработка новых классов РФЛП и внедрение в практическое здравоохранение современных технологий позитронно-эмиссионной томографии и тераностики привело к существенному расширению потенциальных возможностей клинической медицины в целом.

Настоящий выпуск журнала посвящен радиофармацевтическим лекарственным препаратам. В выпуске обсуждаются актуальные вопросы разработки, требования к изготовлению (в том числе в ядерных аптеках) и методам контроля качества РФЛП, особенности развития радиофармацевтики в России и перспективы сотрудничества со странами ЕАЭС в этой области. В разделе «Экспертное мнение» эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России дают рекомендации по оформлению документов регистрационного досье РФЛП по процедурам ЕАЭС.

Уверена, что материалы данного выпуска будут полезны фармацевтам, врачам, представителям радиофармацевтических компаний, а также специалистам в области ядерной медицины, исследователям и студентам, в сфере внимания которых находится развитие радиофармацевтических технологий.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

**Ответственный редактор
тематического выпуска:**

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доц.

Научный редактор:

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Агафоницева Тамара Владимировна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя, издателя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала:
Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского при-
менения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных
средств (до мая 2024 г.)

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и междунаро-
дных реферативных и индексных базах данных:
Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитиро-
вания (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, его архив
включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек
WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия
Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives
Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНБ, Research4life, Lens.org, Openaire.eu,
Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,571.

Входит в «Белый список» научных журналов, в Перечень рецензируе-
мых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание ученой степени канди-
дата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения в сфере стандартиза-
ции и оценки качества лекарственных препаратов различных групп,
разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа,
методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по
установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высоко-
технологичные методы доклинических и клинических исследований
лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фар-
макологии, клинической медицины, вопросы рационального приме-
нения лекарственных препаратов на основе принципов персонализиро-
ванной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные
статьи, методические материалы, тематика которых соответствует
медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки
и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)

Подписано в печать:	25.08.2025
Дата выхода в свет	10.09.2025
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» — 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2025

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент (Москва, Россия)

Кошеченко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	100 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue:

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof.

Science Editor:

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Tamara V. Agafonycheva

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder, publisher, and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

The journal was founded in 1999.

The journal was titled *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* until May 2024.

The journal is published six times per year.

This is an open-access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.571.

The journal is included in the Russian Journal Whitelist and the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgment of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including the assessment of medicines interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing:	25.08.2025
Date of publication:	10.09.2025
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Natalya D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitriy V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	100 copies. Free price

Содержание

Том 15, №4 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: НА ПУТИ К ПАЦИЕНТУ
Д.А. Рождественский	372	Разработка и производство радиофармацевтических препаратов в рамках ЕАЭС: основные достижения, направления развития и перспективы
М.Ю. Аникеева, Ю.Д. Александров, Ю.А. Горбунова, Н.В. Попов, А.С. Кошевенко, В.В. Иващенко, Д.С. Иванова, Е.Д. Николаева, А.В. Степанова, Д.И. Федорова	377	Анализ глобальных трендов патентования в радиофармацевтике: диагностика, терапия и тераностика
А.В. Степанова, А.Э. Тихонова, А.С. Кошевенко, Н.В. Попов, К.Ю. Беланов, А.А. Трапкова, В.Ю. Емельянов, С.В. Суров, О.А. Мансуров, К.А. Хрянин, К.Ю. Казарян	391	Планирование и управление процессами разработки радиофармацевтических препаратов с применением шкалы уровней готовности технологии
Г.Е. Кодина, О.П. Власова, В.К. Тищенко, С.А. Дороватовский, Т.П. Рыжикова, С.А. Иванов, П.В. Шегай, А.Д. Каприн, А.А. Трапкова	404	Регуляторные требования к аптечному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов
В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина, Р.Д. Рузиев, Д.А. Припадчев, М.А. Кузнецов	421	Фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор)
Ю.Н. Швецова, А.А. Ерина, В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина, Р.Д. Рузиев, Д.А. Припадчев, М.А. Кузнецов	434	Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах
Ю.Н. Швецова, А.А. Ерина, В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина	444	Разработка и валидация методики определения элементных примесей в флуidezокси глюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой
		ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ
Д.В. Горячев, И.В. Лысикова, А.А. Черная, Е.Д. Бешлиева	451	Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС
		ФАРМАКОПЕЯ
О.В. Евдокимова, И.В. Клинкова	461	Гармонизация фармакопейных требований к маслам жирным растительным
		РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Л.С. Литвин, Е.А. Куликова	471	Стратегические индикаторы в разработке оригинальных препаратов в 2024 году: анализ пайплайнов международных фармацевтических лидеров

Contents

Volume 15, No. 4 2025

MAIN TOPIC:		RADIOPHARMACEUTICALS ON THEIR WAY TO THE PATIENTS
<i>D.A. Rozhdestvensky</i>	372	EAEU Development and Production of Radiopharmaceuticals: Major Achievements, Growth Vectors, and Prospects
<i>M.Yu. Anikeeva, Yu.D. Aleksandrov, Yu.A. Gorbunova, N.V. Popov, A.S. Koshevenko, V.V. Ivashchenko, D.S. Ivanova, E.D. Nikolaeva, A.V. Stepanova, D.I. Fedorova</i>	377	Analysis of Global Patenting Trends in Radiopharmaceutical Industry: Diagnostics, Therapy, and Theranostics
<i>A.V. Stepanova, A.E. Tikhonova, A.S. Koshevenko, N.V. Popov, K.Yu. Belanov, A.A. Trapkova, V.Yu. Emelyanov, S.V. Surov, O.A. Mansurov, K.A. Khryanin, K.Yu. Kazaryan</i>	391	Planning and Management of Radiopharmaceutical Development Processes Using Technology Readiness Level Scale
<i>G.E. Kodina, O.P. Vlasova, V.K. Tishchenko, S.A. Dorovatovsky, T.P. Ryzhikova, S.A. Ivanov, P.V. Shegai, A.D. Kaprin, A.A. Trapkova</i>	404	Regulatory Requirements for Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals
<i>V.M. Shchukin, N.E. Kuz'mina, R.D. Ruziev, D.A. Pripadchev, M.A. Kuznetsov</i>	421	Pharmacopoeial Requirements for Elemental Impurities in Radiopharmaceuticals (Review)
<i>Yu.N. Shvetsova, A.A. Erina, V.M. Shchukin, N.E. Kuz'mina, R.D. Ruziev, D.A. Pripadchev, M.A. Kuznetsov</i>	434	Detecting Elemental Impurities by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry in Russian Radiopharmaceuticals
<i>Yu.N. Shvetsova, A.A. Erina, V.M. Shchukin, N.E. Kuz'mina</i>	444	Elemental Impurity Detection Technique in Fluorodeoxyglucose (¹⁸ F) Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Development and Validation
		EXPERT OPINION
<i>D.V. Goryachev, I.V. Lysikova, A.A. Chernaya, E.D. Beshlieva</i>	451	Developing Marketing Authorisation Dossier of a Radiopharmaceutical: The EAEU Procedure
		PHARMACOPOEIA
<i>O.V. Evdokimova, I.V. Klinkova</i>	461	Harmonising Compendial Requirements for Vegetable Fatty Oils
		MEDICINE DEVELOPMENT
<i>L.S. Litvin, E.A. Kulikova</i>	471	Strategic Indicators in the Development of Original Medicinal Products in 2024: Analysis of Pipelines of International Pharmaceutical Leaders



Дмитрий РОЖДЕСТВЕНСКИЙ:
«Кооперационное взаимодействие между радиолaborаториями и клиническими центрами России, Беларуси и Казахстана будет способствовать созданию высокотехнологичной продукции»

Dmitry ROZHDESTVENSKY:
“Cooperation between radio laboratories and clinical centres of Russia, Belarus, and Kazakhstan will result in high-tech products”

Д.А. Рождественский

Разработка и производство радиофармацевтических препаратов в рамках ЕАЭС: основные достижения, направления развития и перспективы

*Евразийская экономическая комиссия,
ул. Летниковская, д. 2, стр. 2, Москва, 115114, Российская Федерация*

✉ **Рождественский Дмитрий Анатольевич;**
rozhdestvenskiy@eecommission.org

РЕЗЮМЕ

Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г. («Фарма-2030») содержит необходимые механизмы, которые позволят реализовать идею обеспечения технологической независимости Российской Федерации в области фармацевтической промышленности, в том числе в таком важном ее подразделе, как разработка, изучение и производство радиофармацевтических лекарственных препаратов. Своим видением о перспективах разработки, производства, регистрации и применения средств радионуклидной терапии в государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) делится начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии кандидат медицинских наук Дмитрий Анатольевич Рождественский.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; радиоактивные изотопы; Евразийский экономический союз; ЕАЭС; надлежащая производственная практика; GMP; регистрационное удостоверение

Для цитирования: Рождественский Д.А. Разработка и производство радиофармацевтических препаратов в рамках ЕАЭС: основные достижения, направления развития и перспективы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):372–376. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-372-376>

Dmitry A. Rozhdestvensky

EAEU Development and Production of Radiopharmaceuticals: Major Achievements, Growth Vectors, and Prospects

*Eurasian Economic Commission,
2/2 Letnikovskaya St., Moscow 115114, Russian Federation*

✉ **Dmitry A. Rozhdestvensky**; rozhdestvenskiy@eecommission.org

ABSTRACT

A seven-year development plan of Russian pharmaceutical industry (Pharma 2030) includes all the tools that would allow Russia to implement technological self-sufficiency in pharmaceutical industry, in particular in development, research, and production of radiopharmaceuticals. Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Coordination manager for circulation of medicinal products and medical devices, Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission, shares his insights on how to develop, produce, authorise, and apply radio-nuclide therapy in the Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU).

Keywords: radiopharmaceuticals; radioactive isotopes; Eurasian Economic Union; EAEU; Good manufacturing practice; GMP; marketing authorisation

For citation: Rozhdestvensky D.A. EAEU development and production of radiopharmaceuticals: Major achievements, growth vectors, and prospects. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):372–376. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-372-376>

– **Уважаемый Дмитрий Анатольевич, прошло два года с момента принятия новой стратегии «Фарма-2030». Как вы считаете, отвечает ли она задачам обеспечения технологической независимости нашей страны в отношении создания радиофармацевтических лекарственных препаратов?**

В разработке Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г. («Фарма-2030»), утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495-р, принимали активное участие профильные специалисты из различных областей и отраслей фармацевтического производства, исследовательских организаций, а также представители врачебного сообщества. На нескольких отраслевых конференциях представлялись результаты SWOT-анализов, проведенных для конкретных прикладных вопросов реализации этой Стратегии. Надо отметить, что самый активный период разработки Стратегии пришелся на 2021–2022 гг., когда уже были сделаны «выводы из уроков COVID-19» и всем специалистам были ясны последствия тех ограничений, с которыми столкнулась фармацевтическая промышленность ввиду изменившейся внешней геополитической обстановки. В этой связи Стратегия содержит в себе необходимые механизмы, которые позволят реализовать идею обеспечения технологической независимости

Российской Федерации в области фармацевтической промышленности, в том числе в таком важном ее подразделе, как разработка, изучение и производство радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Собственно говоря, данный тезис вынесен в начало раздела II Стратегии, где указано, что «наличие локального производства лекарственных средств и компетенций по их разработке необходимо для обеспечения стратегической независимости государства от внешних и внутренних вызовов и угроз».

– **По вашему мнению, является ли Российская Федерация на данный момент лидером среди государств – членов ЕАЭС по разработке, производству и применению средств радионуклидной терапии?**

Компетенциями по разработке, производству и применению средств радионуклидной терапии среди государств – членов ЕАЭС в той или иной степени обладают три государства – Республика Беларусь, Республика Казахстан и Российская Федерация. Однако наиболее интенсивное развитие эти компетенции получили именно в Российской Федерации. На мой взгляд, это связано не только с наличием предшествующей материальной базы: развитие технологических инноваций сейчас настолько ускорилось, что никакое «большое советское наследие» не способно само по себе успеть за технологическими

разработками последних лет, успехами в области поиска новых сверхтяжелых элементов и их практического применения. В детстве я буквально зачитывался книгой «Популярная библиотека химических элементов» в 2 томах, изданной в 1985 г. В этой книге, во многом не потерявшей актуальности и сейчас, лютецию посвящены всего три страницы, и на последней из них содержится печальный вывод: «Практического значения элемент № 71 пока не имеет». Вот это «пока» закончилось в 20-е годы XXI века, и сейчас благодаря ^{177}Lu дотатату мы можем визуализировать и лечить нейроэндокринные опухоли, ранее считавшиеся плохооперабельными, а благодаря ^{177}Lu -ПСМА — лечить метастатические кастрационно-резистентные формы рака предстательной железы. Так вот, среди перечисленных препаратов лютеция есть и российские разработки, которые идут наравне с самыми передовыми разработками зарубежных транснациональных компаний.

Сохранение в регионе ЕАЭС лидирующих позиций Российской Федерации в разработке, изучении и производстве РФЛП в немалой степени связано как с компетенциями, которыми обладают специалисты, работающие в данной отрасли, так и с теми проблемами, которые им приходится решать. Одной из таких проблем, способствующих развитию технологий изготовления радиофармацевтических препаратов непосредственно в клинических центрах, стала огромная территориальная протяженность Российской Федерации, которая, ввиду объективных логистических трудностей, не позволяла осуществить доставку короткоживущих изотопов в отдаленные регионы. Это привело к тому, что в регионах были созданы специализированные центры, одной из функций которых (помимо лечения пациентов) стала наработка радиоактивных изотопов и клиническое изготовление радиофармпрепаратов «по запросу», в буквальном смысле «у постели больного».

– Как вы оцениваете существующее состояние и перспективы перехода к более тесному сотрудничеству государств — членов ЕАЭС в области разработки и регистрации РФЛП?

Как я уже сказал, компетенции в области разработки и производства радиофармацевтических препаратов есть также у Республики Беларусь и Республики Казахстан, при этом только Российская Федерация обладает достаточными производственными мощностями для наработки самого главного компонента

будущих РФЛП, их «сердца» — радиоизотопов. Например, мощности по наработке изотопа ^{177}Lu таковы, что позволяют обеспечить его наработку не только для рынка Российской Федерации, но и на экспорт. В этой связи я полагаю, что налаживание кооперационного взаимодействия между радиолaborаториями и клиническими центрами России, Беларуси и Казахстана будет способствовать созданию высокотехнологичной продукции с высокой добавленной стоимостью, которая будет не только востребована рынком Союза, но и будет иметь высокий экспортный потенциал.

– Согласно Распоряжению Совета ЕЭК от 5 апреля 2021 г. № 4, к 2025 г. на территории государств-членов ЕАЭС должны быть полностью унифицированы правила производства и регистрации фармацевтических препаратов. Насколько это выполнено в отношении РФЛП?

Данное Распоряжение Совета ЕЭК было принято в целях реализации Стратегических направлений развития евразийской экономической интеграции до 2025 года. В настоящее время в части фармацевтического направления и регулирования обращения лекарственных препаратов эти Стратегические направления полностью выполнены. На всей таможенной территории ЕАЭС действуют единые правила производства всех групп лекарственных средств — Правила надлежащей производственной практики (GMP), утвержденные Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77, которые распространяются в том числе на производство РФЛП. Оценка соответствия производства требованиям GMP осуществляется в соответствии с едиными Правилами проведения фармацевтических инспекций (утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 83 с дополнениями, принятыми в течение 2021–2025 гг.), которые касаются возможности проведения дистанционного инспектирования, а также инспектирования исследовательских центров на соответствие Правилам GLP, GCP и GVP. Таким образом, система фармацевтического инспектирования охватывает не только стадию производства радиофармацевтических препаратов, но и стадии доклинической (GLP) и клинической (GCP) разработки, а также пострегистрационный надзор за безопасностью их применения (GVP). В 2020 г. Комиссия приняла Рекомендацию Коллегии ЕЭК № 9, касающуюся введения в практику «Руководства по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества», которое непосредственно касается организации производства РФЛП.

Наконец, в 2024 г. мы приняли третью часть общего тома Фармакопеи Союза, который содержит общие фармакопейные статьи по радиофармацевтическим препаратам, в том числе препаратам, изготавливаемым непосредственно в клинических центрах.

– В Российской Федерации к настоящему времени зарегистрировано 60 РФЛП, 57 из которых — отечественного производства. Известно ли, сколько из них зарегистрировано или заявлено на регистрацию в соответствии с требованиями ЕАЭС в государствах-участниках?

В Едином реестре зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС сейчас содержатся записи о выдаче регистрационных удостоверений после процедуры приведения в соответствие с Правилами Союза на 26 РФЛП, это 1 зарубежный лекарственный препарат и 25 препаратов российского производства (по 9 препаратов на основе изотопов ^{99m}Tc и ^{18}F , 4 препарата на основе ^{131}I и 3 препарата на основе ^{223}Ra). Следует отметить, что еще к концу 2023 года записи в реестре радиофармацевтических препаратов отсутствовали и возникали опасения, что такое важное направление лекарственного обеспечения не сможет вписаться в механику работы внутреннего рынка, но, как показали последние полтора года, 44% РФЛП вошли в союзный сегмент рынка. При этом статистика, о которой мы с вами говорим, касается только тех препаратов, работы по которым завершены и которые получили союзное регистрационное удостоверение. Заявления на приведение в соответствие оставшихся 32 РФЛП в настоящее время находятся у экспертов в работе.

– Среди перспективных направлений сотрудничества государств — членов ЕАЭС в сфере ядерной медицины можно выделить совместную разработку научных технологий в области создания РФЛП и их химических и радиоизотопных предшественников, а также создание производственных площадок. Насколько это выполнимо, на ваш взгляд, и что может способствовать или, наоборот, препятствовать этому процессу? Как вообще обстоит дело с развитием кооперации государств — членов ЕАЭС в ядерной медицине, в том числе по производству РФЛП на территории ЕАЭС?

Этот вопрос, пожалуй, является наиболее сложным, поскольку в данной области реальных значимых проектов или инициатив мы пока не видим. С одной стороны, как я сказал ранее, потенциал для взаимной кооперации (по

крайней мере, на уровне Беларуси, России и Казахстана) имеется, также имеется заинтересованность специалистов во взаимном сотрудничестве и работе над совместными проектами. Но, как зачастую это случается в жизни, есть и другая сторона медали со своими большими «но». Можно выделить как минимум три фактора, которые выступают в качестве труднопреодолимых препятствий:

1) негативное или настороженное общественное мнение в отношении любых проектов, связанных с использованием радиоактивных материалов. Зачастую такая позиция общественности сформирована прошлым негативным опытом: для Республики Беларусь — это последствия чернобыльской трагедии, для Республики Казахстан — это последствия проведения ядерных испытаний на полигонах Казахстана в советский период его истории. Прошлый негативный опыт заставляет общественное мнение относиться если не крайне негативно, то как минимум сдержанно к любым начинаниям в области ядерной физики, промышленности, медицины. Для преодоления этого отторжения нужна длительная, кропотливая работа по формированию нового общественного мнения и изменению отношения к «мирному атому»;

2) различие национальных стандартов в области радиационной безопасности. В проектировании объектов ядерной промышленности, их эксплуатации и потреблении данного вида сырья и продукции в государствах — членах ЕАЭС применяются несколько отличающиеся между собой стандарты и предпринимаются различные подходы. Причем это различие носит отнюдь не косметический или формальный характер. Выполняя свою основную задачу — обеспечение безопасности, — эти стандарты и подходы в каждом государстве становятся преградой для реализации каких-либо кооперационных проектов. Полагаю, что без сближения этих стандартов и подходов успешная реализация любого кооперационного проекта останется под вопросом;

3) наконец, третьей преградой на пути кооперации и сотрудничества становятся вопросы обеспечения секретности разработок в области ядерной физики и промышленности (даже если это промышленность мирного медицинского направления). Когда в любой бизнес привносится элемент жесткой секретности, причем секретности не на уровне охраны коммерческой тайны, а на уровне охраны секретов и интересов государства, обеспечить реализацию кооперационных бизнес-проектов становится сложно даже

со своими друзьями или соратниками по интеграционному объединению, которым является Евразийский экономический союз.

– Дмитрий Анатольевич, какие, на ваш взгляд, регуляторные шаги необходимо предпринять и какие нормативные акты разработать, чтобы ускорить наращивание экспортного потенциала и осуществление поставок радиоизотопной продукции российскими производителями в страны ЕАЭС и дальнего зарубежья?

Для обеспечения экспортной ориентированности производимых лекарственных средств важно обеспечить их правильную и полную фармацевтическую разработку, а также производство в соответствии с требованиями Правил GMP.

Евразийская экономическая комиссия запланировала на 2026 год масштабное обновление Правил GMP в части высокотехнологичных и стерильных лекарственных препаратов. Это позволит сохранить соответствие евразийских Правил GMP европейскому стандарту. Указание соответствия евразийских и европейских требований вносится в Сертификат GMP Союза с июня 2023 года.











Для обеспечения международного подхода к фармацевтической разработке активных фар-

мацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийской экономической комиссией было принято соответствующее Руководство по разработке и производству активных фармацевтических субстанций (утверждено Рекомендацией Коллегии ЕЭК от 22 декабря 2020 г. № 26), до конца 2025 г. планируется принять аналогичное руководство по разработке и производству лекарственных препаратов. Оба документа соответствуют актуальным редакциям руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH) – ICH Q8(R2) и ICH Q11.

В дальнейшем в рамках функционирования общего рынка лекарственных средств и сохранения экспортной ориентированности продукции, выпускаемой производителями государств – членов ЕАЭС, Комиссия предполагает поддерживать редакции этих основополагающих документов в актуальном состоянии.

Таким образом, очень важно, на мой взгляд, чтобы наши фармпроизводители не только получили четкое руководство к действию, но, главное, неукоснительно и в полном объеме придерживались подходов, изложенных в нормативных актах.



М.Ю. Аникеева ✉ 
Ю.Д. Александров 
Ю.А. Горбунова 
Н.В. Попов 
А.С. Кошевенко 
В.В. Иващенко 
Д.С. Иванова 
Е.Д. Николаева 
А.В. Степанова 
Д.И. Федорова 

Анализ глобальных трендов патентования в радиофармацевтике: диагностика, терапия и тераностика

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

✉ Аникеева Марина Юрьевна; anikeevamy@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) занимают важное место в современной ядерной медицине, являясь основой эффективных методов диагностики, терапии и тераностики онкологических заболеваний. Несмотря на быстрое развитие этой области, комплексный патентный анализ разработок отрасли, который позволил бы выявить ключевые направления научно-технического прогресса, определить лидеров рынка и оценить существующие риски и возможности, до настоящего времени остается недостаточно проработанным. Систематизация и анализ патентной активности в сфере РФЛП позволит не только отследить динамику развития технологий, но и выявить перспективные направления для дальнейших исследований и коммерциализации.

ЦЕЛЬ. Комплексный анализ патентной активности в радиофармацевтике для оценки ее современного состояния и выявления ключевых векторов технологического развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено с использованием базы данных «Questel Orbit». Проанализированы 4988 патентных семейств за период 2000–2024 гг. с применением методов патентного и библиометрического анализа, сегментирования научно-технической информации. Критериями отбора служили индексы Международной патентной классификации и ключевые слова на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наблюдается рост патентной активности в мире после 2018 г., связанный с одобрением инновационных препаратов на основе ^{177}Lu и ^{68}Ga . Выделены три основных направления патентования и их доли в патентной базе: диагностика (43%), терапия (23%) и тераностика (34%). Лидерами в области патентования РФЛП выступают США, Китай и страны Европейского союза, обладающие развитой научно-технической базой и значительным коммерческим потенциалом. Определены различия в патентных стратегиях зарубежных и российских организаций. Зарубежные компании предпочитают использовать широкие формулы изобретений: в одном патенте они объединяют целый класс радионуклидов, несколько молекулярных носителей и способов доставки, что обеспечивает широкую правовую охрану и защищает инновации при незначительных изменениях состава препаратов. Такая стратегия позволяет комплексно охранять технологические разработки и создавать устойчивое конкурентное преимущество на рынке. В свою очередь, российские организации склонны оформлять более точечные патенты, ориентированные на конкретные технические решения. Это позволяет защищать отдельные инновации, но не обеспечивает такого широкого охвата и повышает риск обхода патентов конкурентами.

ВЫВОДЫ. Проведенный патентный анализ демонстрирует смещение фокуса научно-технических исследований с традиционных диагностических РФЛП в сторону комплексных тераностических РФЛП, объединяющих диагностические и терапевтические функции. Российская Федерация, несмотря на наличие практических разработок в сфере радиофармацевтики, значительно отстает

в патентовании от обозначенных стран-лидеров. Кроме того, выявленная разница в подходах к написанию формул изобретений у зарубежных и российских исследователей и подходов к патентованию в целом подчеркивает необходимость совершенствования стратегий патентования изобретений в России с целью усиления охраны интеллектуальной собственности и стимулирования развития радиофармацевтической отрасли на международном уровне.

Ключевые слова: ядерная медицина; радиофармацевтические препараты; радионуклиды; патентный ландшафт; изобретения; диагностика; терапия; тераностика; патентный поиск

Для цитирования: Аникеева М.Ю., Александров Ю.Д., Горбунова Ю.А., Попов Н.В., Кошевенко А.С., Иващенко В.В., Иванова Д.С., Николаева Е.Д., Степанова А.В., Федорова Д.И. Анализ глобальных трендов патентования в радиофармацевтике: диагностика, терапия и тераностика. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):377–390. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-377-390>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Кошевенко является членом редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2025 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marina Yu. Anikeeva ✉ 
Yuri D. Aleksandrov 
Yuliya A. Gorbunova 
Nikolay V. Popov 
Anastasia S. Koshevenko 
Valentina V. Ivashchenko 
Daria S. Ivanova 
Elena D. Nikolaeva 
Alexandra V. Stepanova 
Darya I. Fedorova 

Analysis of Global Patenting Trends in Radiopharmaceutical Industry: Diagnostics, Therapy, and Theranostics

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

✉ Marina Yu. Anikeeva; anikeevamy@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Radiopharmaceuticals play a crucial role in modern nuclear medicine, offering effective methods for cancer diagnostics, treatment, and theranostics. Despite the rapid growth, the field still lacks a comprehensive patent analysis that would identify key scientific and technological achievements, market leaders, and potential risks and opportunities. Systematising and analysing patent activity for radiopharmaceuticals will help both track the evolution of technology and identify promising areas for future research and commercialisation.

AIM. This study aimed to analyse patent activity comprehensively in order to assess its current state and prospects of radiopharmaceutical industry.

MATERIALS AND METHODS. The study was performed using Questel Orbit database. Patent and bibliometric analysis, segmentation of scientific and technical information was used to analyse 4,988 patent families over a period of 2000–2024. Eligibility criteria included indexes of International Patent Classification and keywords in the Russian and English languages.

RESULTS. There has been an increase in patent activity after 2018 related to approval of innovative drugs based on ^{177}Lu and ^{68}Ga . Three main patenting areas were identified: diagnostics (43%), treatment (23%), and theranostics (34%). The leaders in the number of patents are the USA, China and the EU countries that have well-developed science and technology base and strong market potential. Differences were found in patent strategies of Russian and foreign organisations. Foreign institutions prefer using broad claims: one patent consolidates a whole class of radionuclides, several molecular carriers and delivery mechanisms, providing wide legal protection and protecting innovations in case of minor formula changes. This strategy allows for a complex protection of technological solutions and provides stable market advantage. At the same time, Russian companies prefer narrowly focused patents that cover specific process solutions. This allows protecting separate innovations, but makes broader coverage impossible and gives the competitors a chance to circumvent the patent.

CONCLUSIONS. Patent analysis shows the focus of developmental studies shifted from traditional diagnostic radiopharmaceuticals towards complex theranostic radiopharmaceuticals (with combined diagnostic and therapeutic properties). Despite available practical designs in radiopharmacy, Russia is far behind the leading countries in patenting. Moreover, the differences detected in patent claims of Russian and foreign scientists as well as patenting as a whole emphasise the need to improve patenting strategy in Russia in order to enhance intellectual property protection and stimulate international development of radiopharmaceuticals.

Keywords: nuclear medicine; radiopharmaceuticals; radionuclides; patent landscape; inventions; diagnostics; therapy; theranostics; patent search

For citation: Anikeeva M.Yu., Alexandrov Yu.D., Gorbunova Yu.A., Popov N.V., Koshevenko A.S., Ivashchenko V.V., Ivanova D.S., Nikolaeva E.D., Stepanova A.V., Fedorova D.I. Analysis of global patenting trends in radiopharmaceutical industry: Diagnostics, therapy, and theranostics. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):377–390. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-377-390>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Anastasia S. Koshevenko has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2025. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика, выявление и терапия онкологических заболеваний являются одними из наиболее важных задач медицины как в России, так и за рубежом. Ученые по всему миру ведут интенсивные исследования, разрабатывая новые подходы к лечению и диагностике таких заболеваний.

В 2025 г. в Российской Федерации начата реализация национального проекта «Продолжительная и активная жизнь». В состав проекта вошел блок «Ядерная медицина». В рамках проекта планируется расширение инфраструктуры ядерной медицины для более точной диагностики на оборудовании нового поколения. Опорными учреждениями станут научные центры, которые ведут фундаментальные исследования в этом направлении¹.

Активная разработка и внедрение в практику новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) — один из главных трендов в ядерной медицине. В последние годы появилось около 10 новых изотопных препаратов, в частности, Lutathera (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), Lymphoseek (технеций (^{99m}Tc) тилманосепт), NetSpot (⁶⁸Ga-DOTATATE) и др. Область радиофармацевтики привлекает большое внимание, в том числе из-за увеличения количества исследований методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), возрастающих потребностей

не только в традиционных радиоизотопах, таких как ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, но и генераторных ⁶⁸Ga и ⁸²Rb, а также в связи с необходимостью поиска новых решений для улучшенной диагностики при сочетании ПЭТ и компьютерной томографии².

В настоящее время в мире одобрены для использования 67 РФЛП (по международным непатентованным наименованиям) [1]. Согласно Государственному реестру лекарственных средств в Российской Федерации зарегистрировано 62 РФЛП, 47 из них диагностические на основе изотопов технеция [^{99m}Tc], йода ([¹³¹I], [¹²³I]) и фтора [¹⁸F]³. Из 62 зарегистрированных РФЛП лишь 4 зарубежного производства, остальные — отечественные.

Объем производства РФЛП крайне мал по сравнению с другими лекарственными средствами (количество упаковок в серии составляет несколько единиц [2]), срок годности препаратов, в зависимости от периода полураспада соответствующих радионуклидов, составляет от нескольких минут до нескольких суток. В связи с этим осуществление фармацевтической разработки, проведение доклинических и клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов, а также государственная регистрация происходят в особом порядке⁴.

РФЛП могут классифицироваться по различным признакам, включая вид излучения, тип

¹ Паспорт национального проекта «Продолжительная и активная жизнь».

Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь: новые задачи здравоохранения до 2030 года».

² BRICS Overview of best practices on nuclear medicine, 2024.

³ Государственный реестр лекарственных средств.

⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

радионуклида или способ введения. Однако в рамках данной работы акцент сделан на классификации РФЛП по направлению их медицинского применения. Выделяют три основные группы: диагностические препараты, терапевтические препараты, препараты терапии [3].

Диагностические РФЛП, предназначенные для визуализации физиологических и патологических процессов, содержат короткоживущие гамма-излучающие или позитрон-излучающие нуклиды, обладают минимальной радиотоксичностью, они должны иметь высокую специфичность и быстрый клиренс из организма. Терапевтические РФЛП содержат α - или β -излучающие нуклиды, должны специфично накапливаться в патологическом очаге, обеспечивать ограниченное облучение здоровых тканей и, как правило, требуют индивидуального дозиметрического подхода.

В последние годы все большее внимание уделяется РФЛП, которые находятся на стыке двух этих направлений – терапистике. РФЛП для радиотерапии представляют собой одну или пару молекул с одинаковым биологическим носителем, но разными радионуклидами, что позволяет использовать диагностическую визуализацию для отбора пациентов и планирования терапии, обеспечивая персонализированный подход к лечению, а именно повышение эффективности лечения и снижение побочных эффектов [4, 5].

В условиях столь динамичного развития отрасли крайне важно отслеживать происходящие изменения, особенно учитывая стремление российских разработчиков сохранить и укрепить позиции среди мировых лидеров отрасли. Чтобы своевременно реагировать на возникающие вызовы, соответствовать мировым трендам и корректировать собственную стратегию развития, необходим объективный и проверенный инструмент анализа. Одним из таких инструментов является патентный анализ: в патентных заявках разработчики раскрывают свои технологические решения, а сами охраняемые документы служат не только индикатором инновационной активности, но и механизмом ограничения конкурентов, предоставляя временную правовую монополию на разработки.

Цель работы – комплексный анализ патентной активности в радиофармацевтике для оценки ее современного состояния и выявления ключевых векторов технологического развития.

Задачи исследования:

- 1) определение состояния существующих исследований в области разработки и применения РФЛП через патентный анализ;
- 2) выявление ключевых исследователей и разработчиков;
- 3) определение перспективных направлений развития данной области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования использовались методы патентного поиска, патентного анализа, библиометрического анализа, методы сегментирования научно-технической информации.

Для формирования комплексного обзора тенденций по разработке РФЛП был проведен поиск патентных документов, раскрывающих структуры химических соединений, композиции, составы, способы получения, способы лечения, применение РФЛП для лечения и (или) диагностики заболеваний.

Патентный поиск реализован с использованием базы данных «Questel Orbit» (БД Orbit). Глубина патентного поиска составила 25 лет (с 01.01.2000 по 31.12.2024). Ограничения по юридическому статусу патентного документа или географии патентования не применялись.

Единицей исследования является патентное семейство (все патентные публикации, относящиеся к одному изобретению). Патентные семейства обладают несколькими полезными свойствами: исключают дублирование, устраняют языковые барьеры, указывают на географию изобретения, раскрывают технологические тренды.

Для отбора патентов были использованы индексы Международной патентной классификации (МПК): A61K 49/00; A61K 31/00; A61K 51/00; A61K 101/00; A61K 103/00; C07B 59/00. Для проведения патентного поиска помимо индексов МПК был сформирован перечень ключевых слов, которые использовались для составления поисковых запросов в базе данных Orbit с применением поисковых операторов системы. В качестве областей поиска ключевых слов были использованы следующие разделы патентного документа: название, реферат, описание и формула. В качестве ключевых слов были использованы общие термины, характерные для описания РФЛП.

Ключевые слова, используемые при формировании поискового запроса на английском языке: radiopharmaceuticals, radionuclide, radioisotope, radiotracer, diagnostic imaging,

radionuclide labeled therapy, radiotherapeutic agent, radiodiagnostic agent, radioactive, single photon emission computed tomography, PET, SPECT, positron emission tomography, scintigraphy, scintigraphic imaging, brachytherapy, therapeutic, diffusing alpha-emitter radiation therapy, DaRT, PRRT, SIRT, selective internal radiation therapy, theragnostic, theranostic, diagnostic, radioembolisation, peptide-receptor radionuclide therapy, radioactive drug.

Ключевые слова, используемые при формировании поискового запроса на русском языке: РФП, РФЛП, радиофарм+, радиоактивн+, радионуклид, позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ, радионуклидная терапия, лучевая терапия, радиодиагностика, лучевая радионуклидная диагностика, клиническая радиология, радиофармацевтическая композиция, РФК, автордиография, брахиотерапия, радиоизотопная терапия, радиоизотоп, радиоэмболизация.

Патентные документы, содержащие в формуле изобретения, как РФЛП и их применение, так и узлы диагностического оборудования и (или) способ наработки радиоизотопов, указание на радиофармацевтический предшественник, не были исключены из коллекции и приняты к рассмотрению в связи с наличием в них объектов исследования, указанных в независимых пунктах формулы.

Процедура очистки патентной коллекции включала исключение нерелевантных документов, не содержащих в формуле изобретение РФЛП или их применение, а также устранение дубликатов за счет анализа патентных семейств. Кроме того, верификация данных проводилась методом ручной выборочной проверки патентных документов, что обеспечило соответствие выборки целям и предмету исследования, а также повысило качество и достоверность полученной патентной базы.

В результате сформирована актуальная и валидная коллекция патентных данных, охватывающая исследования по радиофармацевтическим композициям, их применению в диагностике, терапии и тераностике, а также способам получения и доставки данных препаратов. Такая методология позволила комплексно рассмотреть глобальные тренды патентования в области радиофармацевтики.

В ходе проведения патентного поиска были определены основные объекты патентования:

- радиофармацевтические композиции, выраженные в структурных формулах химических соединений, составах, конъюгатных комплексах, включающие радионуклиды и применяемые в качестве диагностических, тераностических или терапевтических агентов;
- применение таких композиций для лечения заболеваний;
- применение таких композиций в диагностических методах и методах медицинской визуализации;
- способы доставки, способы получения указанных композиций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам поиска всего выявлено 4988 патентных семейств за период 2000–2024 гг. Около 60% патентных семейств поддерживаются в силе, то есть включают действующие патенты или патентные заявки, по которым продолжается делопроизводство.

Около 16% патентных семейств коллекции принадлежат 10 компаниям-патентообладателям, что говорит о том, что в мире относительно невысокий уровень технологической монополизации. В рассматриваемой области присутствует достаточно много участников, конкурентная среда выглядит в целом сбалансированной, представленной и университетами, и научными организациями, и компаниями – представителями списка «Big Pharma» («Большая фарма»)⁵, а также малыми и средними коммерческими компаниями. Сбалансированность также отмечается с точки зрения принадлежности держателей технологий различным странам – держатели технологий распределены как в США, так и в Европе, и в Азии, при этом в основном относятся к технологически развитым странам. Общая динамика патентной активности представлена на *рисунке 1*: первые (приоритетные) заявки патентных семейств указывают на динамику появления новых исследований и разработок в области; выданные патенты указывают на коммерческий и продуктовый потенциал разработок; общая динамика патентных публикаций иллюстрирует стратегии патентной охраны заявителей и патентообладателей, в частности их интерес к распространению новых технологий по географическому признаку, а также использование методов комплексной правовой охраны разработок, указывающих на переход к более зрелой стадии коммерциализации технологий.

⁵ [The Pharma 1000: Top global pharmaceutical companies.](#)

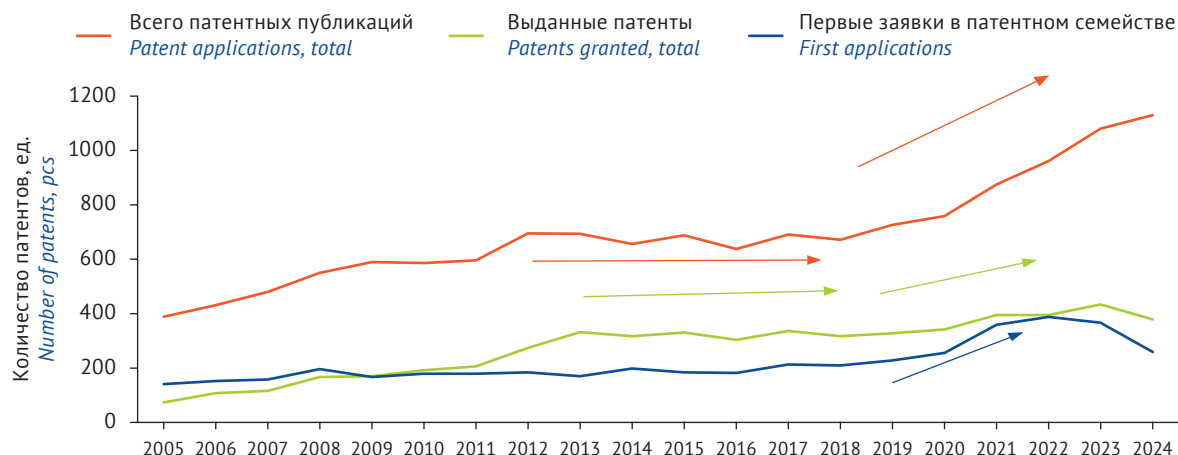


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Динамика патентной активности в области радиофармацевтических лекарственных препаратов

Fig. 1. Dynamics of patent activity in the field of radiopharmaceuticals

Рост числа новых разработок был плавным до 2018 г. и не превышал 200 новых патентных семейств в год. Начиная с 2018 г. темпы роста возникновения новых патентных семейств увеличились, и с 2020 по 2022 гг. произошел резкий рост числа приоритетных заявок, свидетельствующий об активизации исследований и разработок в рассматриваемой технологической области.

В первую очередь отмеченный рост можно связать с клиническими успехами и одобрением к применению таких РФЛП, как ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera) и ^{177}Lu -PSMA-617 (Pluvicto)⁶. Данные препараты позволили эффективно проводить терапию заболеваний, для которых ранее не существовало эффективных методов лечения, что вызвало волну интереса к разработке аналогичных средств, в том числе к поиску новых конъюгатов и методов доставки радионуклидов [6]. Также следует отметить, что одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) первого ^{68}Ga , специфичного для предстательной железы мембранного антигена, — [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 повлияло на увеличение патентных заявок на PSMA-таргетированные лиганды и их синтез [7].

Начиная с 2022 г. количество новых патентных семейств снижается. В первую очередь это связано с особенностями публикации патентных документов. По общему правилу в соответствии с международными соглашениями⁷ публикация патентных документов происходит через 18 мес.

после даты подачи патентной заявки. Это означает, что по состоянию на момент исследования полные данные по заявкам представлены на момент, когда не все заявки, поданные в 2023–2024 гг., опубликованы. Следует ожидать продолжающегося роста патентных публикаций 2023–2024 гг. накопительным итогом.

Продолжающееся в настоящее время наращивание массы патентных публикаций в мире, подкрепленное устойчивым ростом патентных заявок, говорит о том, что предметная область находится на пике интереса с точки зрения коммерциализации и выхода на новые рынки.

Анализ рассматриваемой патентной коллекции позволяет также представить распределение правовых статусов патентных семейств по годам (рис. 2) (распределение по годам действующих патентных семейств, недействующих патентных семейств (нет действующих патентов и нет патентных заявок, по которым ведется или может быть продолжено делопроизводство)), а также семейств, в которых есть только заявки, по которым ведется делопроизводство⁸.

Даже самые ранние годы приоритетов включают действующие патентные семейства, которые, как правило, являются корневыми для направлений предметной области. 2013 год был переломным, так как число действующих патентных семейств становится больше числа недействующих и далее поступательно растет, с каждым годом увеличивая долю новых семейств среди действующих.

⁶ Fattorini F. Radiopharmaceutical deals drive sector growth despite supply crisis. *Pharmaceutical Technology*. 2025.

⁷ Договор о патентной кооперации (Patent Cooperation Treaty, PCT): международный договор, подписанный в г. Вашингтон 19.06.1970.

⁸ Такие семейства, как правило, относятся к «молодым» патентным семействам, характеризующим ранние стадии новых разработок.

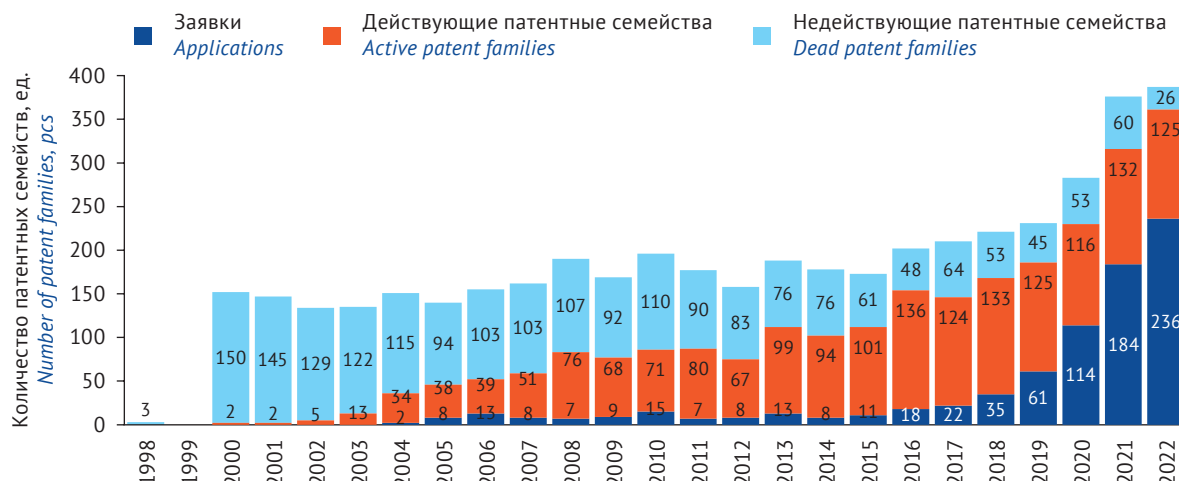


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Распределение правовых статусов патентных семейств в области радиофармацевтических лекарственных препаратов по годам наиболее ранних приоритетов патентных семейств

Fig. 2. Yearly distribution of legal status of patent families in the field of radiopharmaceuticals (the earliest priorities of patent families)

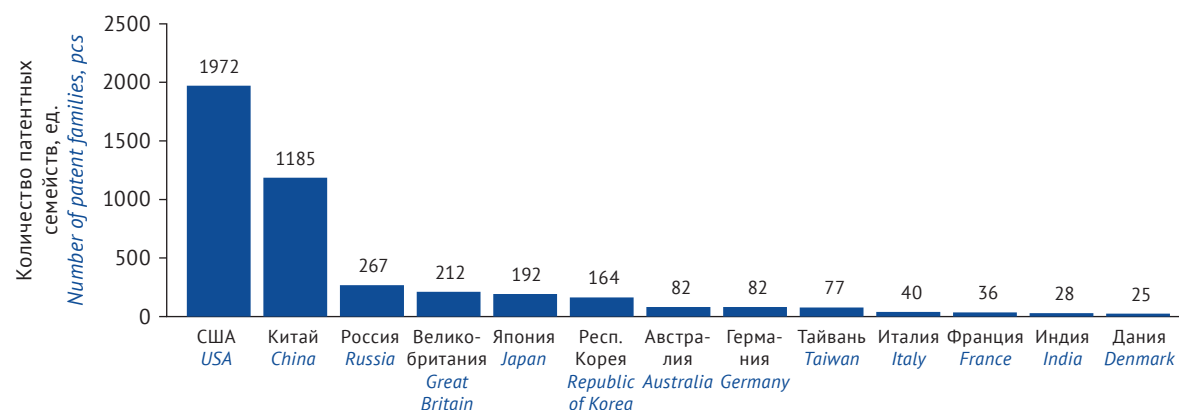


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Распределение патентных семейств в области радиофармацевтических лекарственных препаратов по странам наиболее раннего приоритета

Fig. 3. Distribution of patent families of radiopharmaceuticals by countries of the earliest priority

Сопоставляя данные рисунков 1 и 2, можно предположить, что в 2018–2020 гг. произошел существенный технологический скачок, определяющий до настоящего времени состояние развития технологий в радиофармацевтике. При этом следует отметить, что в области не происходит резкого замещения технологий, ранние технологии по-прежнему актуальны. Период 20-летней ретроспективы следует рассматривать как с точки зрения потенциала коммерциализации, так и с точки зрения базы для развития будущих технологий. Можно также отметить, что в последние 5–7 лет в распределении правовых статусов присутствует существенная доля утративших силу патентных семейств, что говорит о том, что 15–20% разработок не переходят на продуктивные стадии разработок. Это обстоятельство

следует учитывать при планировании финансирования ранних фаз разработок в предметной области.

На рисунке 3 патентная коллекция по радиофармацевтике рассмотрена с точки зрения распределения патентных семейств по странам наиболее раннего приоритета патентных семейств. Такое распределение говорит о происхождении новых разработок, так как заявители, как правило, подают первые патентные заявки в патентное ведомство, соответствующее стране их резиденции. Круг стран, в которых ведутся исследования и разработки и которые являются, по сути, пионерами радиофармацевтических технологий, достаточно ограничен. Приоритеты разработок для более чем 90% всей коллекции приходится всего на 10 стран (США, КНР, Россия,

Великобритания, Япония, Республика Корея, Австралия, Германия, Тайвань, Италия). При этом доминирующая роль у США и КНР, находящихся в состоянии технологической гонки в предметной области.

Для иллюстрации динамики исследований и разработок в области РФЛП по странам в таблице 1 представлена тепловая карта появления приоритетных заявок по стране происхождения. В последние годы самые высокие темпы роста исследовательской активности демонстрируют организации из КНР. Компании из США также наращивают темпы патентования, оставаясь

при этом лидерами, с учетом многолетней постоянной активности в рассматриваемой области. Организации из европейских стран и России на протяжении последних 5–7 лет демонстрируют умеренный рост.

Другим важным индикатором локализации технологий радиофармацевтики является география стран патентной охраны (включает выданные патенты по странам), показывающая распространение технологий по миру и соответствующие рынки сбыта продукции (рис. 4). Помимо стран, ведущих исследования и разработки, к числу развитых рынков сбыта следует отнести

Таблица 1. Тепловая карта распределения приоритетных патентных заявок в области радиофармацевтических лекарственных препаратов по странам происхождения

Table 1. Heatmap of priority patent applications of radiopharmaceuticals distributed by country of origin

Патентные ведомства по странам <i>Patent offices by country</i>	Годы <i>Years</i>																			
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
США <i>USA</i>	83	80	92	87	73	60	83	83	68	96	79	67	73	77	72	70	116	108	102	81
Китай <i>China</i>	4	6	7	39	31	25	22	23	27	31	30	40	42	46	63	103	134	167	171	150
Европейское патентное ведомство <i>European Patent Office</i>	11	14	18	17	9	17	15	16	9	8	13	16	20	15	19	23	28	31	28	10
Россия <i>Russia</i>	5	6	10	11	4	3	9	6	14	12	7	14	18	19	19	11	17	30	19	4
Великобритания <i>Great Britain</i>	18	16	4	7	16	12	10	9	12	6	8	8	7	4	2	5	6	6	0	0
Япония <i>Japan</i>	4	6	9	6	5	15	4	9	9	14	8	6	12	13	10	6	2	9	10	1
Республика Корея <i>Republic of Korea</i>	1	5	3	7	4	7	8	7	12	9	11	11	9	13	14	11	8	10	2	0
Австралия <i>Australia</i>	0	4	1	2	4	0	4	6	5	1	4	2	4	1	4	6	6	5	9	5
Германия <i>Germany</i>	3	2	1	5	3	14	4	5	2	1	0	0	3	3	3	1	4	1	2	0
Тайвань <i>Taiwan</i>	1	0	3	2	6	8	5	3	4	7	9	3	4	5	4	4	3	4	1	0
Италия <i>Italy</i>	0	3	1	3	1	1	2	0	3	1	0	3	1	2	3	3	3	1	1	0
Франция <i>France</i>	1	2	4	2	2	3	0	5	3	1	0	1	3	0	1	1	0	0	0	0
Индия <i>India</i>	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1	4	1	1	2	2	0	3	2	4	0

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Цветовая заливка в таблице обозначает интенсивность появления новых технологий в сфере РФЛП по стране происхождения разработки.

Note. The colour in the table indicates the rate of emergence of new radiopharmaceutical technologies by the country of origin.

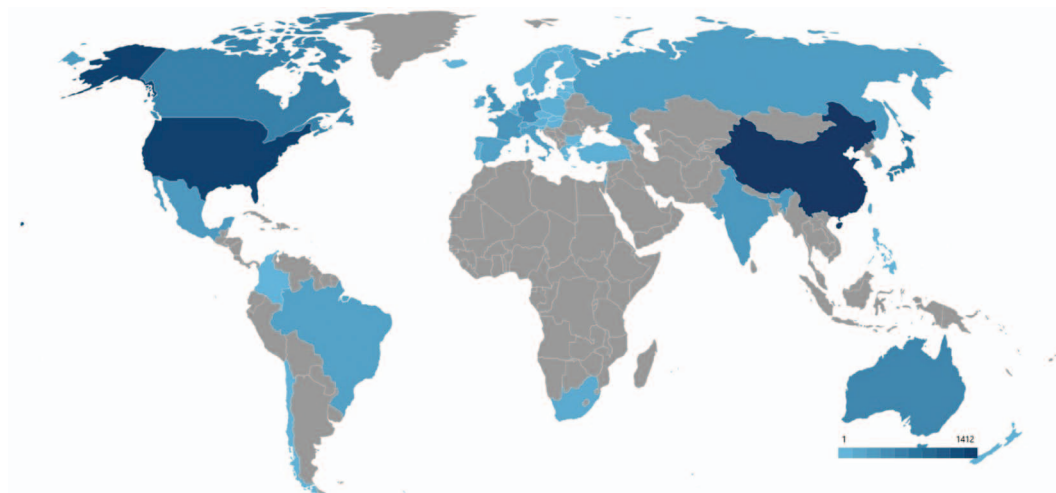


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. География патентования по странам с выданными патентами в области радиофармацевтических лекарственных препаратов

Fig. 4. Geographical distribution of patenting by countries, with patents granted to radiopharmaceuticals

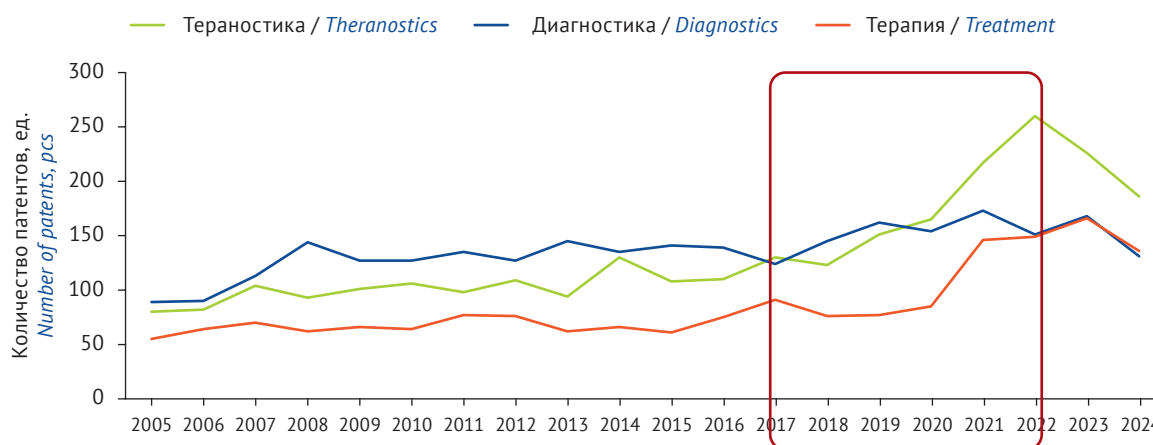


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Динамика патентной активности в области применения радиофармацевтических лекарственных препаратов по годам

Fig. 5. Dynamics of patent activity for radiopharmaceuticals by year

Канаду, Мексику, Индию, Израиль, Бразилию. Всего с точки зрения патентной охраны отмечается более 40 стран с устойчивым присутствием запатентованных технологий, что необходимо учитывать российским разработчикам и производителям РФЛП при планировании территориальной экспансии разработок.

Особенности патентования в области РФЛП

При структурном анализе было определено, что большинство поданных патентных документов относятся к диагностическим РФЛП (43%), применяющимся для визуализации и выявления заболеваний. Патентные документы, относящиеся к терапии, составляют 23% от всех патентных документов, а к тераностике — 34%.

Начиная с 2019 г. рост патентования области в целом обеспечивался за счет новых решений в области тераностики (рис. 5). В первую очередь рост связан с появлением современных инновационных РФЛП, содержащих в своем составе радионуклиды с повышенной стабильностью и направляющие молекулы, что позволяет доставлять радионуклид непосредственно к опухолям с минимальными побочными эффектами. В таких случаях РФЛП позволяют одновременно диагностировать опухоль и проводить лечение в реальном времени. Примерами таких препаратов являются инновационные Lutathera (^{177}Lu -DOTATATE) для лечения нейроэндокринных опухолей и Pluvicto (^{177}Lu -PSMA-617) для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы и их дополнительные

диагностические визуализирующие агенты Netspot (Ga-68-DOTATATE) и Locametz (^{68}Ga)Ga-68-PSMA-11).

В то же время стоит отметить, что начиная с 2021 г. произошел рост в отношении терапевтических РФЛП. Этому способствовало в том числе прогнозируемое увеличение рынка радиофармацевтики до 16 млрд долларов США к 2030 г. при среднем ежегодном темпе роста 27%, что обусловило активизацию научно-исследовательских работ и сопутствующее усиление патентования в секторе терапевтических РФЛП⁹.

Таким образом, современные тренды патентования определяют решения в области тераностики и терапии. При этом диагностика сохраняет свои позиции, оставаясь в состоянии стабильного плато ежегодного прироста новых изобретений. США лидируют по всем трем сегментам, и только в диагностике США разделяет лидерство с КНР. Отмечаются уверенные позиции России в диагностике и терапии (табл. 2).

Лидером во всех рассматриваемых направлениях (рис. 6) является компания GE Healthcare. GE Healthcare, вышедшая из состава компании General Electric в качестве самостоятельной компании, за последние два года поглотила несколько профильных радиофармацевтических компаний¹⁰, таких как MACTIS SAS (январь 2023 г.) — французская компания, которая разрабатывает и производит системы интервенционной радиологии для применения в здравоохранении, MIM Software (январь 2024 г.) — компания из Огайо, которая предоставляет практические решения для визуализации в таких областях, как радиационная онкология, радиология для сектора здравоохранения, Nihon Medi Physics (декабрь 2024 г.) — ведущая радиофармацевтическая компания Японии. Благодаря поглощению последней GE Healthcare увеличила свой патентный портфель по решениям в области радиофармацевтики на 30%.

Необходимо отметить, что GE Healthcare является держателем регистрационных удостоверений на лекарственные препараты в сфере радиофармацевтики в России, что может привести к риску усиления влияния иностранных организаций на российский рынок РФЛП.

Особое внимание стоит обратить на состав патентного портфеля компании Actinium

Pharmaceuticals, которая занимает лидирующую позицию в самой трендовой области патентования — терапии. Actinium Pharmaceuticals — это биофармацевтическая компания, специализирующаяся на разработке таргетной радиотерапии для лечения онкологических заболеваний, особенно у пациентов, не ответивших на существующие методы терапии. Основные направления деятельности компании включают разработку препаратов для подготовки пациентов к трансплантации костного мозга и улучшения исходов клеточной и генной терапии. Компания активно использует изотоп ^{225}Ac , обладающий высокой способностью разрушать ДНК раковых клеток за счет альфа-излучения. В свою очередь, в сегменте диагностики РФЛП у компании нет охраняемых документов.

Отдельное внимание стоит уделить патентному портфелю компании Novartis, которая является правообладателем на такие РФЛП, как Lutathera и Pluvicto.

Патенты на препарат Lutathera, перечисленные в «Оранжевой книге»¹¹ FDA (US10596276, US10596278, US11904027, US12144873, US12151003, US12161732, US12168063), принадлежат Advanced Accelerator Applications (дочерней компании Novartis). Все перечисленные патенты связаны с изобретениями в области стабильных, концентрированных растворов радионуклидных комплексов, которые используются в составе Lutathera. В объем правовой охраны указанных охраняемых документов входят составы радиофармацевтических растворов, способы их стабилизации, способы производства, а также способы терапевтического применения. Кроме того, известна судебная практика по защите патентов Lutathera, включая споры, например, с Evergreen Theragnostics, Inc., которые были разрешены в пользу правообладателя¹². В совокупности данные патенты формируют комплексную правовую охрану против прямого копирования основных технологических решений в составе Lutathera, что защищает позиции Advanced Accelerator Applications на рынке терапевтических РФЛП для лечения нейроэндокринных опухолей.

Патенты на препарат Pluvicto, перечисленные в «Оранжевой книге»¹³ FDA (US10398791, US10406240, US11318121, US11951190, US12208102), принадлежат Novartis

⁹ [The state of radiopharmaceutical therapy. Cardinal Health; 2021.](#)

¹⁰ [List of GE Healthcare's Acquisitions.](#)

¹¹ [Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations.](#)

¹² [PGR2021-00002 — Evergreen Theragnostics Inc v. Advanced Accelerator Applications SA.](#)

¹³ Там же.

Таблица 2. Динамика исследований и разработок в области применения радиофармацевтических лекарственных препаратов по странам в 2005–2024 гг.

Table 2. Dynamics of research and development of radiopharmaceuticals by country, 2005–2024

Патентные ведомства по странам <i>Patent offices by country</i>	Область применения <i>Scope of application</i>		
	Диагностика <i>Diagnostics</i>	Тераностика <i>Theranostics</i>	Терапия <i>Treatment</i>
США <i>USA</i>	665	760	507
Китай <i>China</i>	613	332	221
Европейское патентное ведомство <i>European Patent Office</i>	111	165	91
Россия <i>Russia</i>	183	25	51
Великобритания <i>Great Britain</i>	86	68	54
Япония <i>Japan</i>	104	47	31
Республика Корея <i>Republic of Korea</i>	90	46	26
Австралия <i>Australia</i>	23	27	30
Германия <i>Germany</i>	39	28	13
Тайвань <i>Taiwan</i>	35	24	16
Италия <i>Italy</i>	10	21	9
Франция <i>France</i>	11	12	10
Индия <i>India</i>	12	10	3
Дания <i>Denmark</i>	9	10	5
Бразилия <i>Brazil</i>	10	5	3
Норвегия <i>Norway</i>	7	2	8
Швеция <i>Sweden</i>	4	10	3

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Цветовая заливка в таблице обозначает интенсивность появления новых технологий в сфере РФЛП по стране происхождения разработки.

Note. The colour in the table indicates the rate of emergence of new radiopharmaceutical technologies based on the country of origin.

и ее дочерним компаниям, в частности Purdue Research Foundation. Все указанные патенты связаны с изобретениями, которые обеспечивают охрану структуры химического соединения — ингибитора PSMA, конъюгатов, способов стабилизации, а также способов терапевтического применения препарата Pluvicto для лечения PSMA-позитивного метастатического кастрационно-резистентного рака простаты. В совокупности данные патенты

формируют комплексную правовую охрану ключевых технологических аспектов создания препарата. Таким образом, компания сохраняет сильную патентную охрану Pluvicto, препятствуя прямому копированию и обеспечивая сильные позиции на рынке РФЛП для терапии рака простаты.

Из числа российских организаций в списке лидеров (рис. 6) достаточно высокую позицию занимает Томский научный исследовательский

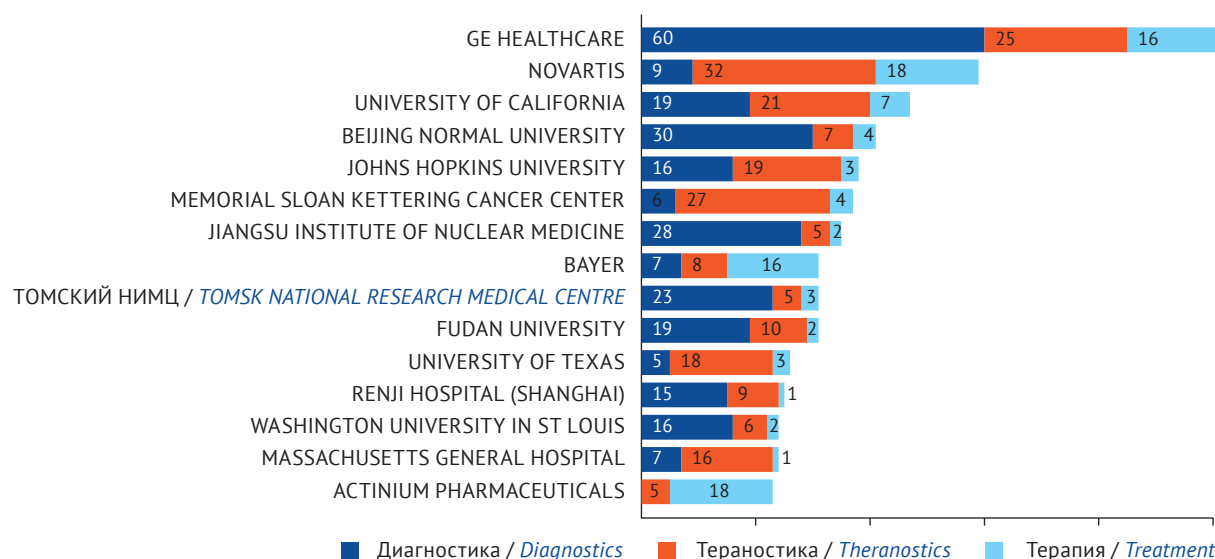


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 6. Рейтинги организаций-патентообладателей в области радиофармацевтики с распределением действующих патентных семейств по основным трем направлениям применения

Fig. 6. Ranking of organisations holding radiopharmaceutical patent, with distribution of active patent families by the three main applications

медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ). Томский НИМЦ занимается разработкой диагностических препаратов по двум ключевым направлениям: онкология и хирургия. В частности, в 2024 г. была запатентована молекула, схожая по принципу действия с Lutathera и Pluvicto, для лечения рака молочной железы, которая может стать третьей в мире уникальной молекулой для направленной радиотераностики в онкологии [8]. Уже более двадцати лет наблюдается активность получения охранных документов в данных нозологиях, но в последние годы Томский НИМЦ набирает темп формирования патентного портфеля организации и, соответственно, закладывает прочные основы в развитии РФЛП на территории России.

В ходе исследования дополнительно также были проанализированы формулы изобретений. Далее рассмотрены наиболее выделяющиеся примеры формулирования объема патентной охраны.

Мемориальный онкологический центр имени Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)) обладает одной из самых обширных патентных коллекций по разработке средств в сфере тераностики, компания сосредоточена на патентовании биологических и клеточных терапий, вирусных векторов, а также соединений, комплексов, композиций и методов для диагностики и терапии злокачественных новообразований и других заболеваний. Рассматриваемый центр демонстрирует комплексный подход к формированию стратегии

получения правовой охраны разработок. Кроме того, в формулах изобретений охраняется продукт для радиофармацевтической терапии, меченный изотопом, который выбран из группы, и представлен перечень радионуклидов, а также экспериментальные данные, подтверждающие реализацию назначения изобретения.

Из российских организаций для анализа был выбран патентный портфель Томского политехнического университета, который специализируется на разработке комплексов для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований, а также средств в области тераностики по получению комплекса с радионуклидной меткой для диагностики и терапии рака предстательной железы, а также рака молочной железы. В формулах изобретений содержится указание на один конкретный радионуклид, который применяется при изготовлении РФЛП.

Таким образом, при сравнении стратегий патентования зарубежной и российской организаций было выявлено, что зарубежные компании составляют формулу изобретения широко, в частности включают описание состава, способа получения или применения РФЛП с использованием максимально общих характеристик (например, класса радионуклидов, группы молекулярных носителей или методов введения), что позволяет патенту охватывать множество вариантов подобных препаратов, охраняя не только конкретную молекулу, но и ее аналоги, и затрудняя разработку конкурирующих средств с обходом

патентных прав. В то же время российские организации получают точечные патенты, которые охраняют определенные химические соединения, методы синтеза РФЛП, конкретные фармацевтические композиции или уникальные способы введения радиоактивных изотопов, что обеспечивает охрану именно этих отдельных аспектов без охвата более широкого класса веществ.

Соответственно, с целью усиления правовой охраны разработок российским организациям необходимо включать в объем притязаний диапазоны значений (например, доз, компонентов), группы радионуклидов, экспериментальные данные, примеры, подтверждающие достижение указанного технического результата для укрепления правовой охраны и дальнейшей коммерциализации разработки.

Помимо патентной активности важно также учитывать практические разработки и участие российских организаций в создании РФЛП. Среди российских разработчиков в области ядерной медицины стоит отметить Госкорпорацию «Росатом» (ГК «Росатом»), которая, будучи одним из ключевых игроков на мировом рынке радиоизотопов промышленного и медицинского назначения, разрабатывает линейку РФЛП (более 10 препаратов). Область применения — таргетная терапия рака простаты, диагностика и терапия трехнегативного рака молочной железы и др.¹⁴

Среди российских разработчиков можно также выделить ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, у которого в настоящий момент три РФЛП (артрорен-МРНЦ с ¹⁸⁸Re для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся синовитом, — радиосиновэктомии; гепаторен-МРНЦ с ¹⁸⁸Re для лечения неоперабельных опухолей печени; ²²⁵Ac-DOTA-PSMA для лечения пациентов с метастатическим раком печени, которым не помогла терапия РФЛП Лютапрост-МРНЦ) уже находятся на стадии клинических исследований. В разработке находится еще один РФЛП ²²⁵Ac-DOTATOC для лечения пациентов с нейроэндокринными злокачественными новообразованиями в случае неэффективности терапии РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTATOC [9].

В портфеле ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России более 10 разработок РФЛП, находящихся на разных этапах исследования, в том числе на основе радионуклидов металлов и однодоменных антител (наноантител) к PD-L1 и HER-2¹⁵.

Разработкой РФЛП занимаются также передовые научные институты, как федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» и др.¹⁶

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из ключевых направлений развития ядерной медицины в мире является разработка и внедрение в практику новых радиофармацевтических препаратов, что коррелирует с международными прогнозами рынка РФЛП.

Проведенный патентный анализ демонстрирует тенденцию перехода от диагностических к тераностическим технологиям: современные разработки (например, универсальные пептидные платформы) интегрируют диагностику и терапию в единые решения для рака простаты, нейроэндокринных опухолей. Технологическое лидерство сосредоточено преимущественно в США, КНР и странах Европейского союза, обладающих развитой научно-технической инфраструктурой и высоким коммерческим потенциалом.

Выявлено несоответствие существующего научного задела российских исследовательских центров и патентной активности в сегменте тераностических РФЛП. Для повышения конкурентоспособности российских решений на международной арене необходимо не только ускорить темпы фундаментальных и прикладных исследований, но и оптимизировать патентные стратегии, что позволит более надежно охранять инновационные технологии от обхода и формировать устойчивое конкурентное преимущество. Внедрение таких комплексных подходов будет способствовать эффективной коммерциализации отечественных разработок и станет стимулом к привлечению инвестиций, развитию международного сотрудничества и расширению присутствия российских радиофармацевтических препаратов на мировом рынке.

¹⁴ Мирный атом на страже здоровья. Как «Росатом» внедряет в России лечение радиофармпрепаратами. *Росатом Наука*. 2024. Росатом намерен увеличить с 2025 года число выпускаемых радиофармпрепаратов с 11 до 25. ТАСС. 2023.

¹⁵ Государственное задание ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова», 2022–2024.

¹⁶ ЕГИСУ НИОКТР. Домен «Наука и инновации».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10:1. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>
2. 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>
3. Ковальчук МВ, Деев СМ, Сергунова КА. Таргетная ядерная медицина. Достижения, проблемы и перспективы. *Российские нанотехнологии*. 2023;18(4):436–55. <https://doi.org/10.56304/S199272323040088> Kovalchuk MV, Deyev SM, Sergunova KA. Targeted nuclear medicine. Achievements, challenges and prospects. *Nanotechnol. Russia*. 2023;18:524–41. <https://doi.org/10.1134/S2635167623700416>
4. Filippi L, Chiaravallotti A, Schillaci O, et al. Theranostic approaches in nuclear medicine: Current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(4):331–43. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1741348>
5. Burkett BJ, Bartlett DJ, McGarrah PW, et al. A review of theranostics: Perspectives on emerging approaches and clinical advancements. *Radiol Imaging Cancer*. 2023;5(4):e220157. <https://doi.org/10.1148/rycan.220157>
6. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, et al. Radiotheranostics in oncology: Current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(8):534–50. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00652-y>
7. Ute H, Eder M. [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11: The first FDA-approved ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):713. <https://doi.org/10.3390/ph14080713>
8. Шеремет Н. В поисках уникальной молекулы. *Территория интеллекта*. 2025;(1):22–3. Sheremet N. In search of a unique molecule. *Territory of Intelligence*. 2025;(1):22–3 (In Russ.).
9. Каприн АД. У радиофармпрепаратов в отечественной медицинской практике большое будущее. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):359–61. Kaprin AD. There is a great future for radiopharmaceuticals in Russian medical practice. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):359–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-359-361>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.В. Попов — анализ полученных результатов; В.В. Иващенко — формирование патентной коллекции; М.Ю. Аникеева — концепция работы, формулировка выводов; Ю.Д. Александров — графическое оформление, редактирование текста рукописи; Ю.А. Горбунова — написание раздела «Особенности патентования РФЛП»; А.С. Кошевенко — написание текста рукописи и его редактирование; Д.С. Иванова — написание раздела «Методология исследования»; Е.Д. Николаева — редактирование текста рукописи, подготовка аннотации; А.В. Степанова — написание раздела «Введение»; Д.И. Федорова — работа с источниками литературы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Nikolay V. Popov analysed the results. Valentina V. Ivashchenko formed patent collection. Marina Yu. Anikeeva developed work concept and formed the conclusions. Yuri D. Alexandrov provided graphic design and editing. Yuliya A. Gorbunova wrote the section on Features of radiopharmaceutical patenting. Anastasia S. Koshevenko wrote the introduction, edited the manuscript etc. Darya S. Ivanova wrote Research Methodology section. Elena D. Nikolaeva edited the manuscript and prepared the abstract. Alexandra V. Stepanova wrote Introduction. Darya I. Fedorova completed References and received approval of the final manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аникеева Марина Юрьевна / Marina Yu. Anikeeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5006-2879>

Александров Юрий Дмитриевич / Yuri D. Aleksandrov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5456-7980>

Горбунова Юлия Александровна / Yuliya A. Gorbunova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4562-836X>

Попов Николай Васильевич / Nikolay V. Popov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3183-6412>

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук / Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6630-7512>

Иващенко Валентина Владиславовна / Valentina V. Ivashchenko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2572-9749>

Иванова Дарья Сергеевна / Daria S. Ivanova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5676-2790>

Николаева Елена Дмитриевна / Elena D. Nikolaeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5123-9243>

Степанова Александра Владимировна / Alexandra V. Stepanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-0874>

Федорова Дарья Ильинична / Darya I. Fedorova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1738-6198>

Поступила 24.06.2025

После доработки 30.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 24 June 2025

Revised 30 July 2025

Accepted 7 August 2025



А.В. Степанова¹
А.Э. Тихонова¹
А.С. Кошевенко¹
Н.В. Попов¹
К.Ю. Беланов¹
А.А. Трапкова¹
В.Ю. Емельянов²
С.В. Суров²
О.А. Мансуров²
К.А. Хрянин²
К.Ю. Казарян²

Планирование и управление процессами разработки радиофармацевтических препаратов с применением шкалы уровней готовности технологии

¹ 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

² Акционерное общество «Росатом Наука»,
Кадашевская наб., д. 32/2, стр. 1, Москва, 115035, Российская Федерация

✉ Кошевенко Анастасия Сергеевна; koshevenko@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Потребность в новых решениях для диагностики и лечения широкого спектра заболеваний с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а также растущий рынок ядерной медицины стимулируют активную разработку и быстрый вывод в обращение инновационных РФЛП. Особенностью этого типа препаратов является наличие многокомпонентной структуры и специфической радиационной активности, что необходимо учитывать при планировании и контроле исследований по разработке препарата и дальнейшем трансфере технологий.

ЦЕЛЬ. Оптимизация процесса разработки РФЛП с помощью отраслевой шкалы уровней готовности технологии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрено применение отраслевой шкалы уровней готовности технологии РФЛП. Данная шкала учитывает ключевые особенности РФЛП: содержание в составе радиоактивного изотопа и биологической молекулы; необходимость контроля специфических показателей качества (радиохимической чистоты, стабильности и биологической активности), а также особенности обращения РФЛП на рынке. Критически важным является определение варианта применения и обращения разрабатываемого РФЛП, так как это определяет не только стратегию регистрации, но и требования к показателям качества получаемого препарата. На основании опыта АО «Росатом Наука» отмечены ключевые риски обращения (контаминация производственного оборудования, учет скорости радиоактивного распада при логистике и др.). Обсуждены особенности разработки воспроизведенных РФЛП (ускоренное прохождение первых четырех этапов разработки, необходимость подбора оригинальной молекулы-мишени), а также дизайн доклинических и клинических исследований для подтверждения биоэквивалентности воспроизведенного и референтного препаратов.

ВЫВОДЫ. Адаптированная шкала уровней готовности технологии РФЛП является инструментом, позволяющим комплексно контролировать ключевые этапы разработки, своевременно выявлять и минимизировать риски. Использование шкалы способствует ускорению вывода инновационных и воспроизведенных РФЛП на рынок за счет рутинного мониторинга процесса и поэтапного планирования полного цикла разработки, вплоть до стратегии обращения РФЛП на рынке.

Ключевые слова: уровни готовности технологии; УГТ; трансфер технологий; радиофармацевтические препараты; радионуклиды; разработка лекарственных препаратов; воспроизведенные препараты

Для цитирования: Степанова А.В., Тихонова А.Э., Кошевенко А.С., Попов Н.В., Беланов К.Ю., Трапкова А.А., Емельянов В.Ю., Суров С.В., Мансуров О.А., Хрянин К.А., Казарян К.Ю. Планирование и управление процессами разработки радиофармацевтических препаратов с применением шкалы уровней готовности технологии. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):391–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-391-403>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Кошевенко является членом редколлегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2025 года. Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alexandra V. Stepanova¹ 
Anna E. Tikhonova¹ 
Anastasia S. Koshevenko¹ 
Nikolay V. Popov¹ 
Konstantin Yu. Belanov¹ 
Alla A. Trapkova¹ 
Vladimir Yu. Emelyanov² 
Sergey V. Surov² 
Oleg A. Mansurov² 
Kirill A. Khryanin² 
Karen Yu. Kazaryan² 

Planning and Management of Radiopharmaceutical Development Processes Using Technology Readiness Level Scale

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² JSC Science and Innovation, 32/2/1 Kadashevskaya Emb., Moscow 115035, Russian Federation

✉ Anastasia S. Koshevenko; koshevenko@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The demand for new diagnostic and treatment solutions using radiopharmaceuticals (RPs), along with the growing nuclear medicine market, drives active development and rapid introduction of innovative RPs into circulation. These products possess a complex multi-component structure and specific radioactivity, a feature to be taken into account when planning and controlling research during drug development and subsequent technology transfer.

AIM. This study aimed to optimise RP development process using Technology Readiness Level (TRL) scale.

DISCUSSION. The authors analysed application of an industry-specific TRL scale for RPs. This scale considers key points for RPs: isotope content and biological molecules in the compound; necessity of quality control for specific parameters such as radiochemical purity, stability, and biological activity, as well as market circulation specifics. Correctly choosing intended use and marketing option of a developed RP is critically important, as this defines not only registration strategy but also quality requirements for the resulting product. Experience of JSC “Rosatom Science” has highlighted potential key risks, such as equipment contamination, radioactive decay rate during logistics, and other parameters. The key points in applying the scale to generic RPs were also highlighted: the first four stages of the scale accelerated; necessity to select an original target molecule, as well as design differences of preclinical and clinical trials to obtain convincing evidence of generic bioequivalence to the reference product.

CONCLUSIONS. The adapted TRL scale for RPs is a validated tool that enables a comprehensive control over key development stages, timely risk identification and mitigation. The scale contributes to accelerating market introduction of innovative and generic RPs through transparent and stepwise planning, standard process monitoring, and use of the full development cycle, including marketing strategy.

Keywords: technology readiness levels; TRL; technology transfer; radiopharmaceuticals; radionuclides; pharmaceutical development; drug development; generic drugs

For citation: Stepanova A.V., Tikhonova A.E., Koshevenko A.S., Popov N.V., Belanov K.Yu., Trapkova A.A., Emelyanov V.Yu., Surov S.V., Mansurov O.A., Khryanin K.A., Kazaryan K.Yu. Planning and management of radiopharmaceutical development processes using technology readiness level scale. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):391–403. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-391-403>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Anastasia S. Koshevenko has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2025. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Российский рынок радиофармацевтических препаратов (РФЛП) активно развивается в рамках государственной стратегии по укреплению технологической независимости страны и развитию ядерной медицины. По словам министра здравоохранения М.А. Мурашко, в настоящее время в России происходит взрывной рост разработок РФЛП и их применения¹.

Программа «Новые технологии сбережения здоровья» предусматривает разработку и вывод на рынок к 2030 г. не менее 8 инновационных РФЛП², а также достижение на российском рынке доли 95% РФЛП, производство которых локализовано в Российской Федерации³. С целью определения текущего объема производства и уровня обеспечения медицинских учреждений, анализа потребностей отрасли и возможностей отечественного рынка, оценки потенциала импортозамещения и перспектив экспорта РФЛП Минздрав России в рамках стратегического партнерства с Государственной корпорацией «Росатом» (ГК «Росатом») запустил проект «Инцидент-12», в ходе реализации которого создается комплексная карта производителей РФЛП⁴.

Важно отметить, что РФЛП принципиально отличаются от лекарственных средств, не содержащих радиоизотопы, по многим параметрам, включая условия и сроки хранения, особенности изготовления, производства, обращения, процесса разработки. Современные РФЛП обладают двойственной природой: они объединяют в своем составе химические/биологические субстанции и источники ионизирующего излучения [1, 2]. Трансфер технологий изготовления/производства РФЛП имеет некоторые особенности, в том числе в части планирования разработки на всех этапах, включая проведение доклинических (ДКИ) [3, 4] и клинических (КИ) исследований [5, 6], и должен учитывать специальные требования регуляторных органов [7]. Вид обращения РФЛП на рынке (изготовление и (или) производство), а также форма реализации препарата является принципиально важным, в частности, для выбора регистрационной стратегии.

Производители РФЛП могут быть разделены на две группы: изготовители РФЛП в масштабе медицинской организации, включая ядерные аптеки, выпускающие лекарственные препараты с учетом индивидуальных потребностей пациентов; крупные производители медицинских

изотопов и РФЛП. К группе изготовителей относятся прежде всего медицинские учреждения, подведомственные Минздраву России, которые одновременно являются и разработчиками РФЛП, например ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Кроме того, необходимо также отметить организации, входящие в ФМБА России: ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» и ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».

Группа производителей представлена подразделениями, входящими в состав Государственной корпорации «Росатом» (например, АО «Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова», ФГУП «ПО «Маяк», АО «Государственный научный центр Научно-исследовательский институт атомных реакторов», АО «Институт реакторных материалов», АО «Радиовый институт им. В.Г. Хлопина») и ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. ГК «Росатом» входит в пятерку крупнейших мировых поставщиков сырьевой изотопной продукции и является ключевым поставщиком изотопной продукции медицинского назначения на российском рынке, обеспечивая РФЛП более 180 медицинских учреждений в Российской Федерации. Специалисты подразделения ГК «Росатом» АО «Росатом Наука» обладают уникальным опытом в сфере разработки РФЛП.

Разработка любого лекарственного средства — это сложный наукоемкий технологический процесс, сопряженный с высоким риском недостижения поставленного результата, что в том числе связано с отсутствием комплексного понимания жизненного цикла продукта у разработчиков на ранних стадиях исследования и внимания к критическим параметрам разрабатываемой молекулы. В целях снижения рисков для проектов по созданию лекарственных препаратов используются такие подходы, как, например, «качество через дизайн» (Quality-by-Design,

¹ <https://www.vesti.ru/article/4547948>

² <https://tass.ru/ekonomika/24253495>

³ <http://government.ru/rugovclassifier/926>

⁴ <https://tass.ru/obschestvo/23315695>

QbD)⁵ [8]. QbD может быть эффективно применен при проведении исследований, однако в настоящее время нет четко описанных алгоритмов для разработки отдельных лекарственных форм и групп препаратов [9], также данная система не является прозрачной для заказчика, исследователя и регулирующего органа. При этом исследователи уже используют систему QbD, в частности для разработки препаратов на основе ^{99m}Tc [10].

Еще одним инструментом для планирования исследования и оценки прогресса при создании лекарственного препарата является шкала уровней готовности технологий (УГТ), которая позволяет оперативно выявлять вероятные риски невозможности достижения желаемых результатов разработки при ее продвижении от этапа формирования гипотезы до выхода на рынок [9, 11]. Центром трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (ЦТМТ) с учетом требований нормативных правовых актов и концепции QbD разработаны отраслевые УГТ [12], в том числе шкала, специфичная для РФЛП. В настоящее время данные отраслевые УГТ уже размещены в отраслевом сегменте Единой государственной информационной системы учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР) домена «Наука и инновации» и активно используются разработчиками лекарственных препаратов, в частности в АО «Росатом Наука» в практике проведения исследований в области ядерной медицины в рамках комплексного проектного подхода при сопровождении исследований инновационных РФЛП.

Цель работы – оптимизация процесса разработки радиофармацевтических лекарственных препаратов с помощью отраслевой шкалы уровней готовности технологий.

Задачи исследования: детальный разбор отраслевой шкалы УГТ для РФЛП; выделение особенностей применения шкалы УГТ при планировании и мониторинге ключевых стадий разработки оригинальных и воспроизведенных РФЛП; анализ опыта разработчика РФЛП АО «Росатом Наука».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Шкала УГТ для РФЛП, подготовленная ЦТМТ, так же как и основная отраслевая шкала УГТ для лекарственных препаратов [12], представляет собой последовательное описание 9 уровней готовности с указанием обязательных, желательных и необязательных работ для каждого уровня (рис. 1). Оценка текущего значения УГТ определяется степенью реализации планируемых и проводимых работ от 1 (начальный уровень) до 9 (зрелый уровень). Уровень готовности технологии считается достигнутым при выполнении всех обязательных ключевых этапов работ и наличии документального подтверждения каждого результата согласно базовому рубриктору научных и (или) научно-технических результатов.

Структура шкалы уровней готовности технологии оригинальных радиофармацевтических препаратов

На этапе **УГТ 1** (начальный уровень) происходит формирование фундаментальной научной идеи разрабатываемого продукта и обоснование его полезности. При планировании разработки РФЛП необходимо определить заболевания, для лечения которых планируется разработать и внедрить в клиническую практику РФЛП, а также провести аналитический обзор научной литературы на предмет поиска биологической мишени, характерной для выбранных заболеваний; векторной молекулы, тропной к биологической мишени; хелатора, который формирует комплекс между радионуклидом и молекулой-носителем (вектором); диагностического и (или) терапевтического радионуклида для синтеза с конъюгатом. На данном этапе рекомендуется изучить научный опыт по разработке подобных РФЛП, поиск и анализ существующих аналогов разрабатываемого РФЛП или других лекарственных средств на предмет их достоинств и недостатков в диагностике и (или) лечении.

Ключевыми действиями на этом этапе являются детальное планирование и прогнозирование разработки с учетом результатов проведения патентного поиска⁶ на предмет наличия уже существующих решений, внешних факторов и национальных стандартов, а также существующих технологий производства⁷.

⁵ Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – A risk-based approach. Final report. FDA; 2004.

⁶ ГОСТ Р 15.011–2024. Интеллектуальная собственность. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения.

⁷ Федеральный закон от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике».

ГОСТ 15.101–2021. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.32–2017. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

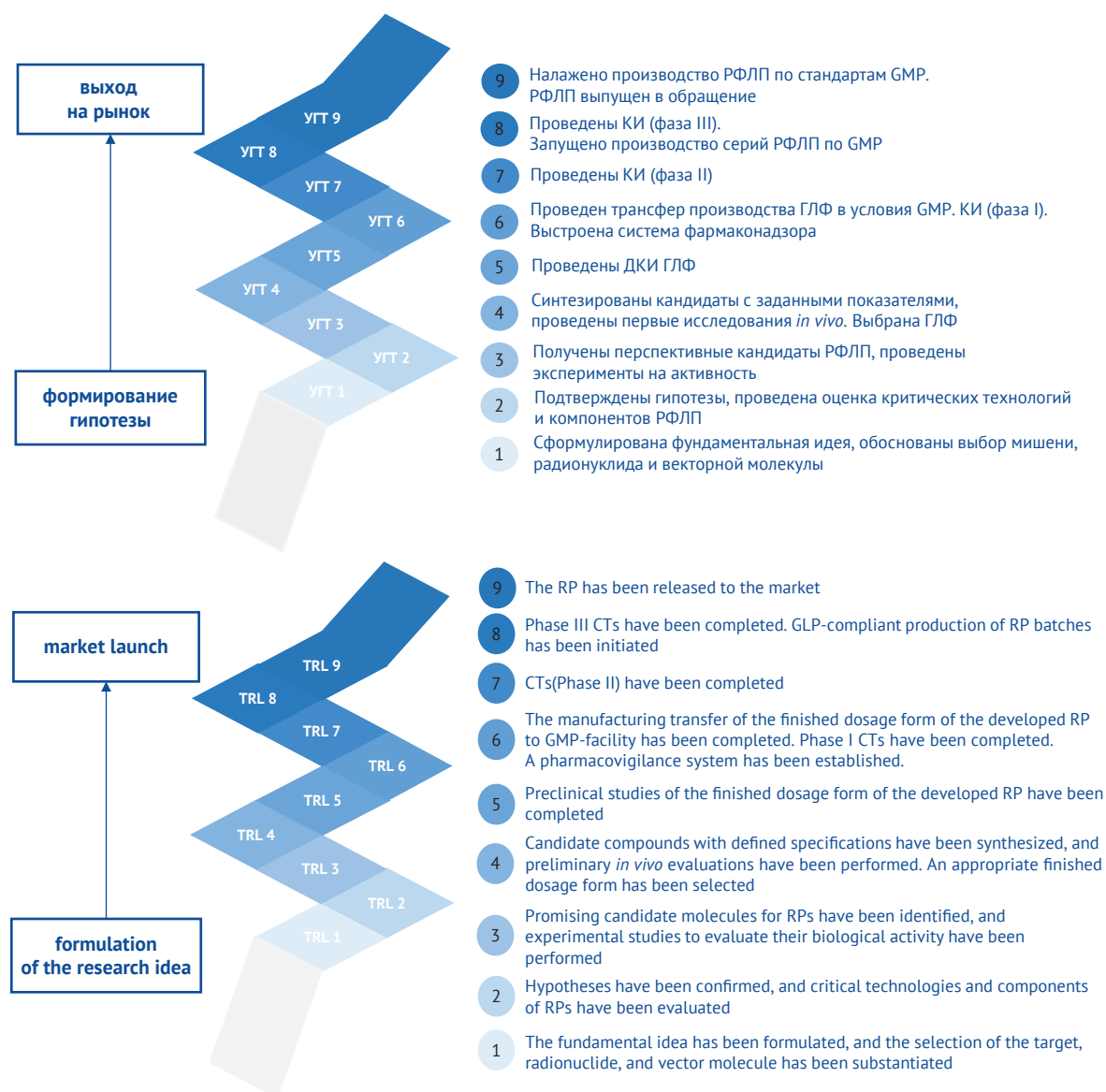


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Шкала уровней готовности технологии радиофармацевтических препаратов. РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат; УГТ – уровень готовности технологии; ГЛФ – готовая лекарственная форма; ДКИ – доклинические исследования; КИ – клинические исследования; GMP – Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика

Fig. 1. Technology readiness level scale for development of radiopharmaceuticals. RPs, radiopharmaceuticals; TRL, technology readiness level; CTs, clinical trials; GMP, Good Manufacturing Practice

Учитывая, что каждый последующий этап разработки РФЛП требует еще большего объема затрат, оценку медицинской потребности и подготовку обоснования экономической целесообразности разработки препарата в целом следует выполнить до начала исследований.

На этапе **УГТ 2** должны быть выделены целевые области применения продукта, подтверждены обоснованность и эффективность использования предложенной идеи. В случае РФЛП концепция разработки становится более оформленной после дополнительного анализа известных результатов научных исследований

для подтверждения гипотезы о тропности векторной молекулы и о биологической мишени, экспериментальной проверки альтернативных концепций, идентификации и оценки критических технологий и компонентов. Как итог, обязательными результатами являются составление целевого профиля качества продукта (Quality Target Product Profile, QTPP), разработка дизайна исследования, проведение скрининга потенциальных соединений *in silico* (например, с использованием современных цифровых методов и искусственного интеллекта) (см., например, [13, 14]), а также подготовка списка

потенциальных кандидатов. Важно подчеркнуть, что уже на УГТ 2 необходимо провести комплекс мероприятий по обеспечению правовой охраны результатов интеллектуальной деятельности (РИД), патентные исследования, подать заявки на получение патентов на изобретения и т.д. Недостаточная проработка стратегии правовой охраны РИД, полученных в ходе разработки, — частая ошибка [15], которая впоследствии усложняет процесс коммерциализации и ведет к трудностям при поиске промышленного партнера для вывода продукта на рынок.

УГТ 3 содержит большой блок работ по получению (синтезу) перспективных кандидатов на биологическую мишень и векторную молекулу и подтверждению их тропности экспериментальным путем. На данном уровне выделяют следующие подэтапы:

- 1) разработка технологии синтеза векторной молекулы;
- 2) разработка методики контроля качества кандидатов;
- 3) разработка дизайна предварительных лабораторных исследований кандидатов;
- 4) подбор лабораторной (*in vitro* и *ex vivo*) тест-системы (модели) для проверки активности кандидатов;
- 5) проведение *in vitro* исследований эффективности кандидатов на лабораторных моделях — выявление наиболее перспективных пар кандидатов экспериментальным путем;
- 6) разработка протокола проведения предварительных исследований на лабораторных животных;
- 7) подбор лабораторных тест-систем для предварительных *in vivo* исследований фармакокинетики и (или) терапевтической эффективности РФЛП;
- 8) наработка опытных партий кандидатов по результатам первичного скрининга.

На данном этапе обязательными являются подготовка проекта лабораторного регламента синтеза векторной молекулы и проекта методик контроля качества соединения-кандидата. Важным остается отслеживание и пристальное внимание к обеспечению охраны РИД, своевременная подготовка заявок на выдачу патентов, оформление соглашений с партнерами и соразработчиками с указанием распределения ответственности и прав на РИД.

УГТ 4 включает в себя наработку активной фармацевтической субстанции в лабораторных масштабах, проведение ее ДКИ *in vivo* и выбор готовой лекарственной формы (ГЛФ). На данном

уровне можно выделить 3 блока работ с соответствующим пакетом документов, подтверждающих достижение результатов.

В рамках первого блока осуществляется разработка технологии синтеза направляющей (векторной) молекулы с радионуклидами/радионуклидом, разработка и валидация методики контроля качества РФЛП, наработка опытной партии РФЛП и оценка связываемости и стабильности полученного действующего вещества в покое и при разбавлении.

На втором подэтапе УГТ 4 для РФЛП проводятся предварительные исследования *in vivo* по фармакокинетике и (или) терапевтической эффективности, по результатам которых может быть скорректирована лабораторная технология синтеза. После актуализации лабораторной технологии можно приступать к разработке нормативной документации на синтезированный РФЛП.

Заключительным подэтапом работ для УГТ 4 является отработка технологии синтеза РФЛП с терапевтическими и (или) диагностическими активностями и выбор ГЛФ («горячий» препарат или лиофилизат для приготовления РФЛП в условиях медицинского учреждения).

Самым важным элементом на УГТ 4 является оценка основных параметров качества кандидата РФЛП. На данный момент утверждены и включены в Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. 32 общие фармакопейные статьи на РФЛП, в том числе статьи на химические предшественники и препараты для позитронно-эмиссионной томографии, а также ряд фармакопейных статей на РФЛП, определяющих специфические параметры качества РФЛП, связанные с радиоактивностью, в частности подлинность по радионуклиду; радионуклидная чистота (РНЧ); радиохимическая чистота (РХЧ); при необходимости объемная (удельная, молярная) активность.

Существуют различные подходы к методам обнаружения и количественного определения радионуклидных, радиохимических и химических примесей [16, 17], необходимо также учитывать при разработке препарата влияние примесей на качество визуализации и дозиметрические характеристики.

Согласно накопленному практическому опыту АО «Росатом Наука», на ранних этапах разработки РФЛП (УГТ 1 — УГТ 4) целесообразно уделить особое внимание таким аспектам, как подбор высококвалифицированных специалистов,

оснащение научных лабораторий современным оборудованием, разработка и валидация необходимых методик.

Персонал должен быть квалифицированным и уметь надлежащим образом применять асептические приемы в течение всего времени обращения с разрабатываемым РФЛП. Оборудование, применяемое при синтезе РФЛП, контроле качества получаемого продукта, должно быть использовано в соответствии со своим назначением и не приводить к контаминации получаемого продукта. При этом конструкция оборудования, состав расходных материалов должны обеспечивать отсутствие химической активности, кумулятивности и сорбирующих свойств поверхностей, которые могут контактировать с компонентами, используемыми в ходе синтеза и исследований перспективных РФЛП (например, исходные материалы, реактивы, растворители, РФЛП и др.) для исключения влияния на качество конечного продукта. Для контроля качества препаратов-кандидатов следует использовать современные методы и соответствующие методики лабораторных испытаний на РНЧ, объемную активность, РХЧ, показатель рН, содержание химических примесей, изотоничность, стерильность, апиrogenность. Лабораторные аналитические методы должны быть пригодны для решения поставленных задач и обладать достаточной чувствительностью, избирательностью, точностью и воспроизводимостью. Таким образом, наличие квалифицированной команды исследователей, высокая оснащенность лаборатории, тщательное следование аналитическим методикам и требованиям к выполнению работ позволят избежать рисков на последующих этапах (УГТ 5 – УГТ 9) неполучения РФЛП надлежащего фармакопейного качества и введения некачественного РФЛП в оборот.

УГТ 5 – этап проведения ДКИ РФЛП. На этом этапе происходит наработка опытных партий РФЛП, проведение исследований на связываемость, стабильность в покое и при разбавлении РФЛП. Параллельно проводят разработку дизайна первичной и вторичной упаковок, выбор партнера-производителя векторной молекулы, отрабатывают технологию синтеза векторной молекулы на производстве (Good Manufacturing Practice, GMP), разрабатывают нормативную документацию на векторную молекулу (спецификация или технические условия) и план ДКИ ГЛФ, проводят ДКИ в условиях надлежащей лабора-

торной практики (Good Laboratory Practice, GLP) и составляют отчет о ДКИ⁸.

В рамках реализации данного этапа при разработке своих продуктов АО «Росатом Наука» были выделены следующие ключевые особенности проведения ДКИ для РФЛП, отличающие их от ДКИ других ЛП:

- планирование ДКИ и дизайна исследований, выбор оптимального партнера/площадки для проведения ДКИ не только в соответствии с GLP, но и при условии соблюдения правил радиационной безопасности. Выбор моделей животных должен проводиться с учетом релевантности мишени, а также типа опухолевой модели;
- учет радиоактивного распада и коротких периодов полураспада радионуклидов требует очень строгого планирования и синхронизации всех этапов исследований: синтез РФЛП, проведение экспериментов, отбор и анализ проб;
- оценка стабильности РФЛП включает не только химическую/биологическую стабильность вектора (лиганда), но и РХЧ (долю радионуклида, связанного с целевым вектором, а не в свободной форме или на примесях) и радиостабильность. Оценка должна проводиться в условиях, максимально приближенных к реальным (температура, свет, время от синтеза до введения препарата);
- специфический дизайн фармакокинетических исследований: биораспределение – ключевое исследование для РФЛП, которое оценивает накопление РФЛП в целевых (опухоль) и нецелевых тканях (особенно критичны почки, печень, костный мозг, слюнные железы, кишечник) с течением времени;
- методы детекции: предпочтительнее использовать *in vivo* методы (микро-позитронно-эмиссионная томография / однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенные с компьютерной томографией, или микро-γ-камеры для визуализации распределения у живых животных в динамике);
- токсикологические исследования с акцентом на радиационную токсичность: оценивается токсичность как химической/биологической части (вектор + хелатор), так и ионизирующего излучения;
- радиационная дозиметрия: обязательный этап для терапевтических РФЛП, позволяет рассчитать поглощенную дозу излучения в критических органах и опухоли на основе

⁸ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

- данных биораспределения и предсказать потенциальную радиационную токсичность для установления безопасных стартовых доз;
- исследования *in vitro*: позволяют оценить специфичность связывания вектора РФЛП с целевым антигеном/рецептором (простат-специфический мембранный антиген (PSMA), рецептор соматостатина (SSTR) и др.) на соответствующих клеточных линиях, аффинность и способность к интернализации (поглощению клеткой), а также цитопатичность.

Таким образом, успех доклинического этапа разработки РФЛП зависит от тщательного планирования исследования с учетом радиоактивного распада, проведения ключевых исследований биораспределения и дозиметрии, адаптации протоколов токсикологических исследований к особенностям излучения и выбора релевантных моделей. Итогом проведенных ДКИ должно стать решение о целесообразности перехода к этапу КИ.

УГТ 6 для РФЛП включает в себя трансфер производства ГЛФ в условиях GMP и производство опытно-промышленных серий препарата⁹, а также построение системы фармаконадзора¹⁰ и проведение КИ I фазы¹¹.

Трансфер разрабатываемого РФЛП начинается с определения производителя ГЛФ в виде «горячего препарата» или выбора партнера – производителя «холодного набора» (в случае приготовления РФЛП в клинике), далее происходит трансфер (с масштабированием) технологии производства ГЛФ в промышленные условия (GMP). При этом на УГТ 6 необходимо провести квалификацию производителей или поставщиков сырья и материалов, валидацию аналитических методов контроля качества РФЛП, определить условия хранения сырья и материалов для производства РФЛП, согласовать виды упаковки РФЛП, определить условия хранения и перевозки РФЛП конечному потребителю. Данный подэтап предполагает начало выстраивания системы качества применительно к будущему производству.

В части построения системы фармаконадзора на дорегистрационном этапе необходимо ориентироваться на актуальные регуляторные

требования, определяемые Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Good Pharmacovigilance Practice, GVP), утвержденными решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87; Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (глава 13) (далее – ФЗ-61); приказом Минздрава России от 07.09.2016 № 682н «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата либо уполномоченным им юридическим лицом»; приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

В связи с высокой потенциальной токсичностью РФЛП КИ фазы I проводятся не с участием здоровых добровольцев, а с участием пациентов с соответствующим заболеванием. Задачами КИ фазы I являются изучение метаболизма, фармакокинетики, фармакодинамики, дозиметрии, безопасности, лекарственного взаимодействия, предварительная оценка эффективности РФЛП [5]. Подготовка и проведение КИ при разработке РФЛП выполняются согласно обычному алгоритму: формирование и подача пакета документов для получения разрешения на проведение КИ; получение разрешения на проведение КИ; проведение КИ согласно Правилам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и требованиям актуальных регуляторных документов; подготовка и предоставление в уполномоченный орган отчета о проведенных КИ с целью перехода к следующей фазе КИ. Прогностические уровни безопасных диагностических/терапевтических доз, а также предварительные схемы дозирования и введения исследуемого препарата во время проведения I фазы КИ, учитывая специфику РФЛП, устанавливаются на основании результатов ДКИ РФЛП. Переход на УГТ 7 будет осуществляться по завершении КИ фазы I и при наличии отчета о КИ.

На этапе **УГТ 7** проводится II фаза КИ¹². Изучение эффективности препарата осуществляется

⁹ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 29.01.2019 № 3 «О Руководстве по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов».

¹⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

на более широкой популяции пациентов по стандартному алгоритму: формирование и подача пакета документов для получения разрешения на проведение КИ; получение разрешения на проведение КИ; проведение КИ согласно GCP; подготовка и предоставление в уполномоченный орган отчета о проведенных КИ с целью перехода к следующей фазе КИ (фаза III). Задачами КИ II фазы являются определение фармакологической эффективности РФЛП, эффективности различных режимов дозирования у особых групп пациентов, оценка безопасности применения препарата.

Также по результатам КИ II фазы может потребоваться корректировка критических показателей качества ГЛФ, аналитических методик ГЛФ, критических параметров процесса и, как следствие, стратегии контроля.

УГТ 8 включает в себя проведение КИ III фазы для подтверждения эффективности и безопасности разработанного РФЛП, производство промышленных серий препарата по стандартам GMP и регистрацию ЛП. КИ III фазы проводится по стандартной процедуре согласно GCP, с аналогичной последовательностью подготовки документов, как и на КИ I и II фазы. По завершении III фазы КИ отчет о проведенных КИ предоставляется в уполномоченный орган. Данный отчет входит в пакет необходимых документов для перехода на следующий — финальный — уровень готовности технологии.

На данном этапе также критически значимыми являются корректировка и актуализация критических параметров процесса производства ГЛФ и стратегии контроля ГЛФ. Необходимо провести валидацию процесса производства и очистки ГЛФ и организовать закладку валидационных серий в достаточном объеме для изучения стабильности препарата.

Заключительным этапом работ на УГТ 8 для других групп ЛП является регистрация лекарственного препарата, но в случае РФЛП возможны разные стратегии последующей реализации продукта (рис. 2), от выбора которых зависит порядок регистрационных процедур: реализация РФЛП с регистрационным удостоверением; применение РФЛП внутри медицинской организации; изготовление и реализация РФЛП через ядерную аптеку.

Согласно п. 4 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее — Решение № 78) РФЛП,

производимые в промышленных условиях, подлежат регистрации. Также положения об обязательной государственной регистрации РФЛП, производимых в промышленных условиях, содержатся в ст. 13 ФЗ-61. Как правило, данная стратегия применяется для долгоживущих РФЛП или наборов/прекурсоров для изготовления РФЛП. Регистрация данного типа ЛП осуществляется по общему порядку Решения № 78 (раздел V), требования к досье — Приложение № 1 Решения № 78, раздел III.

РФЛП, изготовленные в медицинских организациях по установленным правилам, не подлежат государственной регистрации (п. 5 Решения № 78, ст. 13 ФЗ-61). Порядок обращения РФЛП в медицинских организациях утвержден приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н. Изготовление происходит в контролируемых зонах, соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям и нормативам радиационной безопасности. Медицинская организация должна иметь лицензию на их изготовление, так как это относится к фармацевтической деятельности (п. 33 ст. 4 ФЗ-61, п. 47 ст. 12 Федерального закона от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»).

Также необходимо отметить, что небольшой срок годности РФЛП, изготавливаемых в медицинских организациях [18], определяет особенности проведения процедур контроля качества, в частности, в отношении таких препаратов применяется ретроспективный контроль, включающий контроль свойств самого препарата, производственного процесса и исходного сырья.

Изготовление и отпуск ЛП аптечными организациями, включая РФЛП, содержащие один или несколько радионуклидов, используемые для диагностики и терапии, в том числе в позитронно-эмиссионной томографии, регулирует приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н (часть X). При изготовлении РФЛП используются радионуклидные генераторы, циклотроны и другое специализированное оборудование.

Главным основанием для перехода на следующий уровень готовности технологии будет включение разработанного РФЛП в единый реестр зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС и получение регистрационного удостоверения или разрешения на обращение.

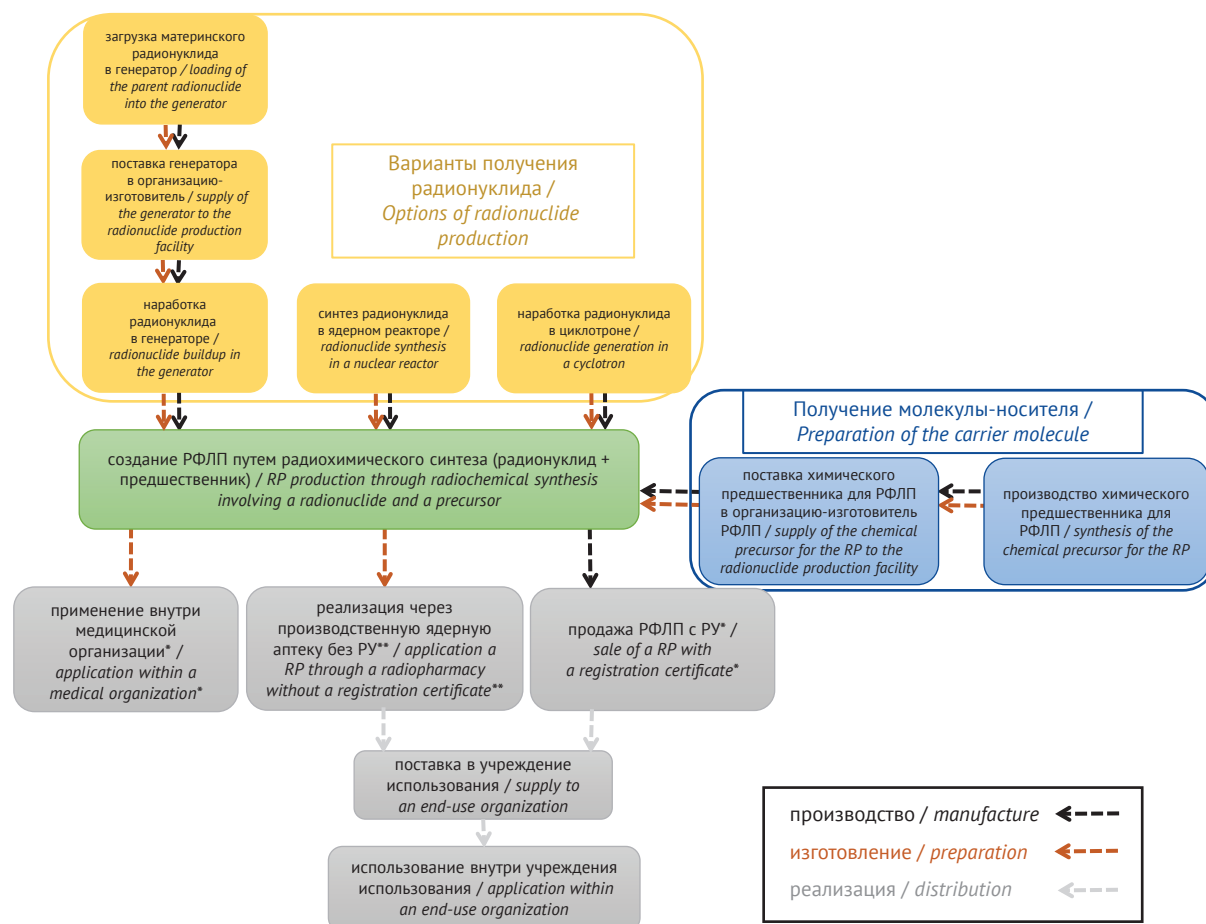


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Виды реализации радиофармацевтических препаратов (РФЛП) в Российской Федерации с учетом особенностей изготовления/производства. РУ — регистрационное удостоверение

* РФЛП, которые могут реализовываться путем применения внутри медицинской организации и (или) через продажу с РУ:

- 1) оригинальные препараты, не находящиеся под охраной патента;
- 2) оригинальные препараты, если организация является правообладателем.

** РФЛП, которые могут реализовываться через производственную ядерную аптеку, изготавливающую РФЛП:

- 1) оригинальные препараты, не находящиеся под охраной патента;
- 2) оригинальные препараты, если организация является правообладателем (обладатель исключительного права на объекты интеллектуальной собственности, в частности патента на изобретение на РФЛП);
- 3) оригинальные препараты, находящиеся под охраной патента, для разового изготовления без цели получения прибыли (1 пациент — 1 назначение — 1 препарат).

Fig. 2. Marketing options for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals in the Russian Federation considering manufacturing/production specifics. MA, marketing authorization

* Radiopharmaceuticals that may be distributed within a medical organisation and/or sale with a marketing authorisation:

- 1) original drugs not protected by patent;
- 2) original drugs if the organisation is the patent holder.

** Radiopharmaceuticals that may be distributed through a radiopharmacy:

- 1) original drugs not protected by patent;
- 2) original drugs, if the organisation is the patent holder (exclusive owner of intellectual property, in particular a patent for a radiopharmaceutical);
- 3) original drugs protected by patent, for single-use preparation without profit motive (1 patient — 1 prescription — 1 dose).

Достижение **УГТ 9** (зрелый уровень) соответствует серийному производству РФЛП по стандартам GMP, выпуску РФЛП в обращение, а также включает в себя пострегистрационные исследования/обязательства (при наличии). Из ключевых этапов на УГТ 9 можно выделить промышленное

производство в коммерческих объемах РФЛП надлежащего качества, надлежащее функционирование системы фармаконадзора на пострегистрационном этапе, разработку клинических рекомендаций, включение в стандарты медицинской помощи, а также включение ЛП

в перечни и минимальный ассортимент лекарственных препаратов¹³. Основными документами, подтверждающими достижение УГТ 9, являются паспорта качества на промышленные серии препарата, досье на выпущенные в гражданский оборот серии РФЛП, обзоры качества продукции, мастер-файл системы фармаконадзора.

Структура шкалы уровней готовности технологии воспроизведенных радиофармацевтических препаратов

Путь от идеи до вывода на рынок воспроизведенного РФЛП обычно менее длительный и менее затратный по сравнению с разработкой оригинальных ЛП. Основной целью является не поиск нового решения и отбор молекул-кандидатов, а получение продукта, биоэквивалентного референтному ЛП. Первые четыре этапа (УГТ 1 – УГТ 4) в данном случае могут быть проведены гораздо быстрее, так как структура и требования к конечному продукту уже известны. Однако следует отметить, что, поскольку на многие подобные препараты все еще распространяется действие патентов, принадлежащих иностранным владельцам, при разработке воспроизведенных РФЛП часто требуется подбор оригинальной молекулы-мишени, которая будет обладать высокой специфичностью, чувствительностью, эффективностью и безопасностью и при этом быть пригодной для патентной защиты.

Учитывая, что действующее вещество уже изучено и активно применяется в реальной практике, при регистрации воспроизведенного РФЛП нет необходимости в проведении полноценных ДКИ и основных фаз КИ, достаточно получения убедительного доказательства биоэквивалентности воспроизведенного препарата референтному. Объем убедительного доказательства

в части наполнения регистрационного досье РФЛП и их прекурсоров представляется в соответствии с требованиями раздела 6 Решения № 78 с учетом правил проведения исследований биоэквивалентности ЛП. Таким образом, особое внимание на УГТ 5 – УГТ 7 необходимо уделить дизайну исследования, зависящему от стратегии последующего введения в обращение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке РФЛП следует учитывать их многокомпонентную структуру и уделять внимание каждому значимому компоненту состава: векторной молекуле, хелатору, линкеру и радионуклиду. Также следует обратить внимание на предварительное обоснование экономической целесообразности при планировании проекта и обеспечение комплексной правовой охраны разработки. На этапах УГТ 4 – УГТ 5 при оценке основных параметров качества препарата-кандидата и дизайне ДКИ и КИ особое внимание следует уделить параметрам, связанным с радиоактивностью разрабатываемого препарата и выбранной стратегией введения препарата в обращение.

Таким образом, рассмотренная шкала УГТ для РФЛП учитывает основные нюансы разработки РФЛП вне зависимости от выбранной стратегии вывода препарата на рынок и является удобным и гибким инструментом в арсенале исследователей и заказчиков разработки, который позволяет как отслеживать прогресс исследования, так и минимизировать вероятные риски, избежать возможных дорогостоящих ошибок и ускорить вывод РФЛП на рынок, что положительно скажется на доступности современных методов диагностики и терапии для пациентов, а также будет способствовать развитию российской отрасли в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kunos CA, Mankoff DA, Schultz MK, et al. Radiopharmaceutical chemistry and drug development – what's changed? *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.07.006>
2. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10:1. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>
3. Лунев АС, Петросова КА, Терновская КЭ и др. Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):81–90. Lunev AS, Petrosova KA, Ternovskaya KE, et al. Analysis of current rules and regulations for preclinical studies of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(1):81–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>
4. Клементьева ОЕ, Смирнова АВ, Кульбачевская НЮ и др. Доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ зарубежной и отечественной практики нормативного регулирования (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(3):251–64. Klementyeva OE, Smirnova AV, Kulbachevskaya NYu, et al. Non-clinical studies of radiopharmaceuticals: analysis of national and international regulatory practice (review). *Regulatory Research*

¹³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

- and Medicine Evaluation. 2024;14(3):251–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-251-264>
5. Горячев ДВ, Лыскова ИВ, Черная АА, Кушнир ДД. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–20. Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Kushnir DD. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: an analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–120 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>
 6. Лабушкина АА, Клементьева ОЕ, Кодина ГЕ, Самойлов АС. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2023;68(3):71–7. Labushkina AA, Klementyeva OE, Kodina GE, Samoilov AS. Development of methodological documents regulating the clinical trials of new radiopharmaceutical drugs. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68(3):71–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77>
 7. 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>
 8. Kapadia R, Shevalkar G, Das U, et al. Introduction to quality by design. In: Jain NK, Neha Bajva, eds. *Introduction to quality by design (QbD)*. Singapore: Springer; 2024. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8034-5_1
 9. Пятигорский АМ, Бркич ГЭ, Береговых ВВ, Пятигорская НВ. Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023;78(3):234–41. Pyatigorsky AM, Brkich GE, Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV. Comprehensive assessment of technological readiness of an innovative project during the development of a pharmaceutical product. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(3):234–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vr-amn8349>
 10. Gundogdu E, Demir ES, Özgenç E, et al. Applying quality by design principles in the development and preparation of a new radiopharmaceutical: technetium-99m-imateinib mesylate. *ACS Omega*. 2020;5(10):5297–305. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04327>
 11. Аксенова ЕИ, Горбатов СЮ, Пивоварова ОА. Определение уровня технологической готовности разработок в медицине на основе методологии TRL. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(специальный выпуск):1395–9. Aksenova EI, Gorbatov SYu, Pivovarova OA. Determining the level of technological readiness of developments in medicine based on the TRL methodology. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2021;29(special issue):1395–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1395-1399>
 12. Кошевенко АС, Деграве ТВ, Буренков ПВ и др. Роль отдельных институтов в реализации достижения фармацевтического суверенитета на примере Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):505–12. Koshevenko AS, Degrave TV, Burenkov PV, et al. Roles of individual institutions in achieving pharmaceutical sovereignty as exemplified by the Medical Technology Transfer Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):505–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-505-512>
 13. Пороиков ВВ, Дмитриев АВ, Дружиловский ДС и др. Оценка безопасности фармакологических веществ in silico с применением методов машинного обучения: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):372–89. Poroikov VV, Dmitriev AV, Druzhilovskiy DS, et al. In silico estimation of the safety of pharmacologically active substances using machine learning methods: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):372–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389>
 14. Sarvepalli S, Vadarevu S. Role of artificial intelligence in cancer drug discovery and development. *Cancer Lett*. 2025;627:217821. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217821>
 15. Аникеева МЮ, Горбунова ЮА, Пикина НА. Элементы стратегического планирования патентной охраны фармацевтических разработок. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):513–20. Anikeeva MYu, Gorbunova YuA, Pikina NA. Elements of strategic planning of patent protection for pharmaceutical inventions. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):513–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-513-520>
 16. Кодина ГЕ, Малышева АО, Ларенков АА, Брускин АБ. Присутствие возможных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методы их определения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):244–62. Kodina GE, Malysheva AO, Larenkov AA, Bruskin AB. Possible impurities in radiopharmaceuticals and corresponding test methods. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):244–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-244-262>
 17. Ларенков АА, Митрофанов ЮА, Рахимов МГ. Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифических препаратов лютеция-177 на примере [177Lu]Lu-PSMA-617. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):455–67. Larenkov AA, Mitrofanov YuA, Rakhimov MG. Features and practical aspects of radiochemical purity determination of receptor-specific Lu-177 radiopharmaceuticals as exemplified by [177Lu]Lu-PSMA-617. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):455–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>
 18. Шатик СВ, Майстренко ДН, Станжевский АА. Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):389–94. Shatik SV, Maystrenko DN, Stanzhevskiy AA. Peculiarities of the regulatory status of radiopharmaceuticals manufactured in medical organisations. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):389–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Степанова — написание текста рукописи, оформление текста рукописи, подготовка резюме и раздела «Введение», участие в формулировке выводов; А.Э. Тихонова — написание текста рукописи в части стратегий регистрации РФЛП; А.С. Кошевенко — концепция статьи, подготовка раздела «Введение», формулирование выводов; Н.В. Попов — концепция статьи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; К.Ю. Беланов, А.А. Трапкова — утверждение окончательной версии статьи для публикации; В.Ю. Емельянов, С.В. Суров, О.А. Мансуров, К.А. Хрянин, К.Ю. Казарян — дополнение основной части рукописи, включая описание особенностей этапов разработки радиофармпрепаратов, консультации по тематике рукописи, обсуждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alexandra V. Stepanova* drafted the section of technology readiness level, designed the manuscript and drafted the abstract and the Introduction section, participated in preparation the Conclusion. *Anna E. Tikhonova* drafted the section of registration radiopharmaceuticals. *Anastasia S. Koshevenko* conceptualised the study; drafted the Introduction section, and prepared the Conclusion. *Nikolay V. Popov* conceptualised the study and approved the final version of the article for publication. *Konstantin Yu. Belanov, Alla A. Trapkova* approved the final version of the article for publication. *Vladimir Yu. Emelyanov, Sergey V. Surov, Oleg A. Mansurov, Kirill A. Khryanin, Karen Yu. Kazaryan* completed the manuscript addressing the specific aspects of radiopharmaceutical development, including expert consultation and comprehensive discussion of the obtained results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Степанова Александра Владимировна / Alexandra V. Stepanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-0874>

Тихонова Анна Эдуардовна / Anna E. Tikhonova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6371-8624>

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук / **Anastasia S. Koshevenko**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6630-7512>

Попов Николай Васильевич / Nikolay V. Popov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3183-6412>

Беланов Константин Юрьевич / Konstantin Yu. Belanov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0264-5964>

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук / **Alla A. Trapkova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>

Емельянов Владимир Юрьевич / Vladimir Yu. Emelyanov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9051-9579>

Суров Сергей Владимирович / Sergey V. Surov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6674-139X>

Мансуров Олег Актавианович / Oleg A. Mansurov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5967-5127>

Хрянин Кирилл Александрович / Kirill A. Khryanin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2254-8897>

Казарян Карен Юрьевич / Karen Yu. Kazaryan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9474-059X>

Поступила 24.06.2025

После доработки 22.07.2025










Принята к публикации 07.08.2025

Received 24 June 2025

Revised 22 July 2025

Accepted 7 August 2025



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. Dorovatovsky² 
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 улучшать и укреплять 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» (cGRPP) [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, действующего 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 (cGRPP) 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»

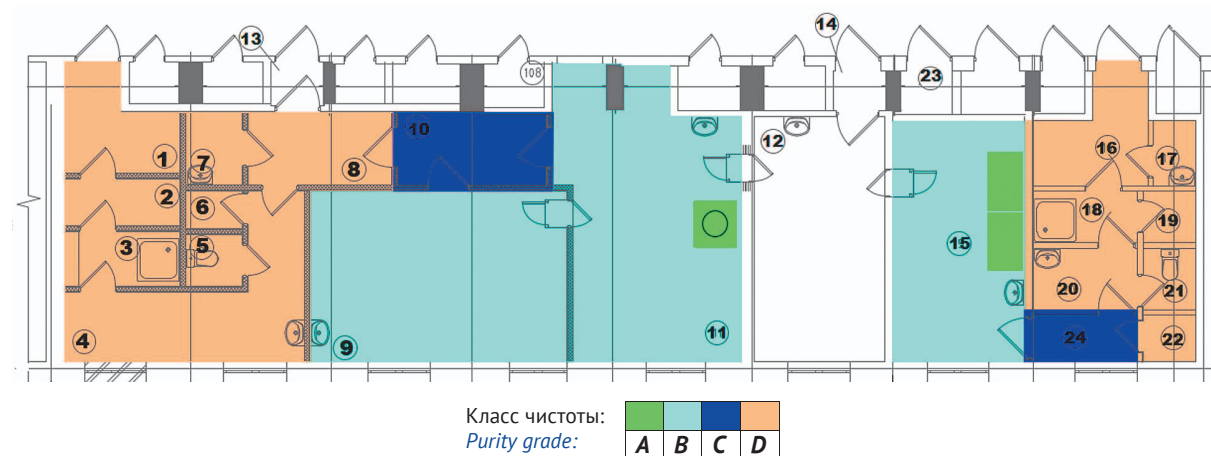


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

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-DOTA-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-DOTA-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-DOTA-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»

(²²⁵Ac-ДОТА-ПСМА, терапия метастазирующего кастрационно-резистентного РПЖ), планируется разработка других РФЛП с ²²⁵Ac. В 2024 г. в номенклатуре Аптеки появился воспроизведенный аналог зарубежного РФЛП «Lutatera®» (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), применяемого для терапии злокачественных нейроэндокринных новообразований. В первом блоке синтеза изготавливают РФЛП ¹⁷⁷Lu, во втором блоке синтеза – РФЛП ²²⁵Ac и ¹⁸⁸Re (проводятся работы по трансферу технологии разработанного ранее РФЛП «Золерен, ¹⁸⁸Re» [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 поставляет 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>¹⁸⁸Re generator</i>	Раствор натрия перрената, ¹⁸⁸ Re <i>Sodium perrenate, ¹⁸⁸Re 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 [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ 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 [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ 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]AcCl ₃ 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 µg/GBq</i>
Генератор ^{99m} Tc <i>^{99m}Tc generator</i>	Раствор натрия пертехнетата, ^{99m} Tc <i>Sodium pertechnetate, ^{99m}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. Радиолигандная 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. Кочетова Т, Крылов В, Смольяручук М, 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



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 радиомеченного 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 элементарных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):421–433. <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 редакционной коллегии 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 ^{177}Lu solutions; Cu, Cd, and Fe in $^{111}\text{InCl}$ solutions; Cd, Cu, Fe, Pb, and Zn in ^{90}Y 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;15(4):421–433. <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.

ВВЕДЕНИЕ

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 пригото-

вления (нередко однократно 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 эти документы 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 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 данными литературы [10]. По этой причине

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.

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, ¹⁸F, ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ⁸⁹Sr, ¹²⁵I, ³²P, ⁶⁷Ga, ²⁰¹Tl, ⁵¹Cr и ¹³³Xe. 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 фармакопеи 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 ⁶⁸Ga для радиомечения, цитрата галлия ⁶⁷Ga для инъекций, хлорида стронция ⁸⁹Sr 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 ¹³¹N 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 изд. для определения содержания йодид-аниона, не упоминается в других анализируемых фармакопеях как метод элементного анализа для РФЛП. В целом, в ГФ РФ XV изд.

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 установленными 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



Ю.Н. Швецова ,
А.А. Ерина ,
В.М. Шукин ,
Н.Е. Кузьмина ,
Р.Д. Рузиев ,
Д.А. Припадчев ,
М.А. Кузнецов 

Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах

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. Оценка производителями радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) рисков негативного воздействия элементных примесей на качество своей продукции должна основываться на реальной информации об уровне элементной контаминации РФЛП. Накопление знаний о лекарственном препарате и процессе производства должно происходить начиная со стадии разработки и продолжаться на этапе его реализации вплоть до момента снятия лекарственного препарата с производства.

ЦЕЛЬ. Мониторинг содержания элементных примесей в РФЛП отечественных производителей методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования использовали 127 образцов различных РФЛП российских производителей, полученных ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в ходе уставной деятельности: флуэзоксиглюкоза (^{18}F), ПСМА-1007 (^{18}F), натрия йодид (^{131}I), натрия йодогиппурат (^{131}I), йобенгуан (^{123}I), натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Содержание элементов Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Ge, Hg, Ir, Li, Mn, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Mo, Sn, Tl, V, W, Zn определяли на масс-спектрометре Agilent 7900 по методике МУК 4.1.1483-03.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Элементные примеси Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl, V, W не обнаружены ни в одном из анализируемых РФЛП. Практически во всех проанализированных РФЛП максимальный уровень в элементную контаминацию вносят Al, Zn, Cu. В РФЛП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) содержится значительно меньше элементных примесей по сравнению с РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).








ВЫВОДЫ. Элементы, вносящие максимальный вклад в контаминацию отечественных РФЛП (Al, Zn, Cu), являются нетоксичными или малотоксичными. Контроль над ними необходим в том случае, если они оказывают негативное влияние на качество РФЛП. Во флуэзоксиглюкозе (^{18}F) уровень элементной контаминации существенно зависит от используемого буферного раствора. Для точного понимания источников элементной контаминации исследованных РФЛП необходимо проведение дополнительного анализа элементных примесей исходных материалов, реактивов и полупродуктов на всех стадиях технологического процесса.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; элементные примеси; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; позитронно-эмиссионная томография; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; флуэзоксиглюкоза; ПСМА; натрия йодид; натрия йодогиппурат; натрия пертехнетат; ИСП-МС

Для цитирования: Швецова Ю.Н., Ерина А.А., Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Рузиев Р.Д., Припадчев Д.А., Кузнецов М.А. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):434–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>

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 редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Yulia N. Shvetsova 
Alina A. Erina 
Viktor M. Shchukin 
Natalia E. Kuz'mina 
Ramzes D. Ruziev 
Dmitrii A. Pripadchev 
Mikhail A. Kuznetsov 

Detecting Elemental Impurities by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry in Russian Radiopharmaceuticals

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

✉ Viktor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Radiopharmaceutical manufacturers should assess potential negative impact of elemental impurities on the quality of their products using real data of their elemental contamination. Accumulating knowledge about medicinal products and their manufacturing process should start from the development stage and continue throughout the implementation stage until production finally ends.

AIM. This study aimed to monitor elemental impurities content in Russian radiopharmaceuticals using inductively coupled plasma mass spectrometry.

MATERIALS AND METHODS. The samples included 127 Russian radiopharmaceuticals obtained by the Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products during its statutory activities: fluorodeoxyglucose (^{18}F), PSMA-1007 (^{18}F), sodium iodide (^{131}I), sodium iodohippurate (^{131}I), iobenguane (^{123}I), and sodium pertechnetate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). The content of Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Ge, Hg, Ir, Li, Mn, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Mo, Sn, Tl, V, W, and Zn was detected on the Agilent 7900 mass spectrometer.

RESULTS. Elemental impurities Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl, V, and W were not detected in any of the tested radiopharmaceuticals. Al, Zn, and Cu mostly contributed to elemental contamination in almost all radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals used for single-photon emission computed tomography (SPECT) contained significantly less elemental impurities compared to positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals.

CONCLUSIONS. The elements that mostly contaminate Russian radiopharmaceuticals are non-toxic or low-toxic (Al, Zn, Cu). These impurities should be monitored in case they negatively impact the quality of radiopharmaceuticals. In fluorodeoxyglucose (^{18}F), elemental contamination heavily depends on the used buffer solution. In order to find out elemental contamination sources in the studied radiopharmaceuticals, an additional analysis of impurities in the raw materials, reagents and semi-products is indispensable at all technological stages.

Keywords: radiopharmaceuticals; elemental impurities; inductively coupled plasma mass spectrometry; positron emission tomography; single-photon emission computed tomography; fluorodeoxyglucose; PSMA; sodium iodide; sodium iodohippurate; sodium pertechnetate; ICP-MS

For citation: Shvetsova Yu.N., Erina A.A., Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Ruziev R.D., Pripadchev D.A., Kuznetsov M.A. Detecting elemental impurities by inductively coupled plasma mass spectrometry in Russian radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):434–443. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>

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. Natalia 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.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из показателей качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является содержание в них элементарных примесей, негативно влияющих на качественные характеристики готовой продукции (удельную активность, радиохимическую чистоту, стабильность) [1]. Основными источниками элементарных примесей в РФЛП являются исходное сырье, оборудование (материал мишеней, в которых нарабатывается радионуклид, генераторных колонок, препаративных или очистных колонок и контейнеров и т.д.), а также используемые в технологическом процессе катализаторы, реагенты и вспомогательные вещества¹.

Согласно фармакопейным требованиям производители РФЛП должны сами оценивать риски негативного воздействия элементарных примесей на качество своей продукции и устанавливать перечень нормируемых элементов и пределы их содержания². Оценка рисков, как правило, основана на реальной информации об уровне элементарной контаминации РФЛП. Накопление знаний о лекарственном препарате и процессе производства должно происходить начиная со стадии разработки и продолжаться на этапе его реализации вплоть до момента снятия лекарственного препарата с производства³. В литературе отсутствует информация об уровне загрязнения российских РФЛП элементарными примесями, поэтому крайне актуально проведение экспериментальных исследований, позволяющих производителям РФЛП понять, какие элементарные примеси нужно контролировать при производстве своей продукции.

Цель работы — мониторинг содержания элементарных примесей в РФЛП российских производителей, поступивших в гражданский оборот, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Метод ИСП-МС характеризуется максимальной чувствительностью среди спектральных методов элементарного анализа и рекомендован для определения элементарных примесей в лекарственных препаратах⁴.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали образцы с истекшим сроком годности,

имеющие значения активности ниже минимально значимой удельной активности. Образцы готовой продукции были предоставлены производителями в невскрытой первичной упаковке. Анализировали образцы двух типов:

- РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ): флудексосиглюкоза (^{18}F) (^{18}F -ФДГ), раствор для инъекций (54 образца различных серий от 4 различных производителей), фторпростатспецифический мембранный антиген — ^{18}F -ПСМА-1007 (35 образцов различных серий с одной производственной площадки);
- РФЛП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ): натрия йодид (^{131}I), изотонический раствор (17 образцов различных серий двух производителей), натрия йодогиппурат (^{131}I), раствор для внутривенного введения (3 образца различных серий с одной производственной площадки), йобенгуан [^{123}I] (МИБГ, ^{123}I), раствор для инъекций (12 образцов различных серий с одной производственной площадки), натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), раствор для инъекций (19 образцов различных серий, полученных одним производителем, но с использованием генераторов различных серий). Важно отметить, что производители ОФЭКТ-РФЛП использовали различные источники сырья. Серии ОФЭКТ-РФЛП были произведены в течение трех месяцев. Планово-предупредительные ремонтные работы (ППР) реактора проводились в летний период, а поставка сырья производителям осуществлялась в последнем квартале года. Препарат производился в течение полугода после ППР.

Определяли содержание элементов, подлежащих учету при оценке рисков в соответствии с ОФС «Элементарные примеси» ГФ РФ XV (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr), и элементов, рекомендованных к контролю в РФЛП ГФ РФ XI⁵ (Al, Mn, Fe, Zn, Bi), а также Bi, Be, Ga, Ge, Nb, W.

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: одноэлементные стандартные образцы с аттестованным значением 1000 мг/дм³ (CO_{1000}) лития, бериллия, алюминия, ванадия, кобальта, никеля, меди, галлия, мышьяка,

¹ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² General monograph 04/2025:0125 Radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

³ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

⁴ ОФС.1.1.0040 Элементарные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.

молибдена, кадмия, бария, иридия, золота, ртути, висмута (Inorganic Ventures, США), хрома, железа, германия, селена, палладия, серебра, олова, сурьмы, вольфрама, платины, таллия, свинца (Central Drug House (p) Ltd, Индия), цинка (кат. номер 1.70369), ниобия (кат. номер 1.70369 67913) (оба — Sigma-Aldrich, США), марганца, рутения (PerkinElmer, США), родия (High-Purity Standards, США), осмия (кат. номер 1.70338) (Merck, США), концентрированная азотная кислота (кат. номер 6001091, trace metal grade, 69%, Fisher Chemical), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q — Integral 3 (Millipore, Франция), аргон (выс. ч., ООО «НИИ КМ»).

Содержание 34 элементов в испытуемых образцах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900 (Agilent, США) с использованием стандартной методики⁶. Испытуемые образцы анализировали неразбавленными. Фиксировали интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.): ⁷Li, ⁹Be, ²⁷Al, ⁵¹V, ⁵²Cr, ⁵⁵Mn, ⁵⁷Fe, ⁵⁹Co, ⁶⁰Ni, ⁶⁵Cu, ⁶⁶Zn, ⁷¹Ga, ⁷²Ge, ⁷⁵As, ⁷⁷Se, ⁹³Nb, ⁹⁵Mo, ¹⁰¹Ru, ¹⁰³Rh, ¹⁰⁵Pd, ¹⁰⁷Ag, ¹¹¹Cd, ¹¹⁸Sn, ¹²¹Sb, ¹³⁷Ba, ¹⁸²W, ¹⁸⁹Os, ¹⁹³Ir, ¹⁹⁵Pt, ¹⁹⁷Au, ²⁰²Hg, ²⁰⁵Tl, ²⁰⁸Pb, ²⁰⁹Bi. Параметры эксперимента: мощность плазмы — 1500 Вт; поток плазменного газа (аргон) — 15,0 л/мин, поток газа-носителя (аргон) — 1,05 л/мин, поток вспомогательного газа (аргон) — 0,9 л/мин, температура распылительной камеры Скотта — 2 °С, скорость подачи образца — 0,1 об./с. Значения предела обнаружения (ПО, LOD), предела количественного определения (ПКО, LOQ) и коэффициента корреляции для определяемых элементов, установленные на модельных смесях с использованием стандартных образцов, представлены в *таблице 1*. Для расчета концентраций элементов применяли метод калибровочной кривой.

Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб. Статистическая обработка результатов была произведена в программе Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Флудезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) является неспецифическим туморотропным ПЭТ-РФЛП и накапливается в повышенных количествах в клетках

злокачественных опухолей и метастазах, что связано с присущим им гипергликолизом. Степень накопления ¹⁸F-ФДГ в клетках злокачественных опухолей коррелирует с распространенностью неопластического процесса [2], а также позволяет оценить эффект от проведенного лечения, так как при эффективном лечении процент накопления препарата в опухолях снижается, а при неэффективном — не изменяется или возрастает [3]. Препараты на основе ¹⁸F-ФДГ включены во многие фармакопеи, однако содержание элементных примесей нормируется только в Японской фармакопее⁷. В отечественной нормативной документации до недавнего времени вообще отсутствовали какие-либо требования к элементной контаминации ПЭТ-РФЛП.

54 исследуемых образца ¹⁸F-ФДГ представлены с четырех производственных площадок, получены с использованием различных реактивов: на последнем этапе технологического процесса для стабилизации РФЛП применялся либо цитратный (51 образец), либо фосфатный буферный раствор (3 образца) [4]. Кроме того, степень разбавления полупродукта физиологическим раствором, зависящая от требуемой объемной активности, различна [5]. На основе результатов измерения содержания определяемых элементов в выборке из препаратов ¹⁸F-ФДГ определен диапазон элементной контаминации этих препаратов, который мы охарактеризовали тремя уровнями концентраций: минимальным (C_{\min}), медианным (C_{med}) и максимальным (C_{\max}) (*табл. 2*). В *таблицу 2* не включены элементы, содержание которых в анализируемых образцах ниже ПКО.

Максимальный вклад в контаминацию ¹⁸F-ФДГ отечественного производства вносят Zn, Al и Cu (*табл. 2*). Их содержание при использовании цитратного буферного раствора выше, чем фосфатного. Следует отметить, что эти же элементные примеси выявлены и в импортных ¹⁸F-ФДГ. Согласно данным литературы, содержание Zn в отдельных образцах составляет 0,072±0,011 [6], 0,25±0,05 [7], 0,121±0,005 ppm [8]; Al — 0,27±0,014 ppm [6]; Cu — 0,052±0,002 ppm [8]. Содержание этих примесей в импортных образцах ниже, чем минимальный уровень их концентраций в российских аналогах. Однако в импортных образцах обнаружены Cr (0,027±0,002 [7]; 0,054±0,007 ppm [8]) и Ni (0,187±0,006 ppm [8]), которые отсутствуют в российских препаратах.

⁶ МУК 4.1.1483-03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003.

⁷ Minimum requirements for radiopharmaceuticals. Japan Radiopharmaceuticals Association, Minister of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 83 (March 30, 2013).

Таблица 1. Характеристики методики определения элементных примесей в радиофармацевтических препаратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

Table 1. Parameters of identification method for elemental impurities in radiopharmaceuticals using inductively coupled plasma mass spectrometry

Элемент <i>Element</i>	Коэффициент корреляции (r) <i>Correlation coefficient (r)</i>	Предел обнаружения, ppb <i>Limit of detection, ppb</i>	Предел количественного определения, ppb <i>Limit of quantitation, ppb</i>
⁷ Li	0,9995	0,687	2,061
⁹ Be	0,9999	0,004	0,012
²⁷ Al	0,9999	0,093	0,280
⁵¹ V	0,9990	0,024	0,073
⁵² Cr	0,9900	0,409	1,228
⁵⁵ Mn	0,9961	0,117	0,351
⁵⁷ Fe	0,9983	75,99	227,9
⁵⁹ Co	0,9955	0,010	0,031
⁶⁰ Ni	0,9994	0,051	0,154
⁶⁵ Cu	0,9998	0,417	1,251
⁶⁶ Zn	0,9999	1,345	4,035
⁷¹ Ga	0,9917	0,043	0,130
⁷² Ge	0,9997	0,117	0,350
⁷⁵ As	0,9999	0,081	0,244
⁷⁷ Se	0,9999	0,369	1,108
⁹³ Nb	0,9995	0,000	0,001
⁹⁵ Mo	0,9989	0,022	0,065
¹⁰³ Rh	0,9998	0,001	0,002
¹⁰⁵ Pd	0,9997	0,004	0,011
¹⁰⁷ Ag	0,9959	0,036	0,108
¹¹¹ Cd	0,9893	0,002	0,005
¹¹⁸ Sn	0,9949	0,349	1,047
¹²¹ Sb	0,9978	0,029	0,086
¹³⁷ Ba	0,9997	0,014	0,042
¹⁸² W	0,9987	0,001	0,002
¹⁸⁹ Os	0,9999	0,010	0,029
¹⁹³ Ir	0,9999	0,002	0,006
¹⁹⁵ Pt	0,9998	0,013	0,039
¹⁹⁷ Au	0,9998	0,005	0,015
²⁰² Hg	0,9923	0,024	0,072
²⁰⁵ Tl	0,9972	0,016	0,049
²⁰⁸ Pb	0,9923	0,014	0,042
²⁰⁹ Bi	0,9897	0,002	0,006

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

Таблица 2. Уровни элементной контаминации образцов флуордезоксиглюкозы [¹⁸F]

Table 2. Elemental contamination, fluorodeoxyglucose [¹⁸F] samples

Элемент Element	C _{min} , ppm	C _{med} , ppm	C _{max} , ppm
	Цитратный буфер Citrate buffer		
Al	1,65	4,15	10,2
Cu	0,026	0,439	0,822
Zn	0,084	4,42	23,4
Ba	0,002	0,013	0,218
Li	0,005	0,031	0,095
	Фосфатный буфер Phosphate buffer		
Al	0,006	0,007	0,059
Cu	0,322	0,419	0,554
Zn	2,39	3,04	4,34
Ba	ниже предела количественного обнаружения / \leq Limit of quantitation		
Li	ниже предела количественного обнаружения / \leq Limit of quantitation		

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

Примечание. C_{min} – минимальная обнаруженная концентрация, C_{med} – медиана обнаруженных концентраций, C_{max} – максимальная обнаруженная концентрация.

Note. C_{min}, minimum detectable concentration, C_{med}, median detectable concentration, C_{max}, maximum detectable concentration.

Основным источником контаминации данного препарата алюминием являются алюмооксидные сорбенты, использующиеся для выделения и очистки радионуклида [9, 10]. Источником контаминации ¹⁸F-ФДГ цинком, по нашему предположению, является материал мишени, так как данный элемент обнаружен в картриджах после прохождения через них водных смывов с тела и окна мишени [11]. Кроме того, потенциальными источниками элементных примесей являются применяемые при производстве реагенты, не обладающие достаточной чистотой [7].

¹⁸F-ПСМА-1007 – трансмембранный белок, используется в качестве радиоактивно-меченного индикатора в ПЭТ, нацеленного на специфический мембранный антиген простаты (PSMA). Благодаря метке ¹⁸F и высокой фармакокинетической активности этот ПЭТ-индикатор является мощным инструментом для визуализации новообразований простаты [12]. Кроме того, ПСМА-1007 может быть использован в качестве транспортного средства для переноса цитотоксических препаратов, направленных именно на раковые клетки простаты, с минимальным повреждением соседних здоровых клеток [13]. Монография на данный препарат приведена только в Европейской фармакопее⁸, при этом

перечень нормируемых элементных примесей с соответствующими пределами их содержания в ней отсутствует.

По результатам наших исследований, максимальный вклад в контаминацию данного препарата вносят Zn (C_{min}=7,05; C_{med}=26,7; C_{max}=46,5 ppm) и Al (C_{min}=0,622; C_{med}=12,2; C_{max}=24,4 ppm). В заметных количествах присутствуют Cu (C_{min}=0,079; C_{med}=0,638; C_{max}=1,10 ppm), Fe (C_{min}=0,003; C_{med}=0,459; C_{max}=1,05 ppm) и Li (C_{min}=0,022; C_{med}=0,322; C_{max}=0,698 ppm). Концентрация остальных определяемых элементов находится ниже пределов обнаружения. Высокое содержание Zn в данном РФЛП объясняется тем, что исходное сырье (ПСМА-1007) является цинксодержащим металлоферментом [14], в котором Zn²⁺ бидентатно связан с активными сайтами мембранного гликопротеина [15]. Основным источником примеси Al в ¹⁸F-ПСМА-1007, аналогично ¹⁸F-ФДГ, являются алюмооксидные сорбенты, используемые для выделения и очистки данного радионуклида [9, 10]. Для понимания источников контаминации ¹⁸F-ПСМА-1007 элементами Cu, Li и Fe необходимо провести дополнительный элементный анализ набора реагентов и расходных материалов. Данные литературы об элементном анализе ¹⁸F-ПСМА-1007 нами не обнаружены.

⁸ 04/2024:3116 PSMA-1007 (¹⁸F) Injection. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg; EDQM: 2025.

Натрия йодид (^{131}I) изотонический раствор.

Избирательное накопление ^{131}I в щитовидной железе позволяет использовать данный РФЛП для лечения гипертиреоза, эутиреоидного многоузлового зоба [16], а также рака щитовидной железы [17]. Монографии на данный препарат содержатся в ГФ РФ, Фармакопее США, Европейской, Китайской, Японской, Корейской и Индийской фармакопеях. ГФ РФ нормирует остаточное содержание в нем йодида, но ни одна из фармакопей не нормирует содержание примесей металлов.

В исследованных нами образцах данного препарата обнаружено заметное количество меди ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,760$; $C_{\max}=1,18$ ppm), цинка ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,002$; $C_{\max}=0,951$ ppm), алюминия ($C_{\min}=0,009$; $C_{\text{med}}=0,057$; $C_{\max}=0,564$ ppm). Примесь бария присутствует в меньших количествах ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,005$; $C_{\max}=0,167$ ppm). Концентрация остальных определяемых элементов находится ниже пределов обнаружения.

Натрия о-йодгиппурат (^{131}I) используют для диагностики функционального состояния почек у взрослых⁹. Уже более 50 лет он считается золотым стандартом для оценки эффективного почечного плазменного потока [18]. По данным скорости выведения препарата из организма, величинам и временным характеристикам накопления и выведения препарата почками определяют их функциональное состояние [19]. Монографии на натрия о-йодгиппурат (^{131}I) содержатся в ГФ РФ, Европейской, Китайской, Японской и Корейской фармакопеях. Ни в одной из них содержание элементных примесей не нормируется.

В данном препарате отечественного производства нами обнаружено незначительное количество примесей следующих элементов: алюминия ($C_{\min}=0,212$; $C_{\text{med}}=0,219$; $C_{\max}=0,238$ ppm), бария ($C_{\min}=0,013$; $C_{\text{med}}=0,014$; $C_{\max}=0,018$ ppm) и цинка ($C_{\min}=0,651$; $C_{\text{med}}=0,745$; $C_{\max}=0,877$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Йобенгуан [^{123}I] (^{123}I -МИБГ) широко используется для диагностики сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний [20, 21]. Монографии на данный препарат приведены в ГФ РФ, Европейской, Японской фармакопеях и фармакопее США. Следует отметить, что в ГФ РФ и Европейской фармакопеях прямо указано, что в препарате может содержаться остаточное количество меди из катализатора,

однако нормы предельного содержания этого элемента не приведены. Остаточное содержание этого элемента в ^{123}I -МИБГ не влияет на его производство и применение, напротив, использование катализатора на основе меди обеспечивает полноту протекания реакции радиойодирования без образования других побочных продуктов [22].

Исследуемые образцы ^{123}I -МИБГ получены реакцией каталитического изотопного обмена стабильного йода на радионуклид. Уровень содержания элементных примесей в данном препарате низок. Обнаружено незначительное содержание алюминия ($C_{\min}=0,033$; $C_{\text{med}}=0,095$; $C_{\max}=0,212$ ppm), меди ($C_{\min}=0,326$; $C_{\text{med}}=0,506$; $C_{\max}=0,624$ ppm), бария ($C_{\min}=0,023$; $C_{\text{med}}=0,037$; $C_{\max}=0,038$ ppm) и лития ($C_{\min}=0,028$; $C_{\text{med}}=0,032$; $C_{\max}=0,038$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) применяется для сцинтиграфии щитовидной и слюнных желез. Накапливаясь в щитовидной железе, он, в отличие от натрия йодида (^{131}I), не участвует в синтезе тиреоидных гормонов [23]. Это обстоятельство позволяет использовать натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) для сцинтиграфических исследований щитовидной железы на фоне применения антитиреоидных препаратов, блокирующих захват йода щитовидной железой [24]. Кроме того, физические характеристики этого радионуклида хорошо подходят для ОФЭКТ-исследований, а его небольшой период полураспада приводит к минимальной лучевой нагрузке на пациента [25].

Испытуемые образцы натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) были получены через 12 ч после первого элюирования генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ со сроком экспозиции не более 3 сут. Максимальный вклад в контаминацию натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) вносят Al ($C_{\min}=0,015$; $C_{\text{med}}=0,045$; $C_{\max}=0,802$ ppm) и Zn ($C_{\min}=0,054$; $C_{\text{med}}=0,135$; $C_{\max}=0,264$ ppm), Cu ($C_{\min}=0,0$; $C_{\text{med}}=0,033$; $C_{\max}=0,042$ ppm) и Mn ($C_{\min}=0,007$; $C_{\text{med}}=0,261$; $C_{\max}=1,83$ ppm). Содержание остальных элементов находится на уровне ниже предела обнаружения.

Алюминий — химическая примесь, о которой чаще всего сообщается при производстве натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) с помощью генератора на основе ^{99}Mo . Катионы алюминия образуются при адсорбции ^{99}Mo , когда сорбционная колонка, наполненная оксидом алюминия, подвергается воздействию сильноокислой среды [26, 27]. Хотя

⁹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5dc19fce-78f0-4fda-b308-083ca3113607

последующая промывка генератора удаляет почти все ионы Al^{+3} , полная очистка препарата от этой примеси практически невозможна [26]. При концентрациях ≥ 10 ppm Al образует с анионным пертехнетатом (^{99m}Tc) комплексы, которые накапливаются преимущественно в печени [28], что изменяет биораспределение данного РФЛП и негативно сказывается на эффективности диагностики патологических процессов щитовидной железы. В связи с этим требования к контролю остаточного содержания алюминия в натрия пертехнетате (^{99m}Tc) приведены практически во всех мировых фармакопеях [1]. Содержание алюминия во всех исследованных образцах натрия пертехнетата (^{99m}Tc) соответствует фармакопейным требованиям ГФ РФ XV изд. ($\leq 5,0$ мкг/мл)¹⁰.

Следует отметить, что в производстве исследованных образцов «Натрия пертехнетат (^{99m}Tc) раствор для инъекций» используют отечественные генераторы ГТ-4К, содержащие сорбционные колонки с сорбентом, упакованным слоями. Один из слоев содержит оксид алюминия в кислой форме, другой – силикагель, модифицированный оксидом марганца (IV) [29]. Такой сорбент является дополнительным источником контаминации РФЛП марганцем.

Обращает на себя внимание наличие примесей Al, Zn, Cu в большинстве проанализированных РФЛП (рис. 1). Наибольшие значения медианных уровней содержания примесей меди характерны

для препаратов ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ПСМА-1007, натрия йодид (^{131}I) и МИБГ (^{123}I). Эти уровни близки между собой (среднее значение медианы $0,55 \pm 0,18$ ppm). В препарате натрия йодогиппурат (^{131}I) данный элемент отсутствует. По уровню контаминации алюминием и цинком резко выделяется препарат ^{18}F -ПСМА-1007, на втором месте по загрязненности этими элементами находится ^{18}F -ФДГ, полученный с использованием цитратного буфера. Наименее загрязненным по показателю «элементные примеси» является натрия пертехнетат (^{99m}Tc).

Необходимо подчеркнуть, что Al и Zn относятся к элементам с неустановленными значениями допустимого суточного воздействия вследствие их низкой токсичности, а Cu – к третьему классу токсичности¹¹. Однако контроль над содержанием элементных примесей в РФЛП основывается не на оценке рисков их токсичного воздействия на организм человека, а на оценке рисков их негативного влияния на качественные характеристики препарата [1]. Принято считать, что если целью является излечение от онкологического заболевания, то даже значительные побочные эффекты, связанные с токсичностью примесей, являются приемлемыми [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных экспериментальных исследований установлено, что элементные примеси Ag, As, Au, Bi, Be, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Hg, Ir, Mo, Nb, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Sb, Se, Sn, Tl,

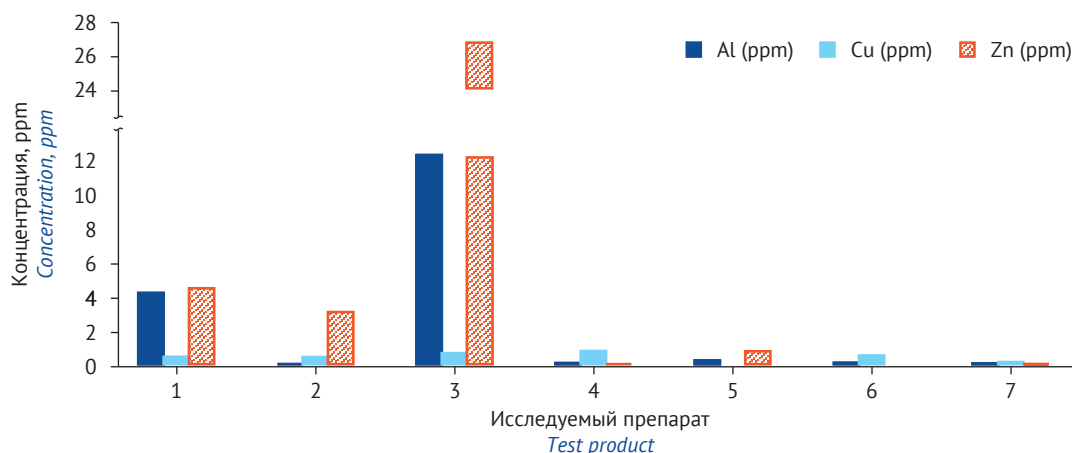


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Медианные уровни контаминации элементами Al, Cu, Zn радиофармацевтических препаратов: 1 – ^{18}F -флуордезоксиглюкоза (цитратный буфер), 2 – ^{18}F -флуордезоксиглюкоза (фосфатный буфер), 3 – ^{18}F -простатспецифический мембранный антиген, 4 – натрия йодид ^{131}I , 5 – натрия йодогиппурат ^{131}I , 6 – йобенгуан ^{123}I , 7 – натрия пертехнетат ^{99m}Tc

Fig. 1. Median contamination of Al, Cu, and Zn in analysed radiopharmaceuticals. 1, ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F) (citric buffer); 2, ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F) (phosphate buffer); 3, ^{18}F prostate-specific membrane antigen; 4, sodium iodide ^{131}I ; 5, sodium iodohippurate ^{131}I ; 6, iobenguane ^{123}I (^{123}I); 7, sodium pertechnetate ^{99m}Tc

¹⁰ ФС.3.5.0011 Натрия пертехнетат (^{99m}Tc), раствор для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

V, W не обнаружены ни в одном из анализируемых РФЛП. Практически во всех анализируемых РФЛП максимальный уровень в элементную контаминацию вносят элементы Al, Zn, Cu, которые относятся к категории нетоксичных или малотоксичных. Контроль над ними необходим в том случае, если они оказывают негативное влияние на качество РФЛП. В ОФЭКТ-РФЛП содержится значительно меньше элементных примесей по сравнению с ПЭТ-РФЛП. Во флуордезоксиглюкозе (^{18}F) уровень элементной контаминации во многом зависит от используемого

буферного раствора. Для точного понимания источников элементной контаминации исследованных РФЛП необходимо проведение дополнительного анализа элементных примесей исходных материалов, реактивов и полупродуктов на всех стадиях технологического процесса. Кроме того, планируется разработка и валидация конкретных методик определения содержания, выявленных на этапе предварительного мониторинга элементных примесей, дающих максимальный вклад в контаминацию каждого из проанализированных РФЛП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Рузиев РД и др. Фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):421–33. Shchukin VM, Kuz'mina NE, Ruziev RD, et al. Pharmacopoeial requirements for elemental impurities in radiopharmaceuticals (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):421–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751>
2. Нуркенов СА, Баратова АА, Туриқбаев К. Исследование онкозаболеваний на основе ^{18}F (FDG) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Вестник Казахского национального женского педагогического университета*. 2019;(4):53–60. Nurkenov SA, Baratova AA, Turikbayev K. Research of oncological diseases on the basis of ^{18}F (FDG) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Bulletin of Kazakh National Women's Teacher Training University*. 2019;(4):53–60 (In Russ.). EDN: [KAYSNM](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-751)
3. Субботин АС, Пронин АИ, Оджарова АА, Комарова МА. Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе. *Онкогематология*. 2021;16(3):40–9. Subbotin AS, Pronin AI, Odzhargova AA, Komarova MA. Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma. *Oncohematology*. 2021;16(3):40–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49>
4. Long JZ, Jacobson MS, Hung JC. Comparison of FASTlab ^{18}F -FDG production using phosphate and citrate buffer cassettes. *J Nucl Med Technol*. 2013;41(1):32–4. <https://doi.org/10.2967/jnmt.112.112649>
5. Lodi F, Boschi S. Quality control of PET radiopharmaceuticals. In: Khalil M, ed. *Basic Science of PET Imaging*. Springer Cham; 2016. P. 105–26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9_5
6. Tavares AT, Martins PDA, Fukumori NTO, et al. Multielemental determination of trace elements in radiopharmaceuticals produced at the radiopharmacy center using ICP-OES technique. *International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2013)*. Recife, PE (Brazil); 2013.
7. Kilian K, Chabecki B, Kiec J, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in ^{18}F -fluorodeoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.001>
8. Kilian K, Pęgieł M, Pękał A, Pyrżyńska K. Distribution and separation of metallic and radionuclidic impurities in the production of ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J Radioanal Nucl Chem*. 2016;307:1037–43. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
9. Chochevska M, Velichkovska M, Lazareva MA, et al. Evaluation of factors with potential influence on [^{18}F]FDG radiochemical synthesis yield. *Appl Radiat Isot*. 2023;199:110900. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110900>
10. Kumar R, Kumar A, Kumar A, et al. Significance of cartridges and resins used in a purification column during ^{18}F -fluorodeoxyglucose synthesis. *Indian J Nucl Med*. 2022;37(4):318–22. https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_14_22
11. Бринкевич ДИ, Бринкевич СД, Барановский ОА и др. Долгоживущие радионуклиды в производстве 2- ^{18}F фтордезоксиглюкозы. *Медицинская физика*. 2018;(1):80–8. Brinkevich DI, Brinkevich SD, Baranovskii OA, et al. Long-lived radionuclides at production of 2- ^{18}F fluorodeoxyglucose. *Medical Physics*. 2018;(1):80–8 (In Russ.). EDN: [XMGXJR](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110900)
12. Тер-Ованесов МД, Ягудаев ДМ, Аниканова ЕВ, Медведев КИ. Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия. *Онкоурология*. 2024;20(1):146–52. Ter-Ovanesov MD, Yagudaev DM, Anikanova EV, Medvedev KI. Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy. *Cancer Urology*. 2024;20(1):146–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>
13. Okarvi SM. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. *Clin Transl Imaging*. 2019;(7):189–208. <https://doi.org/10.1007/s40336-019-00326-3>
14. Леонтьев АВ, Рубцова НА, Халимон АИ и др. Применение радиомеченных лигандов к простатспецифическому мембранному антигену для определения локализации биохимического рецидива рака предстательной железы методом ПЭТ/КТ (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2018;(3):81–97. Leontyev AV, Rubtsova NA, Khalimon AI, et al. Application of radiolabeled ligands to the prostate-specific membrane antigen for determine localization of biochemical recurrence of prostate cancer by PET/CT (literature review). *Medical Visualization*. 2018;(3):81–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-3-81-97>
15. Pastorino S, Riondato M, Uccelli L, et al. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications. *Curr Radiopharm*. 2020;13(1):63–79. <https://doi.org/10.2174/1874471012666190729151540>
16. Giovanella L, Avram AM, Ovčariček PP, Clerc J. Thyroid functional and molecular imaging. *Presse Med*. 2022;51(2):104116. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104116>
17. Happel C, Kranert WT, Bockisch B, et al. The influence of thyroid hormone medication on intra-therapeutic half-life of ^{131}I during radioiodine therapy of solitary toxic thyroid

¹¹ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

- nodules. *Sci Rep.* 2022;12(1):3925. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18170-3>
18. Pathuri G, Hedrick AF, Awasthi V, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of ortho- ^{124}I iodohippurate for PET renography in healthy rats. *Appl Radiat Isot.* 2016;(115):251–5. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.07.002>
 19. Taylor AT. Nuclear medicine imaging techniques of the kidney. In: Ahmadzadehfah H, Biersack HJ, Freeman L, Zuckier L, eds. *Clinical nuclear medicine*. Springer Cham; 2020. P. 323–55. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39457-8_8
 20. Chang MC, Peng CL, Chen CT, et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine (I-123 MIBG) in clinical applications: A comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(12):1563. <https://doi.org/10.3390/ph17121563>
 21. Monzio Compagnoni G, Appollonio I, Ferrarese C. The role of ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2024;45(8):3599–609. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07476-x>
 22. McErlain H, Andrews MJ, Watson AJ, et al. Ligand-enabled copper-mediated radioiodination of arenes. *Org Lett.* 2024;26(7):1528–32. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00356>
 23. Lv X, Yin L, Wu W, et al. Quantitative scintigraphy evaluated the relationship between ^{131}I therapy and salivary glands function in DTC patients: A retrospective analysis. *J Healthc Eng.* 2022;7640405. <https://doi.org/10.1155/2022/7640405>
 24. Chen YC, Chen HY, Hsu CH. Recent advances in salivary scintigraphic evaluation of salivary gland function. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1173. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071173>
 25. MacPherson DS, Fung K, Cook BE, et al. A brief overview of metal complexes as nuclear imaging agents. *Dalton Trans.* 2019;48(39):14547–65. <https://doi.org/10.1039/c9dt03039e>
 26. Ahmad M, Pervaz S, Hussain S, et al. Evaluation of Pakgen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators loaded with indigenous fission $^{99\text{m}}\text{Mo}$. *Radiochimica Acta.* 2012;100(10):793–801. <https://doi.org/10.1524/ract.2012.1945>
 27. 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>
 28. Shukla SK. Effect of aluminium impurities in the generator-produced pertechnetate- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ion on thyroid scintigrams. *Eur J Nucl Med.* 1977;2(3):137–41. <https://doi.org/10.1007/bf00257269>
 29. Дуфлот ВР, Китаева НК, Ильичева НС. Генератор технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с сульфо-карбоксилированным катионнообменным защитным слоем и способ его получения Патент Российской Федерации № 2443030 C2; 2012. Дуфлот ВР, Китаева НК, Ильичева НС. Technetium- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator with sulfo-carboxylated cation-exchanging protective layer and the method of its production. Patent of the Russian Federation No. 2443030 C2; 2012 (In Russ.). EDN: GEUXQE
 30. Трякин АА, Бесова НС, Волков НМ и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):28–41. Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. General principles of antitumor drug therapy. *Malignant Tumours.* 2023;13(3s2-1):28–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Н. Швецова — получение экспериментальных данных, обработка результатов; А.А. Ерина — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; В.М. Шукин — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина — дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр текста рукописи; Р.Д. Рузиев, Д.А. Припадчев, М.А. Кузнецов — работа с образцами, редактирование рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yulia N. Shvetsova obtained experimental data and processed the results. Alina A. Erina prepared samples and obtained experimental data. Viktor M. Shchukin searched and analysed literature data, and wrote the text of the article. Natalia E. Kuzmina designed the study, interpreted the study results, and revised the manuscript text. Ramzes D. Ruziev worked with test samples and edited the manuscript. Dmitrii A. Pripadchev worked with test samples and edited the manuscript. Mikhail A. Kuznetsov worked with test samples and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Швецова Юлия Николаевна / Yulia N. Shvetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Ерина Алина Андреевна / Alina A. Erina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-7204>

Шукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук / Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)

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

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук / Natalia 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 20.05.2025

После доработки 02.07.2025





Принята к публикации 07.08.2025

Received 20 May 2025

Revised 2 July 2025

Accepted 7 August 2025



Ю.Н. Швецова 
А.А. Ерина 
В.М. Шукин 
Н.Е. Кузьмина 

Разработка и валидация методики определения элементных примесей в флуidezоксиглюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

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. Производители отечественных радиофармацевтических лекарственных препаратов обязаны в ходе разработки и валидации производственного процесса определять в своей продукции содержание примесей Pb, As, Fe, а также других элементов, вносящих максимальный вклад в контаминацию препарата. На стадии предварительного мониторинга установлено, что такими элементами в препарате «Флуidezоксиглюкоза (^{18}F)» являются Al, Cu, Zn.

ЦЕЛЬ. Разработка и валидация методики определения содержания элементов Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуidezоксиглюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Разработку методики проводили на модельной смеси, имитирующей состав флуidezоксиглюкозы (^{18}F). Для валидации использовали образец препарата с минимальным содержанием анализируемых примесей, к которому добавляли варьируемые количества стандартных растворов определяемых элементов. Содержание элементов определяли на масс-спектрометре Agilent 7900. Фиксировали интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.): ^{27}Al , ^{57}Fe , ^{63}Cu , ^{66}Zn , ^{75}As , ^{208}Pb .

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что органическая матрица не оказывает существенного влияния на результат элементного анализа. NaCl из-за матричного эффекта понижает открываемость элементов Al, Cu, Pb, Zn до уровня ниже 70%. При разбавлении модельной смеси в 10 раз открываемость анализируемых элементов составляет 90–101%. Коэффициенты корреляции линейных зависимостей «концентрация элемента – интенсивность сигнала» выше 0,99. Значения относительного стандартного отклонения (RSD) при оценке прецизионности не превышают 10%.

ВЫВОДЫ. Разработана методика определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуidezоксиглюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, учитывающая на стадии пробоподготовки влияние компонентов матрицы на количественную оценку целевых элементов. Валидационные характеристики методики соответствуют фармакопейным требованиям.






Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; флуidezоксиглюкоза (^{18}F); элементные примеси; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; валидация

Для цитирования: Швецова Ю.Н., Ерина А.А., Шукин В.М., Кузьмина Н.Е. Разработка и валидация методики определения элементных примесей в флуidezоксиглюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):444–450. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450>

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 редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Ю.Н. Швецова, А.А. Ерина, В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина, 2025

Yulia N. Shvetsova 
 Alina A. Erina 
 Viktor M. Shchukin  
 Natalia E. Kuz'mina 

Elemental Impurity Detection Technique in Fluorodeoxyglucose (^{18}F) Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Development and Validation

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

✉ Viktor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. When developing and validating manufacturing of a product, Russian radiopharmaceutical manufacturers are required to detect ubiquitous impurities (Pb, As, Fe as well as other elements) causing contamination. At the stage of preliminary monitoring, Al, Cu, and Zn were found to most often contribute to fluorodeoxyglucose (^{18}F) elemental contamination.

AIM. This study aimed to develop and validate a technique detecting Al, As, Cu, Fe, Pb, and Zn in fluorodeoxyglucose (^{18}F) using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

MATERIALS AND METHODS. The technique was developed on a model mixture simulating fluorodeoxyglucose (^{18}F). A sample with minimum analysed impurities was used for validation; then varying amounts of standard analyte solutions were added. The content was determined using Agilent 7900 mass spectrometer. Signal intensities of the following isotopes (a.u.m.) were recorded: ^{27}Al , ^{57}Fe , ^{63}Cu , ^{66}Zn , ^{75}As , and ^{208}Pb .

RESULTS. The organic matrix was found to insignificantly affect elemental analysis. Due to matrix effect, NaCl reduced spike recovery of Al, Cu, Pb, and Zn to the level below 70%. When diluting model mixture tenfold, spike recovery of the analytes reached 90–101%. Correlation coefficients of element concentration – signal intensity linear dependences for the analytes exceeded 0.99. When estimating precision, RSD values did not exceed 10%.

CONCLUSIONS. A technique has been developed detecting Al, As, Cu, Fe, Pb, and Zn in fluorodeoxyglucose (^{18}F) using ICP-MS. This technique considers influence of matrix components on quantification of target elements when preparing samples. Validation parameters of the technique comply with pharmacopoeial requirements.

Keywords: radiopharmaceuticals; fludeoxyglucose (^{18}F); elemental impurities; inductively coupled plasma mass spectrometry; validation

For citation: Shvetsova Yu.N., Erina A.A., Shchukin V.M., Kuz'mina N.E. Elemental impurity detection technique in fluorodeoxyglucose (^{18}F) using inductively coupled plasma mass spectrometry: development and validation. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):444–450. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Natalia 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.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в области лечения и диагностики онкозаболеваний все более востребованным является метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), который позволяет получать комплексную анатомическую и функциональную визуализацию, отражающую метаболическую активность опухолевого процесса [1]. В методе ПЭТ в качестве радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) чаще всего

используется флуidezоксиглюкоза (^{18}F) (^{18}F -ФДГ) [2, 3]. Причина эффективности ^{18}F -ФДГ – высокий уровень ее накопления в патологических очагах, в первую очередь злокачественных опухолях и метастазах. Так, чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с подозрением на злокачественное образование составляет 83–89%, а специфичность – 74–80% [4]. Данное лекарственное средство также позволяет оценить эффект от проведенного лечения, так как

при эффективном лечении степень накопления препарата в опухолях снижается, а при неэффективности — не изменяется или возрастает [2].

Одним из показателей качества ^{18}F -ФДГ является уровень ее контаминации элементными примесями. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) производители РФЛП обязаны в ходе разработки и валидации производственного процесса определять в своей продукции содержание примесей Pb, Fe, As, а также других элементов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и (или) радионуклидных генераторах, в исходных реагентах (нерадиоактивном сырье)¹. Ранее нами было установлено, что для ^{18}F -ФДГ отечественного производства такими элементами являются Al, Zn, Cu [5]. Уровень их содержания в отечественной продукции значительно выше, чем в импортных аналогах независимо от схемы технологического процесса [6–8]. В связи с этим актуальна разработка надежной методики определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в готовой продукции, позволяющую производителям ^{18}F -ФДГ провести валидацию технологического процесса.

Наиболее перспективным методом элементного анализа в лекарственных препаратах является метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), который характеризуется максимальными экспрессностью, линейностью и чувствительностью среди спектральных методов².

Цель работы — разработка и валидация методики определения содержания элементов Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуордезоксиглюкозе (^{18}F) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработку методики проводили на модельной смеси, имитирующей состав ^{18}F -ФДГ и содержащей воду для инъекций, 0,2 мг/мл D(+)-глюкозы (аналог действующего вещества), 9 мг/мл натрия хлорида (вспомогательное вещество), 0,2 мг/мл криптофикса 2.2.2 (является нормируемой примесью в ^{18}F -ФДГ). К модельной смеси добавляли анализируемые элементы в количестве, соответствующем суточным предельно

допустимым концентрациям при парентеральном введении препарата (PDC) (0,5 мг/л для Pb, 1,5 мг/л для As, 30 мг/л для Cu)³. Для элементов с неустановленными значениями PDC руководствовались составом эталонных растворов, рекомендованных ГФ СССР XI изд. для определения элементных примесей в РФЛП⁴, и результатами предварительного мониторинга элементного состава ^{18}F -ФДГ отечественного производства [5] (3,5 мг/л для Fe, 4,0 мг/л для Al, 6,0 мг/л для Zn). Кроме того, такие же количества элементов добавляли к 3% HNO_3 , к раствору 0,2 мг/мл D(+)-глюкозы в деионизованной воде и к раствору 9 мг/мл натрия хлорида в деионизованной воде.

Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд.⁵ по следующим характеристикам: аналитическая область методики (диапазон применения), линейность, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность и специфичность. Пределы количественного определения (ПКО) для анализируемых элементов были определены ранее на стадии мониторинга содержания элементных примесей в РФЛП [5]. Для приготовления валидационных образцов использовали реальный образец ^{18}F -ФДГ с минимальным содержанием анализируемых примесей (бланк), к которому добавляли варьируемые количества стандартных растворов определяемых элементов.

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: одноэлементные стандартные образцы с аттестованным значением 1000 мг/дм³ (CO1000) алюминия (кат. № CGALCL1-125ML), меди (кат. № CGCU1-125ML), мышьяка (кат. № CGAS1-125ML) (все — Inorganic Ventures), железа (кат. № 850040), свинца (кат. № 859630) (оба — Central Drug House (p) Ltd.), цинка (кат. № 1.70369, Sigma-Aldrich), D(+)-глюкоза (pharma grade, 99,2%, кат. № V900392, Sigma-Aldrich), натрия хлорид (кат. № 7647-14-5, pharma grade, 100%, neoFroxx), криптофикс 2.2.2 (кат. № 8.10647, for synthesis, 99%, Merck) концентрированная азотная кислота (кат. № 6001091, tracemet grade, 69%, Fisher Chemical), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q-Integral 3 (Millipore), аргон высокой чистоты (марка «5,5», 99,9995%, ООО «НИИ КМ»).

¹ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ Там же.

⁴ Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина, 1987.

⁵ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Содержание анализируемых элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900, фиксируя интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.): ^{27}Al , ^{57}Fe , ^{63}Cu , ^{66}Zn , ^{75}As , ^{208}Pb . Параметры эксперимента: мощность плазмы – 1500 Вт; поток плазменного газа (аргон) – 15,0 л/мин, поток газа-носителя (аргон) – 1,05 л/мин, поток вспомогательного газа (аргон) – 0,9 л/мин, температура распылительной камеры Скотта – 2 °С, скорость подачи образца – 0,1 об./с. Для расчета концентраций элементов применяли метод калибровочной кривой. При построении калибровочного графика использовали 6 калибровочных растворов с концентрациями 30, 50, 100, 120, 130, 150% от номинальных значений содержания элементных примесей, добавляемых в анализируемые смеси. В качестве растворителя использовали либо 3% HNO_3 (при элементном анализе модельной смеси на основе 3% HNO_3), либо деионизованную воду (при элементном анализе модельных смесей на основе отдельных компонентов матрицы препарата ^{18}F -ФДГ). Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб. Статистическая обработка результатов (включая приведение табличных значений критериев Фишера и Стьюдента) была произведена в программе Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики. При разработке методики руководствовались методическими указаниями по определению элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом ИСП-МС⁶. Выбор изотопов проводили в соответствии с таблицей распространенных полиатомных наложений⁷. Основной акцент сделан на изучение влияния органических и неорганических компонентов матрицы ^{18}F -ФДГ на точность определения элементных примесей в модельных смесях. Известно, что изотоп ^{12}C органической матрицы способен образовывать различные полиатомные ионы и вызывать спектральные наложения с изотопами других элементов [9]. Присутствие в составе

^{18}F -ФДГ NaCl также способно привести к полиатомным наложениям [10, 11]. Кроме того, NaCl в большом количестве изменяет ионизацию плазмы, что влияет на количественную оценку целевых аналитов [12], в частности меди [13].

Изучено влияние концентрации моносахарида и соли на открываемость анализируемых элементов (значения отношения «найденно : внесено» Z_i). Для этого испытуемые растворы 3% HNO_3 (А), D(+)-глюкозы (В), NaCl (С) и модельной смеси (D), содержащие номинальные количества определяемых элементов, разбавляли в 10 и 20 раз. Открываемость элементов в растворах А и В сопоставима (табл. 1 «Открываемость элементов в испытуемых растворах», опубликована на сайте журнала⁸), следовательно, органическая матрица в том количестве, в котором она присутствует в ^{18}F -ФДГ, не оказывает существенного влияния на результат элементного анализа. В растворах С и D открываемость Al , Cu , Pb , Zn ниже 70%, что не соответствует фармакопейным требованиям к данному показателю для элементных примесей лекарственных средств, определяемых методом ИСП-МС (80–120%)⁹. При разбавлении испытуемых растворов в 10 раз раскрываемость всех анализируемых элементов становится удовлетворительной, при дальнейшем разбавлении определяемое содержание Fe становится ниже ПКО.

Полученные данные свидетельствуют о том, что NaCl из-за матричного эффекта значительно искажает результат элементного анализа ^{18}F -ФДГ. Следовательно, определять содержание элементных примесей в данном препарате без его предварительного разбавления некорректно. Разбавления в 10 раз достаточно, чтобы достичь открываемости анализируемых элементов, превышающей 90%. Таким образом, пробоподготовка в рамках разработанной методики сводится к десятикратному разбавлению испытуемых образцов деионизованной водой.

Валидация методики. Аналитическую область (диапазон применения) методики количественного определения, как правило, устанавливают исходя из нормируемых значений измеряемых показателей¹⁰ (50–150% от значения рабочей

⁶ МУК 4.1.1483-03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

⁷ Там же.

⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

⁹ ОФС.1.2.1.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

концентрации)¹¹. Так как нормы содержания элементных примесей в ^{18}F -ФДГ отсутствуют, мы руководствовались рекомендациями ГФ СССР XI изд. по определению элементных примесей в РФЛП и выбрали в качестве аналитической области диапазоны содержания анализируемых элементов в эталонных растворах: 1–20 мг/л для Al, As, Zn; 0,05–1 мг/л для Cu; 0,25–5,0 мг/л для Pb. Исключение сделано для Fe, так как его минимальная концентрация в эталонном растворе с учетом 10-кратного разбавления (25 мкг/л) ниже установленного значения ПКД для данного элемента (227,9 мкг/л). Для Fe аналитическая область методики установлена в диапазоне 2,5–5,0 мг/л. Следует отметить, что средние значения содержания элементных примесей, дающих максимальный вклад в контаминацию ^{18}F -ФДГ (4,5 мг/л для Al; 9,12 мг/л для Zn; 0,46 мг/л для Cu), хорошо согласуются с выбранными диапазонами применения валидируемой методики.

Линейность методики оценивали по результатам анализа пяти валидационных образцов. Изучали зависимость интенсивности сигналов от концентрации элемента, внесенного в валидационный образец (табл. 2, «Результаты оценки линейности валидируемой методики», опубликована на сайте журнала¹²; рис. 1).

В соответствии с фармакопейными требованиями¹³ критериями приемлемости линейной

зависимости является коэффициент корреляции $r \geq 0,99$ и отношение относительных стандартных отклонений для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня 0,5–2,0 (в нашем случае 1,2 для Al; 1,8 для As; 1,9 для Cu и Pb, 0,6 для Zn). Из приведенных в таблице 2 и на рисунке 1 данных следует, что валидируемая методика характеризуется приемлемой линейностью.

Правильность оценивали, проверяя открываемость на валидационных образцах, при этом использовали данные, полученные в ходе установления линейности (табл. 3 «Результаты оценки правильности валидируемой методики», опубликована на сайте журнала¹⁴). Валидируемая методика соответствует фармакопейным требованиям, предъявляемым к открываемости примесных соединений (80–120%)¹⁵, следовательно, характеризуется приемлемой правильностью.

Прецизионность оценивали на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности (табл. 4 «Результаты оценки правильности валидируемой методики», табл. 5 «Статистические характеристики повторяемости и внутрилабораторной прецизионности валидируемой методики», опубликованы на сайте журнала¹⁶) по результатам определений содержания элементов для минимальных, средних и максимальных концентраций.

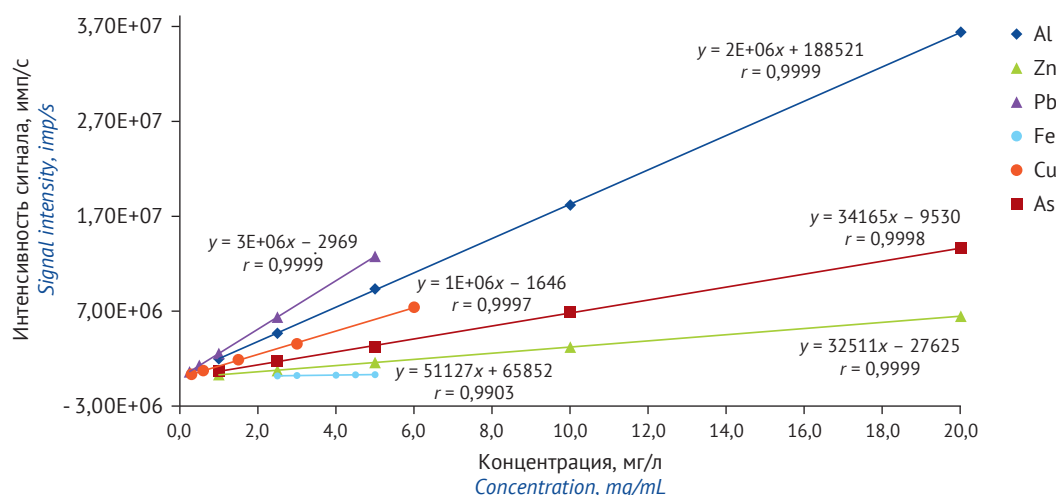


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Линейная зависимость интенсивности сигналов анализируемых элементов от их концентрации в валидационных образцах

Fig. 1. Linear function of signal intensity vs analyte concentration in the validation samples

¹¹ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

¹³ ОФС.1.2.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

¹⁵ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

В ГФ РФ XV изд. критерии приемлемости повторяемости при измерениях содержания элементных примесей методом ИСП-МС касаются только лекарственных растительных средств (значение относительного стандартного отклонения (RSD) измерения не должно превышать 10% (при диапазоне концентрации примесного элемента более 1 мг/кг) и 20% (при диапазоне концентрации элемента 0,01–1 мг/кг), а критерии приемлемости внутрилабораторной прецизионности вообще отсутствуют. Поэтому мы руководствовались критериями приемлемости прецизионности, применимыми ко всем элементным примесям: $RSD \leq 20\%$ для повторяемости и $RSD \leq 25\%$ для внутрилабораторной прецизионности. Кроме того, для оценки внутрилабораторной прецизионности валидируемой методики сравнили фактические значения статистических критериев Фишера и Стьюдента с их табличными значениями ($F_{\text{табл}}$ и $t_{\text{табл}}$)¹⁷. Критерий Фишера использовали для оценки значимости различий между дисперсиями двух выборок значений Z_i , которые предварительно были проверены на нормальность. Критерий Стьюдента применили для сравнения средних значений между двумя выборками. Табличные значения критериев Фишера и Стьюдента представляют собой максимальные значения критериев под влиянием случайных факторов при текущих степенях свободы и при заданном уровне значимости (95%).

Как следует из таблицы 5¹⁸, фактические значения критериев Фишера и Стьюдента существенно ниже табличных значений. Следовательно, различия результатов измерения двух операторов статистически незначимы. Значения RSD на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности ниже 10%. Следовательно, валидируемая методика характеризуется приемлемой прецизионностью.

Методика позволяет однозначно оценивать каждый определяемый элемент в присутствии других элементных примесей и компонентов. Специфичность подтверждена соответствием требованию для правильности определения элементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в РФЛП «Флуidezоксиглюкоза (^{18}F)» методом ИСП-МС, учитывающая на стадии пробоподготовки влияние компонентов матрицы на количественную оценку целевых элементов. Аналитические данные валидации методики показали удовлетворительные результаты по основным валидационным параметрам (специфичность, линейность, правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности). Следовательно, методика может быть использована производителями данного РФЛП при валидации технологического процесса и, при необходимости, при проведении внутреннего контроля качества продукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, et al. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. *Curr Oncol*. 2020;27(2):e123–45. <https://doi.org/10.3747/co.27.6147>
2. Долгушин МБ, Михайлов АИ, Гордеев СС. Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирования колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы). *Онкологическая колопроктология* 2019;9(2):11–5. Dolgushin MB, Mikhaylov AI, Gordeev SS. The role of PET/CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review). *Colorectal Oncology*. 2019;9(2):11–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2019-9-2-11-15>
3. Vali R, Alessio A, Balza R, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric ^{18}F -FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med*. 2021;62(1):99–110. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254110>
4. Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. *Semin Nucl Med*. 2013;43(4):271–80. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.03.003>
5. Швецова ЮН, Ерина АА, Шукин ВМ и др. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):434–43. Shvetsova YuN, Erina AA, Shchukin VM, et al. Detecting elemental impurities by inductively coupled plasma mass spectrometry in Russian radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):434–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>
6. Kilian K, Chabecki B, Kiec J, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in F-fluideoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014; 19(1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.001>
7. Kilian K, Pęgier M, Pękal A, Pyrżyńska K. Distribution and separation of metallic and radionuclidic impurities in the production of ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J Radioanal Nucl Chem*. 2016; (307):1037–43. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
8. Tavares AT, Martins PDA, Fukumori NT, et al. Multielemental determination of trace elements in radiopharmaceuti-

¹⁷ Отмахов ВИ, Бабенков ДЕ. Метрология количественного химического анализа (статистика малых выборок). Часть 1. Учебно-методическое пособие. Томск: Издательский дом Томского государственного университета; 2018.

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

- cals produced at the radiopharmacy center using ICP-OES technique. In: *International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2013)*. Recife, PE (Brazil); 2013.
9. Muller ALH, Oliveira JSS, Mello PA, et al. Study and determination of elemental impurities by ICP-MS in active pharmaceutical ingredients using single reaction chamber digestion in compliance with USP requirements. *Talanta*. 2015;136:161–9. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.12.023>
 10. Nicolai M, Rosin C, Tousset N, Nicolai Y. Trace metals analysis in estuarine and seawater by ICP-MS using on line preconcentration and matrix elimination with chelating resin. *Talanta*. 1999;50(2):433–44. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(99\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(99)00130-7)
 11. Colon M, Hidalgo M, Iglesias M. Correction strategies over spectral interferences for arsenic determination in aqueous samples with complex matrices by quadrupole ICP-MS. *J Anal At Spectrom*. 2009;24(4):518–21. <https://doi.org/10.1039/B820898K>
 12. Choe KY, Gajek R. Determination of trace elements in human urine by ICP-MS using sodium chloride as a matrix-matching component in calibration. *Anal Methods*. 2016;8(37):6754–63. <https://doi.org/10.1039/c6ay01877g>
 13. Kojo K, Oguri T, Tanaka T, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry performance for the measurement of key serum minerals: A comparative study with standard quantification methods. *J Clin Lab Anal*. 2025;39(2):e25140. <https://doi.org/10.1002/jcla.25140>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 1–5. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Н. Швецова — получение экспериментальных данных, обработка результатов; А.А. Ерина — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; В.М. Щукин — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина — дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр текста рукописи.

Additional information. Tables 1–5 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yulia N. Shvetsova obtained experimental data and processed the results. Alina A. Erina prepared the samples and obtained experimental data. Viktor M. Shchukin searched and analysed literature data, and wrote the text of the article. Natalia E. Kuz'mina provided study design, interpreted the results, and revised the manuscript text.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Швецова Юлия Николаевна / Yulia N. Shvetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Ерина Алина Андреевна / Alina A. Erina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-7204>

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

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

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

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

Поступила 28.05.2025

После доработки 04.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 28 May 2025

Revised 4 July 2025





Accepted 7 August 2025

УДК 615.07

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

Научно-методическая статья | Scientific methodological article



Д.В. Горячев ,
И.В. Лыскова ,
А.А. Черная ,
Е.Д. Бешлиева 

Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС

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

✉ Лыскова Ирина Викторовна; lysikova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) применяются в современной клинической практике для диагностики и лечения широкого спектра заболеваний, при этом в нормативных актах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют детализированные требования к данным раздела клинической документации регистрационного досье в форме общего технического документа, необходимого для оценки эффективности и безопасности этой группы препаратов.

ЦЕЛЬ. Определение прозрачных принципов формирования клинических разделов регистрационных досье различных типов и видов РФЛП, основанных на изучении положений действующей законодательной базы ЕАЭС, рекомендациях международных регуляторных органов и экспертном опыте.

ОБСУЖДЕНИЕ. Регистрация лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС и приведение регистрационных досье на препараты, зарегистрированные по национальной процедуре, в соответствии с требованиями ЕАЭС с расширением географии (включением стран признания) связаны с необходимостью предоставления полного регистрационного досье, включая модуль 5 «Клинические исследования». РФЛП обладают комплексом специфических свойств, связанных как с природой этих препаратов, так и со сферой их применения в клинической практике. Данные свойства РФЛП должны быть приняты во внимание при формировании стратегии разработки препарата (фармацевтической, доклинической и клинической), надлежащим образом изучены и описаны в документах регистрационного досье. Проведен анализ существующих регламентирующих документов ЕАЭС, а также рекомендаций регуляторных органов: Швейцарского агентства по лекарственным средствам (Swissmedic) и Министерства здравоохранения Канады (Health Canada), содержащих требования к клинической разработке РФЛП. Сформулированы правила формирования досье заявленных на регистрацию РФЛП в зависимости от их типа/вида и предполагаемого клинического применения.

ВЫВОДЫ. Описанные подходы к формированию досье для различных типов/видов РФЛП могут помочь разработчикам и специалистам по регистрации в строгом исполнении регуляторных процедур.





Ключевые слова: Евразийский экономический союз; регистрация лекарственных средств; регистрационное досье; радиофармацевтические лекарственные препараты; эффективность; безопасность; дозиметрия

Для цитирования: Горячев Д.В., Лыскова И.В., Черная А.А., Бешлиева Е.Д. Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):451–460. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

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. Д.В. Горячев — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Д.В. Горячев, И.В. Лыскова, А.А. Черная, Е.Д. Бешлиева, 2025

Dmitry V. Goryachev 
Irina V. Lysikova 
Anastasia A. Chernaya 
Elena D. Beshlieva 

Developing Marketing Authorisation Dossier of a Radiopharmaceutical: The EAEU Procedure

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

✉ **Irina V. Lysikova;** lysikova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Radiopharmaceuticals (radiopharmaceutical medicinal products) are used in clinical practice to diagnose and treat a wide range of diseases. However, regulatory acts of the Eurasian Economic Union give no detailed requirements for a section dedicated to clinical documentation in the authorisation dossier currently developed as Common Technical Document (CTD) used to assess safety and effectiveness of this drug category.

AIM. This study aimed to identify transparent principles used to draft clinical modules of authorisation dossiers for various types of radiopharmaceuticals based on analysed provisions of the current EAEU legislation, recommendations by international regulatory authorities, and the expertise.

DISCUSSION. Drug authorisation in the EAEU and adjusting national authorisation dossiers with the broader EAEU requirements (including new countries of recognition) requires a full dataset on clinical studies of radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals have a whole range of specific traits, both due to the nature of these products and their clinical use. Specific traits of radiopharmaceuticals shall be thoroughly studied and described in the dossier documents. This study analysed the current EAEU regulatory documents and recommendations given by: Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) and Canada Ministry of Health (Health Canada). The authors developed possible scenarios of submitting full dossiers required for a radiopharmaceutical, according to their type / kind and clinical use.

CONCLUSIONS. The methods described to develop dossiers for various types / kinds of radiopharmaceuticals will help drug developers and regulatory affairs managers fully comply with the authorisation procedures.

Keywords: Eurasian Economic Union, registration of medicines; registration of medicinal products; authorisation dossier; radiopharmaceuticals; effectiveness; safety; dosimetry

For citation: Goryachev D.V., Lysikova I.V., Chernaya A.A., Beshlieva E.D. Developing marketing authorisation dossier of a radiopharmaceutical: The EAEU procedure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):451–460. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-25-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Требования к составу регистрационного досье в формате общего технического документа (ОТД) лекарственных препаратов (ЛП), регистрируемых в Российской Федерации, с 2021 г. регулируются Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹ (далее — Правила ЕАЭС). Правила ЕАЭС содержат специальные требования к документам регистрационного досье радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП): в разделе 13 части III

Приложения № 1 представлены исчерпывающие требования к минимальному необходимому наполнению модуля 3 («Качество»). При этом Правила ЕАЭС содержат лишь базовые положения в отношении наполнения модулей 4 («Доклинические исследования» (ДКИ)) и 5 («Клинические исследования» (КИ)) и не содержат рекомендаций по выбору программ доклинической и клинической разработки для разных типов РФЛП, которые необходимы для регистрации, что вызывает очевидные затруднения у разработчиков и специалистов

¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

по регистрации. Данные требования также отсутствуют в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в соответствии с которым проходила регистрация РФЛП на территории Российской Федерации начиная с 2010 г. Таким образом, при приведении регистрационного досье зарегистрированных по национальной процедуре РФЛП в соответствие с Правилами ЕАЭС с одновременным заявлением стран признания заявителям может потребоваться обновление раздела клинической документации регистрационного досье.

Объем представляемых в модулях 4 и 5 регистрационного досье доклинических и клинических данных напрямую зависит от степени изученности действующего вещества и предполагаемого клинического применения РФЛП. Представленная в статье информация относится как к диагностическим, так и к терапевтическим РФЛП, за исключением специально оговоренных случаев. С точки зрения регуляторных органов к РФЛП применимы как общие требования для различных групп ЛП, так и частные рекомендации, учитывающие уникальные свойства этой группы ЛП [1].

Таким образом, для подготовки досье, отвечающего современным требованиям, и последующего успешного прохождения процедуры регистрации выбор типа заявления должен быть сделан уже на первоначальном этапе разработки препарата. Заявитель должен четко обосновать тип заявления, помня о «принципе скепсиса», требующем подтверждения представляемых утверждений и их критического анализа. На определение типа заявления оказывают влияние тип и вид препарата. Согласно Правилам ЕАЭС указанный в заявлении тип препарата может совпадать с его видом. Поэтому для определения типа заявления дополнительно рекомендуется обосновывать вид препарата с учетом его классификации по природе происхождения действующих веществ, входящих в его состав [2]. Заявляемые на государственную регистрацию РФЛП могут быть отнесены к оригинальным, воспроизведенным, биоаналогичным ЛП и к препаратам с хорошо изученным медицинским применением.

Цель работы — определение прозрачных принципов формирования клинических разделов регистрационных досье различных типов

и видов РФЛП, основанных на изучении положений действующей законодательной базы ЕАЭС, рекомендациях международных регуляторных органов и экспертном опыте.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Раздел клинической документации регистрационных досье оригинальных радиофармацевтических лекарственных препаратов

Оригинальный ЛП — это препарат с новым действующим веществом (например, новые радиоизотопы, новые синтетические пептиды, новые комбинации лигандов и нуклидов, биотехнологические РФЛП), программа разработки которого на момент подачи заявки на государственную регистрацию содержит результаты полных собственных ДКИ и КИ, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность² и выполненных в соответствии с установленной этапностью³.

В некоторых случаях допустимо представление неполного досье оригинального препарата. Поэтому важно учитывать статус препарата, в отношении которого может быть запрошена регистрация с установлением пострегистрационных мер согласно положениям ч. VII Правил ЕАЭС. В Приложениях 25 и 26 Правил ЕАЭС четко определены критерии и требования при регистрации ЛП с учетом применения процедуры «в исключительных случаях» или «условной регистрации» (для которых также применима процедура ускоренной экспертизы).

Представляемые клинические данные должны быть получены в исследованиях, проведенных в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики⁴. Обзор клинических данных (раздел 2.5 модуля 2) должен содержать критический анализ сведений, включенных в резюме клинических данных (раздел 2.7 модуля 2) и модуль 5. Необходимо представить критическую оценку соотношения «польза–риск», а также диагностической/терапевтической ценности препарата по сравнению с существующими альтернативными диагностическими или терапевтическими средствами («золотой стандарт» или стандартное лечение).

Диагностические РФЛП (дРФЛП). Для подтверждения характеристик диагностических РФЛП

² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

первостепенное значение имеет валидация (чувствительность, специфичность и т.д.) в сравнении с признанным методом диагностики («золотым стандартом»). Все факторы (например, сопутствующая терапия), которые могут повлиять на результаты диагностики, должны быть указаны в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). Особое внимание уделяется условиям валидационных исследований, направленных на оценку метода диагностики (условия и качество визуализации, чувствительность и специфичность диагностики, целевые значения и вариабельность функциональных исследований, интерпретация результатов, необходимый опыт пользователя и т.д.)⁵. В случае дРФЛП, предназначенных для проведения визуализационных исследований, требуется представление изображений, полученных с использованием заявленного к регистрации препарата и метода сравнения (стандартного метода).

Методики и оборудование, используемые для визуализации, а также обезличенные данные пациентов должны быть подробно описаны и статистически проанализированы. Необходима критическая оценка с обсуждением результатов, обычно в сравнении с «золотым стандартом», с акцентом на валидность, чувствительность и специфичность. В отношении дРФЛП, предназначенных для специфической диагностики определенных заболеваний, оцениваются чувствительность и специфичность по сравнению с признанным эталонным методом (по возможности с «золотым стандартом», если таковой имеется) и обоснованность диагноза. В случае если дРФЛП предназначен для выполнения функциональных, физиологических, биохимических тестов, исследований или процедур, предоставляются подробные сведения о нормальных значениях показателей, вариабельности и интерпретации результатов.

Терапевтические РФЛП (тРФЛП). В отношении тРФЛП ключевыми параметрами являются дозиметрия, химическая и радиационная токсичность. Необходимо изучить возможность взаимодействия тРФЛП с другими лекарственными средствами, а также влияние радиационной дозы на органную токсичность (при монотерапии или в комбинации с другими ЛП, например цитотоксическими препаратами). Для биотехнологических препаратов (например, антител, белков, пептидов и препаратов крови

в качестве веществ-носителей) должна быть дополнительно исследована иммуногенность. Перед началом лечения тРФЛП обычно требуется визуализация зоны интереса, чтобы верифицировать диагноз, оценить распространенность процесса и характеристики поглощения (оценка дозиметрии). Методики такой визуализации должны быть валидированы и подробно описаны в ОХЛП. Необходимо предоставить соответствующие изображения, а также их критическую оценку, обычно по сравнению с «золотым стандартом», с акцентом на правильность, точность, достоверность, чувствительность и специфичность. Терапевтическая эффективность должна быть продемонстрирована на основании рандомизированных КИ. В случае выбора открытого дизайна рекомендуется предоставление независимой централизованной оценки в слепом режиме объективных параметров. Число включенных в исследование пациентов должно обеспечивать достаточную статистическую мощность, и соответствующим образом адаптированная статистическая гипотеза должна быть использована в случае выбора дизайна терапевтической эквивалентности или не меньшей эффективности.

Общие требования/рекомендации для новых дРФЛП и тРФЛП. Для подтверждения характеристик первичной фармакодинамики (ФД) представляются результаты КИ фазы I, в которых приводятся данные по фармакокинетики (ФК), первоначальной оценке безопасности предполагаемой массовой и радиационной дозы, а также биораспределения препарата. Если РФЛП предназначен для воздействия на специфические рецепторы, метаболические процессы, ткани или органы с высоким сродством к изучаемой молекуле, в данный этап клинической разработки включается изучение фармакодинамических свойств⁶. В отношении вторичной ФД представляются доказательства того, что ФК, ФД и зависимость «экспозиция–ответ» обосновывают выбор дозы, включая, где применимо, дозу лиганда; утверждение об отсутствии фармакологического эффекта (для дРФЛП, как правило, по массе или активности для предлагаемых доз, для тРФЛП – у лиганда или по отсутствию нежелательного профиля ЛП). В отношении фармакологических свойств представляются данные КИ фазы II, обосновывающие режим дозирования, заявленный как клинически значимый и изученный в последующих опорных/подтверждающих

⁵ Swissmedic. Authorization radiopharmaceutical. Guidance document. ZL000_00_034 v2.1 24.05.2023.

⁶ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

исследованиях. Для подтверждения ФК характеристик исследуемого препарата представляется информация:

- о биоаналитических методиках и валидации методик, используемых для оценки концентраций лигандов или других компонентов (например, молекул линкеров) РФЛП в биологических жидкостях и тканях;
- о методиках, используемых для оценки количественных характеристик излучения;
- данные исследований биораспределения у человека и моделирования внутренней дозиметрии, позволяющие оценить поглощенную дозу радиации в организме в целом и в критических органах.

При описании характеристик биораспределения обсуждаются использованные допущения и методология, включая все источники данных, с подробным описанием моделей для расчетов в дозиметрии, поддерживающих предлагаемые режимы дозирования. Следует представить анализ предполагаемых изменений в дозиметрии, обусловленных наличием заболевания (например, нарушение функции почек, приводящее к снижению почечной экскреции, или нарушение функции печени, приводящее к изменению гепатобилиарного клиренса, или другие изменения в компенсаторных путях элиминации). В целях обоснования заявки на разрешение применения РФЛП у таких пациентов (например, при почечной недостаточности) может потребоваться его изучение непосредственно в конкретных популяциях пациентов.

В регистрационном досье должно быть представлено табличное резюме всех соответствующих физических и биологических параметров, использованных при расчете дозы для каждого органа, в том числе органов-мишеней и критических органов. Примеры таких параметров: фракционное поглощение введенной активности в каждом органе, биологический период полувыведения в каждом органе, вклад в поглощенную дозу основного радионуклида и всех соответствующих радиохимических и радионуклидных примесей. Эти данные, как правило, должны отражать значения для среднестатистического взрослого человека после введения рекомендованной дозы (активности) РФЛП. Необходимо представление рабочих определений и соответствующих единиц выражения при описании терминологии, указании значений или единиц измерения, например при представлении данных

об эквивалентной дозе по сравнению с эффективной дозой⁷.

Дозиметрия. Оценки поглощенной дозы радиации, полученные на основе данных КИ, затем используются для обоснования и подтверждения профиля безопасности и эффективности, характеризующего условия клинического применения РФЛП. Если достаточные оригинальные данные недоступны, вышеуказанные требования могут быть выполнены другими способами, например, с помощью анализа внешних данных, однако обоснованность такого подхода должна оцениваться в каждом случае отдельно. В отношении предоставления оценки дозиметрии излучения у человека рекомендуется использовать схему Комитета по медицинской внутренней радиационной дозе (Medical Internal Radiation Dose, MIRD) [3] для оценки поглощенной дозы (то есть концентрации энергии, депонированной в ткани или органе) в каждом органе или ткани, а также:

- обратиться к руководству Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ/ICRP)⁸ по схеме MIRD для расчета дозиметрии;
- использовать последние доступные данные о тканевых весовых коэффициентах, весовых коэффициентах излучения и данные о ядерном распаде в соответствии с ICRP;
- рассмотреть возможность использования референтных фантомов для расчета дозиметрии в соответствии с рекомендациями ICRP [4];
- изучить возможность использования моделей и программного обеспечения, включающих последние изменения ICRP, например последнюю версию программы OLINDA/EXM.

Следует также представить данные о максимальной и минимальной рекомендуемой дозе/активности, включая случаи, когда доза индивидуализирована по площади поверхности тела или по массе тела. В отношении биораспределения и подтверждающих данных для оценки поглощенной дозы излучения следует представить:

- все источники данных из исследований биораспределения у животных, использованные для расчета оценки поглощенной дозы излучения;
- описание моделей, использованных в расчетах оценки поглощенной дозы излучения;
- анализ всех допущений, использованных при расчете дозы.

⁷ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

⁸ <https://www.icrp.org/>

В отношении оценки поглощенной дозы радиации на животных моделях следует представить:

- резюме оценки поглощенной дозы;
- исходные данные (параметры, допущения, модели и т.д.), использованные для расчета оценки поглощенной дозы;
- оценку поглощенных доз, рассчитанную на основе данных о биораспределении РФЛП;
- оценку эквивалентной дозы, или эффективной дозы, или обеих доз на единицу введенной активности (мЗв/МБк и мбэр/мКи) для каждого фантома.

В отношении характеристики дозиметрии излучения следует представить резюме оценки дозы и подтверждающие данные (параметры, допущения, модели и др.), использованные для расчета окончательной оценки дозы. В общем случае должны быть представлены данные, демонстрирующие, что клиническая эффективная доза — это наименьшая поглощенная доза излучения, обеспечивающая, в случае дРФЛП, наибольшую диагностическую эффективность или, в случае тРФЛП, желаемый терапевтический эффект (то есть принцип ALARA, «настолько мало, насколько возможно» / «разумно достижимый низкий уровень»)⁹.

Формат представления данных по дозиметрии.

Поглощенные дозы следует представлять:

- в формате ICRP;
- в виде табличного резюме (где это применимо) оценки кумулятивной поглощенной органами дозы излучения основного изотопа радиофармацевтического препарата, а также радионуклидных и радиохимических примесей, которые могут присутствовать в конечной лекарственной форме, выраженных в мГр/МБк и мрад/мКи на единицу введенной активности.

Данные следует представлять с использованием:

- эквивалентной дозы;
- эффективной дозы на единицу введенной активности (мЗв/МБк и мбэр/мКи).

При представлении данных по оценке дозы (табл. 1) следует указать:

- модель и метод, использованные для расчета;
- полученные в КИ данные, использованные в расчетах (в то время как результаты, полученные на животных, должны быть включены в состав модуля 4);
- обсуждение результатов влияния патофизиологических изменений, вызванных процессами заболевания, например, органов, имеющих решающее значение для метаболизма или выведения РФЛП;
- необходимо представление любой дополнительной информации, относящейся к окончательным оценкам дозы, представленным в таблице, например применялась или не применялась блокада щитовидной железы.

В случае РФЛП, предназначенных для применения в педиатрии, оценки дозы облучения должны быть представлены для стандартных антропоморфных фантомов в соответствии с ICRP, т.е. для 15-летнего, 10-летнего, 5-летнего, годовалого, новорожденного ребенка [4]. Если табличные данные приводятся из ICRP, на это должно быть указано с приведением ссылки.

Исследования эффективности и безопасности.

В отчете опорных исследований заявитель должен предоставить данные, свидетельствующие об эффективности препарата и его клинической пользе. В случае дРФЛП должны быть представлены результаты, демонстрирующие, что препарат предоставляет точную и достоверную информацию о клиническом заболевании или состоянии, а тРФЛП должны оцениваться так же, как и другие терапевтические препараты. В отношении показаний

Таблица 1. Образец таблицы для представления данных по оценке дозы

Table 1. Sample table for the presentation of final dose estimate data

Орган Organ	Поглощенная доза на единицу введенной активности (мГр/МБк) Absorbed dose per unit of administered activity (mGy/MBq)	Поглощенная доза на единицу введенной активности (мрад/мКи) Absorbed dose per unit administered activity (rad/mCi)
—	—	—
—	—	—
Эффективная доза (мЗв/МБк)(мбэр/мКи) Effective Dose (mSv/MBq)(rem/mCi)	—	—

⁹ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

и предполагаемого клинического использования заявитель должен представить доказательства того, что проведенные опорные КИ обосновывают заявленные показания и режим дозирования.

Дополнительные клинические исследования и данные. При наличии представляются следующие сведения:

- результаты, полученные в особых группах, например в гериатрических и педиатрических популяциях, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью;
- результаты исследований, в которых изучались показания к применению, не заявленные к регистрации, но которые могут предоставить данные о безопасности;
- результаты связующих исследований, когда в ходе клинической разработки были внесены изменения в состав препарата.

Могут быть представлены дополнительные опубликованные данные относительно эффективности и безопасности, например:

- данные из литературы, которые были рассмотрены и оценены с использованием систематического или метааналитического подходов;
- данные из оригинальных статей, опубликованных в рецензируемых журналах и полученные из разных лабораторий, исследовательских или академических центров, то есть данные, которые являются достоверными. Вышеуказанная информация должна дополнять основной результат, полученный в подтверждающем КИ для заявки на регистрацию, и представлять интересующие сведения, обусловленные наличием действующего вещества или лиганда, поскольку такие данные обычно не связаны с конкретной разрабатываемой лекарственной формой и с определенным составом. Так как различия в производстве между конкретным РФЛП и опубликованными данными могут повлиять на качество (например, на профиль примесей лиганда, радионуклидную и радиохимическую чистоту РФЛП) или конечные спецификации ЛП, опубликованные сведения обычно являются вспомогательными и дополняют представленные в досье собственные данные.

Раздел клинической документации регистрационных досье воспроизведенных радиофармацевтических лекарственных препаратов

В случае если тип РФЛП соответствует воспроизведенному ЛП, реализуют сокращенные программы ДКИ и КИ. Проведение собственных ДКИ обычно не требуется, достаточно предоставления обзора данных литературы в разделе 2.4 модуля 2 регистрационного досье¹⁰. Необходимо предоставление обоснования фармацевтической эквивалентности ранее зарегистрированному препарату и сокращенного пакета клинических данных, в том числе обоснование отказа от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*¹¹ (на основании предшествующей информации о референтном препарате¹²). Заявитель должен доказать выбранную стратегию разработки и, при необходимости, привести приемлемые обоснования для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из литературных источников (раздел 1.8.2 модуля 1 регистрационного досье в формате ОТД). Если результаты каких-либо исследований представлены только в форме публикаций, следует уточнить, достаточно ли они качественны для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных [2].

Дозиметрия. В досье следует представить:

- оценку поглощенной дозы излучения из последней версии утвержденной ОХЛП на референтный препарат или, в качестве альтернативы, последние дозиметрические данные (например, из общедоступного стандарта, такого как ICRP), обоснование обновленных дозиметрических данных и ссылки на актуальные дозиметрические данные;
- обоснование различий в содержании ОХЛП между заявленным на регистрацию воспроизведенным и референтным РФЛП, которое должно быть включено в проект ОХЛП для воспроизведенного препарата.

Исследования эффективности и безопасности.

Для регистрации воспроизведенных препаратов дополнительные/собственные клинические данные, как правило, не требуются, однако они могут быть представлены для подтверждения эквивалентности референтному препарату,

¹⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹² Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

а также для подтверждения эффективности и безопасности. При наличии у заявителя результатов собственных КИ следует представить наряду с физико-химической сопоставимостью либо одно, либо оба следующих исследования:

- КИ, поддерживающее или подтверждающее заявление об эквивалентности;
- КИ, доказывающее эффективность и безопасность, например данные о фактическом применении тРФЛП.

В некоторых случаях для установления или подтверждения эквивалентности могут потребоваться дополнительные данные, в том числе:

- информация, характеризующая обоснованность представленных доказательств, например данные, демонстрирующие эквивалентность и оценку применения ЛП;
- данные о фактическом применении, например препарат-специфичные данные о безопасности или поддерживающие данные об эффективности;
- подробный обзор литературы по ЛП на основании оценки референтного препарата.

Раздел клинической документации регистрационных досье биоаналогичных радиофармацевтических лекарственных препаратов

Если РФЛП представляет собой комплексное соединение, состоящее из радионуклида, соединенного с применяемой в клинической практике известной биомолекулой, то он может соответствовать определению биоаналога. В этом случае при регистрации требуется предоставление данных сравнительных исследований с референтным биологическим ЛП с обоснованием объема проведенных сравнительных ДКИ и (или) КИ исходя из требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Правил ЕАЭС¹³. При этом качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного ЛП на производственной, доклинической и клинической стадиях его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим ЛП.

Также при возможности сопоставления биоаналогичного РФЛП без радионуклида с оригинальным РФЛП требуется сравнительная оценка его ФК и ФД характеристик как минимум при однократном введении. Такая сравнительная оценка проводится в том случае, если в оригинальном препарате радионуклид вводится в состав непосредственно перед применением

и характеристики его «холодной» части были оценены в отдельных КИ оригинального ЛП.

В отношении поглощенной дозы радиации следует представить:

- оценку поглощенной дозы излучения из последней версии утвержденной ОХЛП на референтный препарат; или в качестве альтернативы заявитель должен представить новые актуальные дозиметрические данные (например, из общедоступного стандарта, такого как ICRP), обоснование обновленных дозиметрических данных и ссылки на новые дозиметрические данные;
- обоснование различий в содержании ОХЛП между данным ЛП и референтным препаратом, которое должно быть включено в проект ОХЛП для воспроизведенного препарата.

Исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности. Для подтверждения биоаналогичности референтному препарату как по ФК параметрам, так и с точки зрения безопасности, эффективности и иммуногенности должны быть использованы клинические данные.

Заявителю следует представить, наряду с физико-химической и специфической сопоставимостью, либо одно, либо оба следующих исследования:

- КИ, поддерживающее или подтверждающее заявления о биоаналогичности по ФК параметрам;
- КИ, доказывающее биоаналогичность по параметрам эффективности и безопасности, включая иммуногенность.

Проведение только одного исследования может быть оправдано в отношении дРФЛП, вводимого однократно, в этом случае картина эквивалентного распределения в сравнении с оригинальным дРФЛП может служить подтверждением эквивалентности ФК характеристик и эквивалентной диагностической ценности. Следует учитывать ограничение по максимальной вводимой дозе, так как в идеале может применяться перекрестный дизайн, в котором один и тот же пациент будет получать как изучаемый, так и референтный препараты.

При предусмотренном для референтного тРФЛП многократном введении требуется доказательство эквивалентного распределения в первом исследовании и подтверждение терапевтической эквивалентности по суррогатным конечным точкам эквивалентной эффективности, например по частоте объективного ответа.

¹³ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Раздел клинической документации регистрационных досье радиофармацевтических лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

ЛП с хорошо изученным медицинским применением — это препарат, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными опубликованными данными о пострегистрационных (или) эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного ЛП не менее чем в 3 государствах — членах ЕАЭС¹⁴.

Для РФЛП с хорошо изученным медицинским применением в разделах 1.8.2.5, 2.4–2.7 и модулях 4 и 5 регистрационного досье достаточно предоставления обоснования выбора типа препарата на основании данных литературы и копии библиографических источников соответственно¹⁵. Требования к документам регистрационного досье ЛП с хорошо изученным медицинским применением изложены в Правилах ЕАЭС. Следует обратить внимание разработчиков, что по своему содержанию досье должно быть столь же полным, как и регистрационное досье оригинального препарата, то есть на основании литературных источников, копии которых должны быть представлены в модулях 4 и 5 досье, следует описать все аспекты ФД, ФК, обосновать имеющиеся показания к применению, режим дозирования, безопасность и эффективность во всех заявляемых группах пациентов.

Общие требования к досье

При регистрации ЛП информация о ДКИ и КИ, как проведенных разработчиком препарата в рамках программы клинической разработки, так и полученных из рецензируемых научных статей, предоставляется как составная часть регистрационного досье (ОТД). Регистрационное досье формируется в электронном виде, состоит из 5 модулей, при этом модуль 1 специфичен для каждого государства-члена, а модули 2–5 являются общими для всех государств-членов. Требования к документам, входящим в состав регистрационного досье, приведены в Приложении № 1 к Правилам. В Правила включены все необходимые требования и инструменты для реализации единого подхода к подготовке электронных версий модулей 1–5, для проведения экспертизы, по результатам

которой оформляется экспертный отчет по безопасности, эффективности и качеству ЛП.

Согласно общим требованиям, информация о ДКИ и КИ ЛП должна быть размещена в модуле 2 «Резюме ОТД», модуле 4 «Доклинические исследования» и модуле 5 «Клинические исследования». Разделы 2.4 и 2.5 модуля 2 содержат обзор доклинических данных и обзор клинических данных (включая сведения из научной литературы), разделы 2.6 и 2.7 модуля 2 — резюме ДКИ и резюме КИ (результаты собственных ДКИ и КИ) в текстовом и табличном форматах. В модуле 4 располагают отчеты о ДКИ, в модуле 5 — отчеты о КИ. Копии библиографических источников и данных, на которых основаны подготовленные специалистом обзоры в разделах 2.4 и 2.5 модуля 2 регистрационного досье, необходимо размещать в модулях 4 и 5.

Правилами надлежащей лабораторной практики ЕАЭС¹⁶ установлены требования к заключительному отчету о проведенном исследовании безопасности ЛП. Заключительный отчет исследования необходимо составлять в форме детализированного документа (научного отчета), устанавливающего цель и задачи исследования, описывающего использованные материалы и методы, обобщающего полученные данные и представляющие их анализ, а также сделанные выводы. Руководитель исследования подписывает отчет и проставляет дату, удостоверяя принятие на себя ответственности за достоверность сведений, только после того, как убедится в том, что заключительный отчет дает полное, достоверное и точное представление об исследовании и его результатах. Следует указать степень соответствия исследования Правилам надлежащей лабораторной практики. Для каждого исследования готовится заключительный отчет. При проведении краткосрочных исследований следует подготовить стандартизованный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования. При проведении долгосрочных исследований следует предусмотреть подготовку промежуточных отчетов.

При подготовке отчетов по проведенным КИ необходимо руководствоваться положениями Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС¹⁷, в которых указано, что требования к структуре и содержанию отчета о КИ являются общими и подходят для описания результатов исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического ЛП, проведенного с участием пациентов или здоровых

¹⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 (ред. от 22.01.2025) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁵ Там же.

¹⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

¹⁷ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

добровольцев. Клиническое и статистическое описание результатов исследования, представление и анализ данных, полученных в ходе проведения исследования, выполняются в виде единого отчета, включающего таблицы и рисунки в основном тексте или в конце текста отчета. При этом следует учитывать требования других документов, регламентирующих проведение КИ и представление полученных результатов.

Что касается документов модуля 1, то здесь необходимо остановиться на ОХЛП и листке-вкладыше, для которых разработаны специфические требования, обусловленные принадлежностью к РФЛП. Шаблон ОХЛП (представлен в *Приложении № 1*, опубликовано на сайте журнала¹⁸) составлен с целью обеспечения заявителей и регуляторных органов рекомендациями в отношении того, какие сведения следует включать в ОХЛП для РФЛП, и его следует рассматривать совместно с положениями Требований к инструкции по медицинскому применению ЛП и общей характеристике ЛП для медицинского применения¹⁹.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горячев ДВ, Лысикова ИВ, Черная АА, Кушнир ДД. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–20. Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Kushnir DD. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: an analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>
2. Рычихина ЕМ, Ткаченко ОГ, Косенко ВВ. Рекомендации для специалистов по регистрации лекарственных препаратов в целях оптимизации работ по процедурам ЕАЭС. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2–1):345–60.

Дополнительная информация. Приложение 1 размещено на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Лысикова, А.А. Черная — сбор и систематизация руководящих документов, формулировка выводов; Д.В. Горячев, И.В. Лысикова — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е.Д. Бешлиева — разработка и дизайн шаблона ОХЛП РФЛП.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Лысикова Ирина Викторовна, канд. мед. наук / Irina V. Lysikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-5957>

Черная Анастасия Андреевна / Anastasia A. Chernaya

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5074-9445>

Бешлиева Елена Джамаловна / Elena D. Beshlieva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5234-786X>

Поступила 29.05.2025

После доработки 14.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При формировании регистрационного досье как составной части жизненного цикла РФЛП разработчику необходимо придерживаться не только требований законодательства ЕАЭС, но и специфических для РФЛП международных стандартов, таких как данные ICRP и MIRD. Следует учитывать, что в случае соответствия конкретного РФЛП типу воспроизведенного, биоаналогичного или ЛП с хорошо изученным медицинским применением необходимый объем собственных клинических данных значительно сокращается.

Существующие неопределенности допускают со стороны разработчика предложения научно обоснованных альтернатив для предлагаемых вариантов программ. Для успешного прохождения регуляторных процедур заявителю требуется высокая степень внимания к требованиям по оформлению регистрационного досье ЛП и неукоснительное исполнение положений законодательства в области регистрации лекарственных средств.

Rychikhina EM, Tkachenko OG, Kosenko VV. Recommendations on the EAEU marketing authorisation procedures to optimise the performance of regulatory affairs specialists. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2–1):345–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-544>

3. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry — standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50(3):477–84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>

4. Menzel HG, Clement C, DeLuca P. ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39(2):1–164. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.09.001>

Additional information. Appendix 1 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: Irina V. Lysikova, Anastasia A. Chernaya collected and systematised regulatory documents, and worded conclusions. Dmitry V. Goryachev, Irina V. Lysikova conceived the idea, planned research, managed all the aspects, and approved final version for publication. Elena D. Beshlieva developed the template and designed Summary of product characteristics for radiopharmaceuticals.

Received 29 May 2025



Revised 14 July 2025

Accepted 7 August 2025

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

¹⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».



О.В. Евдокимова ,
И.В. Клинова 

Гармонизация фармакопейных требований к маслам жирным растительным

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

✉ Евдокимова Ольга Владимировна; EvdokimovaOV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Масла жирные растительные широко используются в современной фармацевтической практике. В зависимости от способа получения и очистки они применяются для медицинских целей в качестве активной фармацевтической субстанции и (или) в качестве вспомогательного вещества. Метод получения масла и способ его очистки определяют требования к качеству и номенклатуре масел жирных растительных.

ЦЕЛЬ. Гармонизация национальных стандартов качества масел жирных растительных с требованиями ведущих мировых фармакопей.

ОБСУЖДЕНИЕ. Актуальным направлением в решении вопросов стандартизации препаратов, содержащих биологически активные соединения, является сближение требований общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных стандартов ведущих мировых фармакопей, а также региональной Фармакопеи ЕАЭС. Сравнительный анализ ведущих мировых фармакопей показал, что в монографиях Европейской и Британской фармакопей предусмотрены классификация, методы получения и очистки масел жирных растительных. Очистка позволяет получить масла определенного качества, допускающего их использование, для производства лекарственных препаратов для парентерального применения. В отличие от монографий Европейской и Британской фармакопей, включающих только методы получения и очистки, Японская фармакопея и Фармакопея США предусматривают методы идентификации и испытания, которые могут быть применимы для масел жирных растительных.



ВЫВОДЫ. Анализ монографий ведущих мировых фармакопей позволил предложить проект ОФС «Масла жирные растительные», гармонизированный с требованиями аналогичных фармакопейных стандартов ведущих мировых фармакопей. Единый подход к требованиям предусматривает включение в ОФС классификации масел в зависимости от способа их получения и очистки, что влияет на показатели качества масла и его дальнейшее применение в медицинских целях. Учтены более жесткие требования к маслам, если они предназначены для производства парентеральных лекарственных препаратов, что указывается в соответствующих фармакопейных статьях.

Ключевые слова: Государственная фармакопея Российской Федерации; стандарты качества; общая фармакопейная статья; масла жирные растительные; мировые фармакопеи; гармонизация; фармакопейные требования

Для цитирования: Евдокимова О.В., Клинова И.В. Гармонизация фармакопейных требований к маслам жирным растительным. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(4):461–470. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-461-470>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga V. Evdokimova 
Irina V. Klinkova 

Harmonising Compendial Requirements for Vegetable Fatty Oils

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

✉ Olga V. Evdokimova; EvdokimovaOV@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vegetable fatty oils are widely used in modern pharmaceutical practice. Depending on production and purification method, they can serve as an active pharmaceutical substance and/or as an excipient. Quality and nomenclature requirements for vegetable fatty oils result from their production and purification methods.

AIM. This study aimed to harmonise national quality standards for fatty vegetable oils with the requirements of the world leading pharmacopoeias.

DISCUSSION. Aligning general pharmacopoeial monographs (GPM) with the standards of the leading world pharmacopoeias, as well as regional EAEU Pharmacopoeia is important for standardisation of biologically active compounds in order to align requirements of various pharmacopoeias. According to a comparative analysis of the leading world pharmacopoeias, the European (Eur. Pharm.) and British (BP) pharmacopoeias describe classification, production methods and purification of fatty vegetable oils. Purification allows obtaining a certain quality of oils used, among others, for production of parenteral drugs. Unlike Eur. Pharm. and BP monographs describing only production and purification methods, Japanese (JP) and United States (USP) pharmacopoeias provide identification and test methods applicable to fatty vegetable oils.

CONCLUSIONS. The analysed monographs from the leading world pharmacopoeias were used to develop a GPM draft "Vegetable Fatty Oils" harmonised with similar requirements of the leading world pharmacopoeias. The common approach classifies oils depending on production and purification method, which affects their quality and further medical use. More rigorous requirements are considered for oils intended for parenteral drugs and listed in the relevant monographs.

Keywords: State Pharmacopoeia of the Russian Federation; quality standards; general pharmacopoeial monograph; fatty vegetable oils; world pharmacopoeias; harmonisation; compendial requirements

For citation: Evdokimova O.V., Klinkova I.V. Harmonising compendial requirements for vegetable fatty oils. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):461–470. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-461-470>

Funding. The 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. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Масла жирные растительные (МЖР) использовались¹ и продолжают использоваться в современной фармацевтической практике достаточно широко². Они могут применяться в качестве фармацевтических субстанций, например в жировых эмульсиях для парентерального питания, но в основном их используют как вспомогательные вещества для производства и изготовления лекарственных препаратов для парентерального применения в качестве растворителей, в составе мазевых (кукурузное, оливковое и др. масла) и суппозиторных основ (какао масло) и т.д.

МЖР представляют собой в основном твердые или жидкие триглицериды жирных кислот, доминируют высшие жирные кислоты, могут содержать незначительные количества других липидов, например воски, свободные жирные кислоты, частичные глицериды, неомыляемые вещества, а также некоторые липофильные агликоны природных соединений.

Существуют несколько классификаций МЖР. В действующей ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV изд. приведена классификация по составу триглицеридов

¹ Государственная фармакопея СССР. X изд. М.; 1961.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

и химической структуре высших жирных кислот МЖР:

- невысыхающие, в триглицеридах которых преобладает олеиновая кислота (оливковое, персиковое, миндальное масло);
- полувысыхающие, в триглицеридах которых преобладает линолевая кислота (подсолнечное масло);
- высыхающие, в триглицеридах которых преобладает линоленовая кислота (льняное масло).

Такая классификация позволяет судить о возможном использовании МЖР при получении лекарственных препаратов. Так, невысыхающие масла предназначены для производства и изготовления лекарственных препаратов для парентерального применения, высыхающие и полувысыхающие масла — для производства и изготовления мазей и суппозитория.

В литературных источниках можно встретить классификацию, основанную на содержании жирных кислот в составе триглицеридов МЖР [1]:

- лауриновая группа (кокосовое, пальмоядровое масло);
- пальмитиновая группа (пальмовое, хлопковое масло, масло какао);
- олеиновая группа (оливковое, абрикосовое, арахисовое, сафлоровое, персиковое и др. масла);
- олеиново-линолевая группа (масло, содержащее жирные кислоты семейства омега-6);
- линолевая группа (подсолнечное, кукурузное и др. масла);
- линоленовая группа (рапсовое низкоэруковое, льняное, соевое и др. масла);
- эруковая группа (рапсовое высокоэруковое и др. масла).

Однако данная классификация не дает однозначного представления о возможности применения МЖР и их стандартизации в фармацевтической практике, а позволяет в первую очередь судить о них как об источнике функциональных продуктов питания. Однако по жирнокислотному профилю масла могут быть идентифицированы и частично решены вопросы доброкачественности субстанции.

Более приемлемой является классификация по способам получения МЖР³:

- масло первого отжима (масло, полученное из сырья определенного качества путем механической обработки (например, путем холодного прессования или центрифугирования));

- масло очищенное, в том числе рафинированное (масло, полученное путем прессования и (или) экстракцией растворителем с последующей щелочной очисткой (в целях обесцвечивания и дезодорирования) или физической очисткой): клещевины обыкновенной семян масло жирное рафинированное (касторовое масло рафинированное); сои культурной семян масло жирное рафинированное (соевое масло рафинированное); арахиса культурного семян масло жирное рафинированное (арахисовое масло рафинированное); пшеницы летней зародышей масло жирное рафинированное (пшеницы зародышей масло рафинированное); миндаля обыкновенного семян масло жирное рафинированное (миндальное масло рафинированное); маслины европейской плодов свежих масло жирное рафинированное (оливковое масло рафинированное); кунжута индийского семян масло жирное рафинированное (кунжутное масло рафинированное); кукурузы семян масло жирное рафинированное (кукурузное масло рафинированное) и др.;
- масло гидрогенизированное (масло, полученное путем прессования и (или) экстракцией растворителем, например смесью *n*-гексана и метилпентанов, с последующей щелочной или физической очисткой, обесцвечиванием (по возможности), после чего следует высушивание, гидрирование, последующее обесцвечивание и дезодорирование): клещевины обыкновенной семян масло жирное гидрогенизированное (касторовое масло гидрогенизированное); сои культурной семян масло жирное гидрогенизированное (соевое масло гидрогенизированное); арахиса культурного семян масло жирное гидрогенизированное (арахисовое масло гидрогенизированное) и др.

В зависимости от способа получения и очистки МЖР применяются для медицинских целей в качестве активной фармацевтической субстанции и в качестве вспомогательного вещества⁴; соответственно различны и требования к качеству и номенклатура МЖР.

³ European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

⁴ Там же.

Разработка фармакопейных стандартов проводится с учетом современных достижений в различных областях знаний и предусматривает гармонизацию требований качества с ФЕАЭС и ведущими мировыми фармакопеями [2] (Европейской, Британской, Японской фармакопей и Фармакопеи США)⁵.

Цель работы – гармонизация национальных стандартов качества к маслам жирным растительным с требованиями ведущих мировых фармакопей.

Задачи исследования: провести сравнительный анализ требований показателей качества ГФ РФ XV изд. и зарубежных фармакопей к маслам жирным растительным; гармонизировать требования проекта ОФС «Масла жирные растительные» с монографиями ведущих мировых фармакопей.

В работе использован информационно-аналитический метод исследования. Проанализированы следующие документы: Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд.; Фармакопея ЕАЭС (ФЕАЭС); Европейская фармакопея; Британская фармакопея; Японская фармакопея; Фармакопея США; Фармакопея Китайской Народной Республики (КНР); Индийская фармакопея⁶.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В современную отечественную фармакопею ГФ РФ XIII изд. общая фармакопейная статья (ОФС) «Масла жирные растительные» вошла взамен ОФС ГФ СССР X изд. Как до, так и после выхода ГФ РФ XIII изд. изучались состояние, совершенствование подходов к стандартизации и оценке качества масел жирных [3–7]. В ГФ РФ XV изд. вошла ОФС.1.5.2.0002 «Масла жирные растительные», которая включает требования и показатели качества, предъявляемые к маслам жирным растительным (табл. 1).

В монографиях Европейской и Британской фармакопей дано определение МЖР, приведена классификация по способам получения и описаны методы получения МЖР (механические способы, экстракция растворителем) (табл. 1). Метод получения выбирается исходя

из содержания масла в сырье, в случае высокого содержания масла обычно получают отжимом при нагревании с последующей экстракцией остаточных количеств МРЖ из сырья, в случае низкого – путем прямой экстракции. При производстве принимают меры для обеспечения соответствия масла по содержанию бенз(а)пирена, который является опасным ксенобиотиком, обладающим мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами [8], его предельное содержание не должно превышать 2,0 ppb⁷.

Получение МЖР предусматривает очистку (рафинирование) от примесей и загрязняющих веществ с наименее возможным разрушением триглицеридов и минимальными потерями масла⁸. В результате очистки уменьшается содержание следующих веществ:

- свободных жирных кислот, которые могут вызвать ухудшение качества масла в результате окисления, появление дыма при нагревании и острого запаха (при щелочной очистке);
- воды, способствующей ферментативному гидролизу (при щелочной очистке, сушке);
- частичных глицеридов, способных вызвать пенообразование и обуславливающих горький привкус (при нейтрализации, промывке);
- фосфатидов и соединений фосфора, обладающих эмульгирующими свойствами, которые могут вызвать выпадение осадка, потемнение масла при нагревании, помутнение и неудовлетворительную стабильность органолептических свойств (при щелочной очистке);
- красящих веществ, таких как хлорофилл (при щелочной очистке) и каротиноиды (при обесцвечивании);
- гликолипидов, которые могут образовывать коллоидные растворы с водой;
- свободных углеводов, парафина, восков и смолистых веществ;
- металлов (Fe, Cu, Pb, Sn, Pt, Pd и др.), являющихся катализаторами окисления;
- пигментов, таких как госсипол (в хлопчатника семян масле жирном) или микотоксинов, таких как афлатоксины (в основном в арахиса культурного семенях);
- пестицидов;

⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза»

⁶ Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023; Фармакопея ЕАЭС; European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025; British Pharmacopoeia. V. 4. London; 2018; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. Tokyo; 2021; United States Pharmacopoeia. USP41–NF36. Rockville; 2024; Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. I–IV. Beijing; 2020; Indian Pharmacopoeia. New Delhi; 2010.

⁷ 01/2008:1579 Vegetable fatty oils. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

⁸ 01/2008:1579 Vegetable fatty oils. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025. ОФС. Масла жирные растительные. Фармакопея ЕАЭС.

Таблица 1. Требования ведущих мировых фармакопей к маслам жирным растительным
Table 1. Russian and foreign compendial requirements for fatty vegetable oils

Название раздела/Показателя Section/Parameter	Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные Russian State Pharmacopoeia, GPM OFC.1.5.2.0002 Vegetable fatty oils	Европейская фармакопея European Pharmacopoeia 01/2008:1579 Vegetable fatty oils	Британская фармакопея British Pharmacopoeia Vegetable fatty oils	Японская фармакопея Japanese Pharmacopoeia Test 1.13 Fats and fatty oils	Фармакопея США United States Pharmacopoeia (401) Fats and fixed oils	Фармакопея ЕАЭС. ОФС Масла жирные растительные EAEU Pharmacopoeia GPM Vegetable fatty oils	Проект ОФС Масла жирные растительные GPM Draft Vegetable fatty oils
Введение/Определение Introduction/Definition	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Производство Production	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Свойства Properties	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Идентификация Identification	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Испытания Tests							
Показатель преломления (индекс рефракции) Refractive index	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Оптическое вращение Optical rotation	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Относительная плотность Relative density	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Вязкость Viscosity	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Плотность Density	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
pH	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found
Температура затвердевания Solidification temperature	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Температура плавления Melting point	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Йодное число Iodine number	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Кислотное число Acid number	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Название раздела/Показателя Section/Parameter	Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные Russian State Pharmacopoeia, GPM OFC.1.5.2.0002 Vegetable fatty oils	Европейская фармакопея European Pharmacopoeia 01/2008:1579 Vegetable fatty oils	Британская фармакопея British Pharmacopoeia Vegetable fatty oils	Японская фармакопея Japanese Pharmacopoeia Test 1.13 Fats and fatty oils	Фармакопея США United States Pharmacopoeia (401) Fats and fixed oils	Фармакопея ЕАЭС. ОФС Масла жирные растительные EAEU Pharmacopoeia GPM Vegetable fatty oils	Проект ОФС Масла жирные растительные GPM Draft Vegetable fatty oils
Пероксидное число Peroxide number	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Гидроксильное число Hydroxyl number	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Число омыления Saponification number	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Отсутствует None
Эфирное число Ester number	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Анизидиновое число Anisidine number	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Индекс окисленности Oxidation index	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Полная степень окисления Total oxidation degree	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Неомыляемые вещества Unaponifiable substances	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Присутствует Found	Присутствует Found
Вода Water	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Отсутствует None	Присутствует Found
Посторонние жирные масла Foreign fatty oils	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Состав жирных кислот омега-3 Compound of Omega-3 fatty acids	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None
Летучие вещества Volatile substances	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Парафин, воск, смоляные и минеральные масла Paraffin, wax, resin, and mineral oils	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Альдегиды Aldehydes	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Белки Proteins	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None
Мыла Soaps	Присутствует Found	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None	Отсутствует None

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Название раздела/Показателя <i>Section/Parameter</i>	Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные <i>Russian State Pharmacopoeia, GPM OFC.1.5.2.0002 Vegetable fatty oils</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia 01/2008:1579 Vegetable fatty oils</i>	Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia Vegetable fatty oils</i>	Японская фармакопея <i>Japanese Pharmacopoeia Test 1.13 Fats and fatty oils</i>	Фармакопея США <i>United States Pharmacopoeia (401) Fats and fixed oils</i>	Фармакопея ЕАЭС. ОФС Масла жирные растительные <i>EAEU Pharmacopoeia GPM Vegetable fatty oils</i>	Проект ОФС Масла жирные растительные <i>GPM Draft Vegetable fatty oils</i>
Фосфорсодержащие вещества <i>Phosphorus-containing substances</i>	Присутствует <i>Found</i>			Отсутствует <i>None</i>	Отсутствует <i>None</i>		
Цианиды, синильная кислота <i>Cyanides, hydrocyanic acid</i>	Присутствует <i>Found</i>			Отсутствует <i>None</i>	Отсутствует <i>None</i>		
Тяжелые металлы <i>Heavy metals</i>	Присутствует <i>Found</i>		Отсутствует <i>None</i>		Присутствует <i>Found</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>			Отсутствует <i>None</i>			Присутствует <i>Found</i>	Присутствует <i>Found</i>
Остаточные органические растворители <i>Residual organic solvents</i>	Присутствует <i>Found</i>			Отсутствует <i>None</i>			Присутствует <i>Found</i>
Микробиологическая чистота <i>Microbiological purity</i>	Присутствует <i>Found</i>		Отсутствует <i>None</i>			Присутствует <i>Found</i>	
Стерильность <i>Sterility</i>	Присутствует <i>Found</i>		Отсутствует <i>None</i>		Отсутствует <i>None</i>		
Количественное определение биологически активных веществ в маслах жирных растительных <i>Quantification of bioactive substances in vegetable fatty oils</i>	Присутствует <i>Found</i>			Отсутствует <i>None</i>	Отсутствует <i>None</i>		
Состав жирных кислот <i>Compound of fatty acids</i>	Присутствует <i>Found</i>		Отсутствует <i>None</i>		Присутствует <i>Found</i>	Отсутствует <i>None</i>	Присутствует <i>Found</i>
Состав стеролов <i>Compound of sterols</i>		Отсутствует <i>None</i>			Присутствует <i>Found</i>	Отсутствует <i>None</i>	
Количественное определение экзогенных антиоксидантов <i>Quantification of exogenous antioxidants</i>	Присутствует <i>Found</i>			Отсутствует <i>None</i>	Присутствует <i>Found</i>		
Определение фальсификации масла жирного растительного <i>Determining adulteration of vegetable fatty oil</i>		Отсутствует <i>None</i>				Присутствует <i>Found</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

- продуктов окисления (альдегидов, пероксидов);
- белков, вызывающих возможные аллергические реакции;
- неомыляемых веществ (стеролов, токоферолов и других витаминов);
- полициклических ароматических углеводов.

В зависимости от природы масла, характера примесей, загрязняющих веществ и дальнейшего использования масел очистка (рафинирование) может быть щелочная, физическая, хроматографическая и предусматривать обесцвечивание, дезодорирование, депарафинизацию и гидрирование.

При получении лекарственных препаратов для парентерального применения используют только масла щелочной очистки, т.е. очищенные от свободных жирных кислот, воды, фосфатидов и соединений фосфора, красящих веществ и др.⁹ Для очистки масел, которые могут быть использованы для производства парентеральных лекарственных препаратов, масло дополнительно очищают, пропуская через колонку, содержащую соответствующий сорбент. Для повышения эффективности очистки могут быть использованы растворители. Молекулы с высокой полярностью, такие как окисленные вещества, кислоты, спирты, частичные глицериды и свободные стеролы, необходимо удалить¹⁰.

В отличие от Европейской и Британской фармакопей в Японской фармакопее и Фармакопее США изложены только методы идентификации и испытания для подтверждения качества жиров и жироподобных веществ, которые могут быть применимы и для масел жирных растительных (табл. 1).

Как в одобренной ОФС «Масла жирные растительные» ФЕАЭС, так и в проекте актуализированной версии ОФС «Масла жирные растительные» ГФ РФ требования качества для масел жирных растительных гармонизированы с фармакопеями Японии и США (табл. 1), поэтому при подготовке проекта ОФС «Масла жирные растительные» были удалены показатели «Плотность», «Вязкость», «рН», «Индекс окисляемости», «Посторонние жирные масла», «Летучие вещества», «Парафин, воск, смоляные и минеральные масла», «Альдегиды», «Белки», «Мыла», «Фосфорсодержащие вещества», «Цианиды, синильная кислота», «Стерильность», «Количественное определение биологически активных веществ в маслах жирных растительных»,

«Количественное определение экзогенных антиоксидантов», которые могут быть включены в фармакопейные статьи на конкретные масла жирные растительные.

В проект ОФС были добавлены ранее не включенные, но указанные в ОФС ФЕАЭС показатели «Оптическое вращение», «Оптическая плотность», «Определение фальсификации масла жирного растительного». Также были включены показатели «Щелочные примеси» и «Состав жирных кислот», которые отсутствуют в одобренной ОФС ФЕАЭС, но нормируются во многих монографиях на масла жирные растительные (см., например¹¹).

Показатель «Вязкость», включенный в ОФС ФЕАЭС, не был приведен в проекте ОФС ГФ РФ, так как не встречается в монографиях Японской фармакопей и Фармакопей США, а в монографиях Европейской фармакопей на конкретные масла жирные растительные этот показатель включен только для информации¹².

В зависимости от метода получения и способов очистки масла жирного растительного перечень показателей качества и нормы приводится в фармакопейной статье на конкретное масло жирное растительное.

Значение масел жирных растительных и лекарственных препаратов на их основе, особенно для парентерального применения, не следует недооценивать, так как во многих случаях они используются не только в качестве растворителя в препаратах жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов, но и как активная фармацевтическая субстанция. В российской медицинской практике масла жирные растительные рафинированные входят в состав лекарственных препаратов для парентерального (внутривенного) питания взрослых и детей: оливы европейской плодов свежих масло жирное рафинированное, сои культурной семян масло жирное рафинированное¹³. В Фармакопею КНР включены монографии на лекарственные препараты «Инъекции жировой эмульсии (C₁₄–C₂₄)» и «Пропофол», содержащие сои культурной семян масло жирное (для инъекций)¹⁴.

Для масел, используемых при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения и полученных с помощью щелочной очистки, в Европейской фармакопее и ФЕАЭС¹⁵, а также в проекте ОФС ГФ РФ «Масла жирные растительные» предусмотрено более жесткое нормирование показателей кислотного

⁹ 01/2008:1579 Vegetable fatty oils. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

¹⁰ Там же.

¹¹ European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

¹² 07/2021:2367 Castor oil, refined. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

¹³ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

¹⁴ Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. I–IV. Beijing: 2020.

¹⁵ 01/2008:1579 Vegetable fatty oils. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2025.
ОФС. Масла жирные растительные. Фармакопея ЕАЭС.

Таблица 2. Показатели качества масел жирных растительных
Table 2. Quality parameters of vegetable fatty oils

Показатель качества Quality parameter		Клешевины обыкновенной семян масло рафинированное (пшеницы зародышей масло рафинированное) <i>Ricinus communis seed oil (refined ricinus oil)</i>	Пшеницы летней зародышей масло рафинированное (пшеницы зародышей масло рафинированное) <i>Triticum vulgare germ oil (refined wheat germ oil)</i>	Оливь европейской плодов свежих масло жирное рафинированное (оливковое масло рафинированное) <i>Olea europaea fruit oil, fresh (refined olive oil)</i>	Кунжута индийского семян масло жирное рафинированное (кунжутное масло рафинированное) <i>Sesamum indicum seed oil (refined sesame oil)</i>	Кукурузы семян масло жирное рафинированное (кукурузное масло рафинированное) <i>Zea mays L. seed oil (refined corn oil)</i>	Соя культурной семян масло жирное рафинированное (соевое масло рафинированное) <i>Glycine max seed oil (refined soya bean oil)</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>	Фармакопея США <i>US Pharmacopoeia</i>
		Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>							
Кислотное число Acid number	Кроме перентального применения <i>Except parenteral</i>	Не более 0,8 <i>Not more than 0.8</i>	Не более 0,9 <i>Not more than 0.9</i>	Не более 0,3 <i>Not more than 0.3</i>	Не более 0,5 <i>Not more than 0.5</i>	Не более 0,5 <i>Not more than 0.5</i>	Не более 0,5 <i>Not more than 0.5</i>	Не более 0,5 <i>Not more than 0.5</i>	Не более 2,0 <i>Not more than 2.0</i>
	Для перентального применения <i>Parenteral</i>	–	Не более 0,3 <i>Not more than 0.3</i>	–	Не более 0,3 <i>Not more than 0.3</i>	Не более 0,3 <i>Not more than 0.3</i>	–	–	Не более 0,8 <i>Not more than 0.8</i>
Пероксидное число Peroxide number	Кроме перентального применения <i>Except parenteral</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>
	Для перентального применения <i>Parenteral</i>	–	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>
Вода Water	Кроме перентального применения <i>Except parenteral</i>	Не более 0,3% <i>Not more than 0.3%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,3% <i>Not more than 0.3%</i>
	Для перентального применения <i>Parenteral</i>	Не более 0,2% <i>Not more than 0.2%</i>	–	–	–	–	–	–	Не более 0,2% <i>Not more than 0.2%</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors
Примечание. «–» — показатель отсутствует. / **Note.** –, not found.

и перексидного числа, а также содержания воды. Связано это с тем, что увеличение кислотного числа свидетельствует об образовании в масле в процессе его получения и при хранении свободных жирных кислот, что катализирует окислительные процессы, протекающие в нем. Рост перексидного числа обусловлен накоплением пероксидов и гидропероксидов, что в дальнейшем приводит к образованию альдегидов, кетонов и других продуктов разложения, которые могут быть токсичны для человека. Повышение содержания воды снижает качество масла при хранении, способствует микробной контаминации. Эти изменения, происходящие в масле, не только приводят к ухудшению качества самого масла, но и могут влиять на вещества, совместно с ним присутствующие в лекарственном препарате, что особенно критично в случае лекарственных препаратов для парентерального применения. По этой причине в фармакопейных статьях (монографиях) на конкретные МЖР нормирование показателей «Кислотное число»,

«Перексидное число» и «Вода» для масел, используемых в изготовлении и производстве этой группы препаратов, более жесткое. В таблице 2 на примере нескольких МЖР показано, как меняются нормы качества в зависимости от метода их получения и очистки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ монографий ведущих мировых фармакопей позволил предложить проект ОФС «Масла жирные растительные» (табл. 1), гармонизированный с требованиями аналогичных фармакопейных стандартов ведущих мировых фармакопей. Единый подход предусматривает включение в ГФ РФ классификации масел в зависимости от способа их получения и очистки, что влияет на показатели качества масла и его дальнейшего применения в медицинских целях. Учтены более жесткие требования к маслам, предназначенным для производства парентеральных лекарственных препаратов, что указывается в соответствующих фармакопейных статьях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тютюнников БН. *Химия жиров*. М.: Колос; 1992. Tyutyunnikov BN. *Chemistry of fats*. Moscow: Kolos; 1992 (In Russ.).
2. Терешкина ОИ, Рудакова ИП, Петрыкина ЕА и др. Стандартизация жирных масел растительного происхождения с целью повышения безопасности. *Фармация*. 2016;65(5):3–8. Tereshkina OI, Rudakova IP, Petrykina EA, et al. Standardisation of fatty oils of plant origin to improve safety. *Pharmacy*. 2016;65(5):3–8 (In Russ.). EDN: WHNECP
3. Сегуру НВ, Вандышев ВВ, Рудакова ИП, Самылина ИА. Требования к фармакопейной статье «Жирные масла». *Фармация*. 2007;(8):3–5. Seguru NV, Vandyshev BB, Rudakova IP, Samylina IA. Requirements for the pharmacopoeial article 'Fatty oils'. *Pharmacy*. 2007;(8):3–5 (In Russ.). EDN: KXHIYN
4. Кадолич ЖВ, Деликатная ИО, Цветкова ЕА. Растительные масла: свойства и методы качества. Потребительская кооперация. 2010;(4):78–84. Kadolich JV, Delikatnaya IO, Tsvetkova EA. Vegetable oils: properties and quality methods. *Consumer Co-operation*. 2010;(4):78–84 (In Russ.). EDN: RTXQPI
5. Тринеева ОВ. Особенности оценки качества и перспективы стандартизации жирных растительных масел и масляных экстрактов фармацевтического назначения (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):114–34. Trineeva OV. Features of quality assessment and prospects of standardisation of fatty vegetable oils and oil extracts for pharmaceutical purposes (review). *Drug Development and Registration*. 2016;(2):114–34 (In Russ.). EDN: WYJZMH
6. Пономаренко АА, Панова ЛИ. Подходы к оценке качества жирных масел и лекарственных препаратов, представляющих собой масляные растворы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):634–44. Ponomarenko AA, Panova LI. Approaches to assessing the quality of fatty oils and medicinal products formulated as oily solutions. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):634–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-634-644>
7. Яруткин АВ, Багирова ВЛ. Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):572–9. Yartukin AV, Bagirova VL. State Pharmacopoeia of the Russian Federation edition XV: Development priorities. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):572–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579>
8. Поляков ЛМ, Князев РА, Котова МВ и др. Особенности и количественные характеристики взаимодействия бензо[а]пирена с фракциями липопротеинов плазмы крови человека. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(2):28–32. Polyakov LM, Knyazev RA, Kotova MV, et al. Features and quantitative characteristics of the interaction of benzo[a]pyrene with fractions of the human blood plasma lipoproteins. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):28–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210204>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Евдокимова — разработка концепции работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; И.В. Климова — анализ источников литературы, написание текста рукописи, редактирование текста.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Olga V. Evdokimova elaborated study concept and wrote the text. Irina V. Klinkova analysed and searched literature sources, wrote text fragments, and edited the text.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Евдокимова Ольга Владимировна, д-р фарм. наук, доцент / Olga V. Evdokimova, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>

Климова Ирина Васильевна / Irina V. Klinkova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9627-1395>

Поступила 16.06.2025

После доработки 02.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 16 June 2025

Revised 2 July 2025

Accepted 7 August 2025

УДК 615.038

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752>

Оригинальная статья | Original article



Л.С. Литвин 
Е.А. Куликова 

Стратегические индикаторы в разработке оригинальных препаратов в 2024 году: анализ пайплайнов международных фармацевтических лидеров

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, д. 11, Москва, 127254, Российская Федерация

✉ Литвин Лолиана Стефановна; litvinls@mednet.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ключевое влияние на планирование разработки оригинальных лекарственных препаратов оказывают крупнейшие зарубежные фармацевтические компании. Для определения направлений развития разработки оригинальных препаратов в России актуален анализ мировых трендов и слабых сигналов (тенденций) — ранних индикаторов значимых в будущем инноваций.

ЦЕЛЬ. Выявление трендов и тенденций, способных оказать влияние на фармацевтическую разработку в России, путем анализа спектра разрабатываемых оригинальных препаратов крупнейшими зарубежными компаниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ планов разработки препаратов на 2024 г. 20 крупнейших на мировом рынке зарубежных фармацевтических компаний, имеющих наиболее высокие бюджеты на исследования и разработки. Проанализированы оригинальные препараты, запланированные к изучению в клинических исследованиях I фазы за период январь — май 2024 г. Применена концепция описательного исследования, которая базируется на ретроспективном анализе вторичных данных. Измерениями проведенного анализа являлись номенклатура разрабатываемых оригинальных препаратов, направления разработки, целевые классы, виды и группы препаратов. На основании количественной и качественной оценки проводилось определение трендов и тенденций (слабых сигналов) в разработке оригинальных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За анализируемый период 17 из 20 крупнейших фармацевтических компаний включили в исследования I фазы 84 оригинальных препарата. Больше всего разрабатываемых молекул определено в направлениях: «онкология», «эндокринология и обмен веществ», «сердечно-сосудистая система», «иммунология». 40 препаратов включены в исследования I фазы в направлении «онкология». Наибольшее количество препаратов (42%) относится к молекулам с относительно высокой молекулярной массой. На основании выявленного количества препаратов у нескольких разработчиков сделано предположение о наличии трендов разработки для следующих классов: «Большая молекула» — биспецифическое антитело (10 препаратов, 5 разработчиков); моноспецифическое антитело (8 препаратов, 7 разработчиков); конъюгат «антитело — лекарственное средство» (8 препаратов, 3 разработчика); «Малая молекула» — ингибиторы ферментов (9 препаратов, 6 разработчиков); «Препарат клеточной терапии» — препараты на основе CAR-T технологии (6 препаратов, 2 разработчика).

ВЫВОДЫ. Актуальными трендами в развитии таргетной терапии является разработка биспецифических антител и конъюгатов «антитело—лекарство» нового поколения, параллельно с разработкой CAR-T препаратов на основе аутологических Т-клеток, преимущественно для терапии злокачественных новообразований. Исследование препаратов группы мультиспецифических антител формирует тенденцию разработки препаратов для таргетной терапии рака. Создание низкомолекулярных ингибиторов ферментов определяет тренд разработки препаратов в различных терапевтических областях. Разработка ингибиторов

ферментов, воздействующих на мишени, основанные на принципе синтетической летальности (такие как WRN и PRMT5), является тенденцией в разработке малых молекул для прицельной терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: оригинальные лекарственные препараты; мировые тренды; тенденции; слабые сигналы; пайплайн; клинические исследования I фазы

Для цитирования: Литвин Л.С., Куликова Е.А. Стратегические индикаторы в разработке оригинальных препаратов в 2024 году: анализ пайплайнов международных фармацевтических лидеров. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):471–484. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752>

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России, направленной на обеспечение деятельности координационного центра исследований и разработок в области медицинской науки ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека».

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Loliana S. Litvin 
Ekaterina A. Kulikova 

Strategic Indicators in the Development of Original Medicinal Products in 2024: Analysis of Pipelines of International Pharmaceutical Leaders

*Russian Research Institute of Health,
11 Dobrolyubov St., Moscow 127254, Russian Federation*

✉ **Loliana S. Litvin;** litvinls@mednet.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Major international pharmaceutical companies play a crucial role in the development of original medicines. To determine the directions for original medicines development in Russia, it is essential to analyse global trends and emerging weak signals (tendencies) — early indicators of future-significant innovations.

OBJECTIVE. To identify trends and emerging weak signals that could shape pharmaceutical development in Russia through an analysis of the pipeline of original medicines being developed by global pharma leaders.

MATERIALS AND METHODS. An analysis was conducted on the medicinal product development plans for 2024 of the 20 largest pharmaceutical companies globally, which have the highest research and development budgets. The focus was on original medicines scheduled for clinical trials Phase 1 from January to May 2024. A descriptive research approach was applied, based on retrospective analysis of secondary data. The study measured the number of original medicines under development, research directions, target classes, medicine types, and groups. Both quantitative and qualitative evaluations were used to identify key trends and tendencies (emerging weak signals) in pharmaceutical development of medicines.

RESULTS. During the analysed period, 17 out of 20 leading pharmaceutical companies initiated Phase 1 trials for a total of 84 original medicines. The most active research areas included oncology, endocrinology and metabolism, cardiovascular system, and immunology. Notably, 40 medicines entered Phase 1 trials in oncology. The largest share (42%) of the medicines in development consists of high molecular weight molecules. Based on the number of medicines developed by multiple companies, trends were identified for the following medicine classes: “Large molecule” — bispecific antibodies (10 medicines, 5 developers); monospecific antibodies (8 medicines, 7 developers); antibody-drug conjugates (8 medicines, 3 developers); “Small molecule” — enzyme inhibitors (9 medicines, 6 developers); “Cell therapy” — CAR-T-based therapies (6 medicinal products, 2 developers).

CONCLUSIONS. Current trends in targeted therapy development include the creation of bispecific antibodies and next-generation antibody-drug conjugates, alongside CAR-T therapies based on autologous T cells, predominantly for the treatment of malignant neoplasms. The study of multispecific antibodies is shaping a new direction in targeted cancer therapy. The development of low-molecular-weight enzyme inhibitors is establishing a trend in various therapeutic areas. Specifically, enzyme inhibitors

targeting synthetic lethal vulnerabilities like WRN and PRMT5 are emerging as a key tendency in small-molecule medicine development for targeted cancer therapy.

Keywords: original medicinal products; global trends; tendencies; emerging weak signals; pipeline; Phase I; clinical trials; drug development

For citation: Litvin L.S., Kulikova E.A. Strategic indicators in the development of original medicinal products in 2024: analysis of pipelines of international pharmaceutical leaders. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):471–484. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752>

Funding. The study was supported by the Russian Ministry of Health through funding for the Coordination Center for Research and Development in Medical Science at the RIH (Russian Research Institute of Health) under the federal project 'Medical Science for Humanity'.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ВВЕДЕНИЕ

Значимое влияние на спектр разрабатываемых оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) оказывают крупнейшие мировые фармацевтические компании. Эффективные стратегии, способствующие реализации исследований перспективных разработок ЛП, обеспечивают данным компаниям способность поддерживать конкурентное преимущество, создавать жизнеспособные бизнес-модели и влиять на изменение парадигмы привычной клинической практики, предлагая инновационные решения, что определяет долгосрочный успех на фармацевтическом рынке [1].

Анализ мировых трендов и тенденций (слабых сигналов) в разработке оригинальных ЛП является одним из ключевых инструментов для понимания возможного направления развития производства российских оригинальных препаратов. Он позволяет выделить целевые нозологии, новые терапевтические мишени и подходы к разработке препаратов, являющиеся наиболее обоснованными с точки зрения подтверждения потенциального клинического эффекта, востребованности у пациентов и коммерческой перспективности.

Цель работы — выявление трендов и тенденций, способных оказать влияние на фармацевтическую разработку в России, путем анализа спектра разрабатываемых оригинальных препаратов крупнейшими зарубежными компаниями.

Задачи исследования: анализ планов разработки ЛП на 2024 г. 20 крупнейших зарубежных фармацевтических компаний; определение ЛП, запланированных к изучению в клинических исследованиях I фазы; анализ распределения ЛП по направлениям/областям медицины и показаниям; разработка подхода к классификации ЛП; определение мишеней воздействия лекарственных средств; определение трендов и тенденций (слабых сигналов) в разработке ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ планов разработки (пайплайнов) лекарственных препаратов на 2024 г. 20 крупнейших на мировом рынке фармацевтических компаний, имеющих наиболее высокие бюджеты на исследования и разработки ЛП в 2023 г.¹ Пайплайны компаний (Merck&Co, Roche, Novartis, Johnson&Johnson, Astra Zeneca, Pfizer, Eli Lilly, Bristol Myers Squibb, GSK, AbbVie, Sanofi, Gilead Sciences, Beringer Ingelheim, Moderna, Takeda, Amgen, Novo Nordisk, Regeneron Pharmaceuticals, Bayer, Otsuka Pharmaceutical)² представлены в открытом доступе на официальных сайтах компаний и доступны для оценки спектра разрабатываемых препаратов. Для анализа использованы данные, предоставленные компаниями по состоянию на май 2024 г., такое ограничение обусловлено индивидуальной по времени периодичностью обновления данной информации на сайтах компаний.

Определены ЛП, запланированные к изучению в клинических исследованиях (КИ) I фазы

¹ По данным Drug Discovery and Development. Top 25 investors in pharma R&D 2023.

² <https://www.merck.com/research/product-pipeline/>; <https://www.roche.com/solutions/pipeline/>; <https://www.novartis.com/research-development/novartis-pipeline>; <https://www.investor.jnj.com/pipeline/development-pipeline/default.aspx>; <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/pipeline.html>; <https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline>; <https://www.lilly.com/discovery/clinical-development-pipeline>; <https://www.bms.com/researchers-and-partners/in-the-pipeline.html>; <https://www.gsk.com/en-gb/innovation/pipeline/>; <https://www.abbvie.com/science/pipeline.html>; <https://www.sanofi.com/en/our-science/our-pipeline>; <https://www.gilead.com/science-and-medicine/pipeline>; <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-pharmaceutical-clinical-pipeline>; <https://www.modernatx.com/research/product-pipeline>; <https://www.takeda.com/science/pipeline/>; <https://www.amgenpipeline.com/>; <https://www.novonordisk.com/science-and-technology/r-d-pipeline.html>; <https://www.regeneron.com/pipeline-medicines/investigational-pipeline>; <https://www.bayer.com/en/pharma/development-pipeline>; <https://www.otsuka.co.jp/en/research-and-development/pipeline/>

для всех компаний из перечня за период январь — май 2024 г. Фармацевтические компании распределены по объемам инвестиций в исследования и разработки и по количеству оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека за анализируемый период. Препараты распределены по направлениям/областям медицины.

Оценка областей разработки и показаний для применения этих ЛП проведена по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра (МКБ-10).

Препараты распределены по классам, видам и группам. Под классом в данной работе понимается характерная общность химического строения молекул. Названия классов ЛП даны в соответствии с формулировками, предложенными в пайплайнах, с переводом на русский язык. Систематизация препаратов по виду и группе внутри классов, основанная на общности в технологиях разработки ЛП, была предложена в координационном центре проекта «Медицинская наука для человека». Под видом ЛП понимаются биологические и (или) полученные путем химического синтеза лекарственные препараты. Под группой ЛП понимаются биологические и (или) химически синтезированные препараты, объединенные на основании общности специфической технологии разработки и потенциальному физико-химическому или химическому взаимодействию с мишенями.

Применена концепция описательного исследования, которая базируется на ретроспективном анализе вторичных данных. Измерениями анализа являются разрабатываемые оригинальные ЛП, направления и области разработки, целевые классы, виды и группы ЛП.

Для определения трендов в разработке оригинальных ЛП выделены классы, виды и группы ЛП, разрабатываемые в наибольшем количестве и наибольшим количеством компаний-разработчиков. Под трендами в рамках данной работы понимали выявленное сходство при выборе разрабатываемых препаратов несколькими компаниями (минимум двумя), определяющее общую траекторию развития фармацевтической разработки.

Классы с наибольшим количеством ЛП оценивались на предмет появляющихся тенденций (слабых сигналов). В фармацевтике тенденция (слабый сигнал) — это ранний, часто слабо выраженный признак потенциального изменения,

который может повлиять на отрасль в будущем. Такие сигналы требуют мониторинга, так как могут привести к новым трендам. Таким образом, слабые сигналы — индикаторы значимых в будущем событий, применительно к фармацевтической индустрии — появление перспективных новых разработок. Сделано предположение, что тенденцией (слабым сигналом) в разработке могут быть ЛП, формирующие принципиально новую группу препаратов и соответствующие трем предложенным качественным критериям, позволяющим определить статус тенденции:

- 1) наличие опубликованной информации о потенциальной клинической значимости препаратов новой группы ЛП;
- 2) отсутствие на сегодняшний день в мире зарегистрированных ЛП, которые можно было бы отнести к данной группе;
- 3) наличие публикаций о выводе ряда ЛП данной группы на этап клинических исследований.

На основании наличия информации о нескольких разрабатываемых препаратах одного класса, имеющих одинаковую мишень воздействия, также делали предположение о наличии тенденций в разработке ЛП (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период (январь — май 2024 г.) 17 из 20 компаний включили 84 новых оригинальных препарата в КИ I фазы (табл. 1). Лидеры по количеству новых ЛП в пайплайнах: AstraZeneca ($n=18$), Pfizer ($n=13$), Bristol Myers Squibb ($n=9$). Анализ пайплайнов компаний Merck, Takeda и Otsuka Pharmaceutical не выявил новых молекул, запланированных к исследованиям в рамках I фазы.

Анализ направлений/областей и показаний для применения лекарственных препаратов.

Препараты, которые были включены в КИ I фазы, можно распределить по 12 направлениям разработки (табл. 2). 40 (48%) разрабатываемых препаратов относятся к направлению «Онкология», что подчеркивает его приоритетность. Высокая активность в этой терапевтической области отмечена у AstraZeneca ($n=11$), Pfizer ($n=8$), Bristol Myers Squibb ($n=6$), Novartis ($n=5$). Также к приоритетам разработки относятся направления «Эндокринология и обмен веществ», «Иммунология», «Сердечно-сосудистая система».

Анализ показал, что из 84 ЛП 76 (90%) соотносятся с классами и группами по МКБ-10, для 8 (10%) ЛП определение затруднено из-за широких границ показаний (например,



Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Схема определения тенденций (слабых сигналов) в разработке оригинальных лекарственных препаратов

Fig. 1. Flowchart for identifying tendencies in the development of original medicinal products

фиброз). Для направления «Иммунология» анализ по МКБ-10 был затруднен из-за широких показаний, обозначенных разработчиками (аутоиммунные заболевания, воспаление). В связи с этим вместо направления «Иммунология» рассмотрено следующее по числу препаратов направление: «Сердечно-сосудистая система». Систематизированная информация по количественному распределению разрабатываемых оригинальных препаратов в соответствии с показаниями по классам и группам МКБ-10 представлена в таблице 3 «Распределение показаний для применения разрабатываемых оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека в 2024 г., по общему количеству препаратов, классам и группам МКБ-10» (опубликована на сайте журнала³).

Анализ классов, видов и групп препаратов.

Среди 84 оригинальных ЛП, включенных в пайплайны для КИ I фазы, для 11 не удалось определить класс, поэтому в анализ вошли 73 ЛП. Распределение ЛП представлено в таблице 4 «Распределение разрабатываемых оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека, по классам, видам и группам» (опубликована на сайте журнала⁴).

Наиболее часто разрабатываемыми классами ЛП явились: «Большая молекула» (42%); «Малая молекула» (27%); «Препарат клеточной терапии» (12%). Для определения трендов оценивали количество ЛП со схожей структурой, а также количество компаний, начавших их разработку.

В классе «Большая молекула» выделены следующие группы ЛП, определяющие тренды: моноспецифическое антитело (моноклональное антитело, МкАТ); конъюгат «антитело – лекарственное средство» (конъюгат-связанные МкАТ, КМА); биспецифическое антитело (БсАТ). Препараты групп КМА и БсАТ были выведены на мировой рынок относительно недавно, на сегодняшний день зарегистрировано сравнительно небольшое количество таких препаратов [5].

В классе «Большая молекула» следует обратить внимание на группу ЛП «Мультиспецифическое антитело», которая представлена одним разрабатываемым препаратом (табл. 4). Этот единственный ЛП, отнесенный к принципиально новой группе, тем не менее определяет тенденцию в разработке в классе «Большая молекула». Такой вывод обоснован сочетанием

³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752-annex>

⁴ Там же.

Таблица 1. Распределение фармацевтических компаний по объемам инвестиций в R&D и количеству оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека в 2024 г.

Table 1. Distribution of Pharmaceutical Companies by R&D Investment Volume and Number of Original medicines Scheduled for First-in-Human Trials in 2024

Название компании	Место компании в рейтинге инвестиций в R&D в 2023 г.	Инвестиции в R&D в 2023 г. (млрд \$)	Количество наименований препаратов
Merck&Co	1	30,5	0
Roche	2	14,7	5
Novartis	3	13,6	6
Johnson&Johnson	4	11,9	3
Astra Zeneca	5	10,9	18
Pfizer	6	10,6	13
Eli Lilly	7	9,3	7
Bristol Myers Squibb	8	9,2	8
GSK	9	7,7	6
AbbVie	10	7,6	1
Sanofi	11	7,2	5
Gilead Sciences	12	5,7	2
Beringer Ingelheim	13	5,6	3
Moderna	14	4,84	1
Takeda	15	4,80	0
Amgen	16	4,78	2
Novo Nordisk	17	4,70	4
Regeneron Pharmaceuticals	18	4,4	1
Bayer	19	3,5	1
Otsuka Pharmaceutical	20	2,0	0

Таблица составлена авторами по данным, размещенным на официальных интернет-ресурсах фармацевтических компаний по состоянию на май 2024 г.

Примечание. R&D – Исследования и разработки.

следующих критериев: наличие опубликованной информации о потенциальной клинической значимости ЛП, относящихся к группе «Мультиспецифическое антитело» [2], отсутствие на сегодняшний день зарегистрированных ЛП в мире, которые можно было бы отнести к данной группе [3], подтвержденный факт вывода на этап клинической разработки целого ряда мультиспецифических антител [4].

В классе «Малая молекула» доминирует одна группа ЛП, определяющая тренд разработки: ингибитор фермента (табл. 4). В данной группе на основании наличия у нескольких разработчиков нескольких препаратов, имеющих одинаковую мишень для воздействия, сделано предположение о наличии тенденций разработки ингибиторов PRMT5 и ингибиторов WRN.

В классе «Препарат клеточной терапии» преобладают ЛП одной группы, определяющие тренд разработки «Препарат CAR-T на основе аутологичных Т-лимфоцитов». В данном классе не были идентифицированы тенденции в разработке.

Представляется оправданным отметить выделенные выше группы препаратов в качестве текущих ключевых направлений разработки у ЗФК и рассмотреть их подробнее в неразрывной связи с представленными новыми ЛП-кандидатами проанализированных компаний.

Класс «Большая молекула». Моноклональные антитела широко представлены на рынке с 1986 г. [6]. К настоящему времени Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration,

FDA) одобрило более 100 терапевтических моноклональных антител, которые совершили прорыв в иммунотерапии опухолей и значительно улучшили выживаемость пациентов с определенными типами опухолей и другими заболеваниями [7]. МКАТ изменили парадигму терапии рака благодаря точному нацеливанию на поверхностные антигены опухоли, однако лечение с использованием одних МКАТ часто оказывается недостаточным [8]. Возникла концепция конъюгат-связанных МКАТ (КМА), предназначенная для преодоления разрыва между МКАТ и цитотоксическими средствами, улучшая терапевтическое окно. Ключевая идея КМА — направленная доставка цитотоксического препарата в опухолевые клетки и минимизация его системной токсичности. Также КМА привлекают иммунные клетки для уничтожения клеток-мишеней [9].

КМА относятся к таргетным средствам, в структуре которых цитотоксическое вещество соединяется с МКАТ через химический линкер. Препараты КМА обеспечивают точечную доставку цитостатика в клетки-мишени с меньшей системной токсичностью [10]. Первый КМА, Mylotarg (гемтузумаб озогомицин), был одобрен в 2000 г. для лечения острого миелоидного лейкоза [11]. На данном этапе отмечается заметное расширение мишеней и показаний для применения КМА. Существующие стратегии разработки КМА следующих поколений позволяют предположить, что данная категория лекарственных средств имеет высокий потенциал для развития таргетной терапии онкологических заболеваний и, как ожидается, в будущем может стать заменой традиционной химиотерапии [12].

Акцент на разработку КМА делают три компании (табл. 4). Большинство разрабатываемых КМА нацелены на антигены солидных опухолей. Один из 8 КМА, разрабатываемых в КИ I фазы, является первым в своем классе⁵ (код BL-B01D1, Bristol Myers Squibb). Это биспецифический конъюгат «антитело — лекарственное средство», нацеленный на рецептор эпидермального фактора роста человека 3 типа (HER3) и на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Рецепторы EGFR и HER3 высоко экспрессируются в эпителиальных опухолях. Препарат содержит новый ингибитор топоизомеразы I (Ed-04), высвобождаемый после антитело-опосредованной интернализации. Доклинические исследования BL-B01D1 показали широкий потенциал

Таблица 2. Распределение оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека в 2024 г., по направлениям для разработки

Table 2. Distribution of original medicines scheduled for first-in-human trials in 2024 by therapeutic area

Направление разработки	Количество препаратов	
	Ед.	%
Онкология	40	47
Эндокринология и обмен веществ	9	11
Иммунология	8	10
Сердечно-сосудистая система	7	8
Ревматология	4	4,8
Инфекционные болезни	4	4,8
Клиническая неврология	4	4,8
Дыхательная система	2	2,4
Гастроэнтерология и гепатология	2	2,4
Патология	2	2,4
Колопроктология	1	1,2
Аллергология	1	1,2
Итого	84	100

Таблица составлена авторами по данным, размещенным на официальных интернет-ресурсах фармацевтических компаний по состоянию на май 2024 г.

при различных солидных опухолях при удовлетворительном профиле безопасности [13].

Биспецифические антитела относят к новому поколению МКАТ, нацеленных на два антигена или эпитопа. Это позволяет вызывать множественные физиологические реакции или противоопухолевые эффекты и обеспечивать значительный лечебный эффект за счет синергии. Лекарственные препараты на основе биспецифических антител начали внедряться в клиническую практику существенно позже, чем КМА. Первый препарат блинатумомаб был зарегистрирован в США в 2014 г. и применяется для лечения рецидивирующего острого лимфобластного лейкоза. В России данный препарат был зарегистрирован в 2023 г.⁶ Биспецифические антитела уже показали в клинике свои преимущества перед моноспецифическими. Например, блинатумомаб имеет самую высокую эффективность среди всех противоопухолевых препаратов на основе антител, при этом дозировки составляют несколько сотен микрограммов на весь

⁵ «Первые в классе» («First-in-class») — препараты, имеющие механизм действия, отличный от механизма действия препаратов, применяемых в существующей практике.

⁶ Блинцинто, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (МНН: блинатумомаб; ДРУ: Амджен Европа Б.В., Нидерланды; РУ № ЛП-(002210)-(РГ-РУ) от 19.04.2023).

курс лечения, тогда как для терапии моноспецифическими антителами требуется 5–20 г антител на одного пациента в год [14].

Большинство разрабатываемых биспецифических антител направлено на лечение онкозаболеваний, часть — на терапию хронических воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сосудистых и инфекционных болезней. С 2014 г. FDA одобрило 9 ЛП на основе биспецифических антител⁷. Лидером по числу одобренных препаратов является Roche (4 ЛП), за ней следует Johnson&Johnson (3 ЛП). Объем продаж БсАТ превысил 2,4 млрд \$ в первом квартале 2024 г. Более 60% продаж пришлось на рынок США. В 2023 г. глобальные продажи БсАТ превысили 8 млрд \$⁸, что подтверждает их коммерческую перспективность.

Анализ показал, что большинство разрабатываемых биспецифических антител нацелены на лечение солидных опухолей. В 2024 г. пять компаний запланировали КИ I фазы для биспецифических антител (табл. 4). Среди 10 разрабатываемых препаратов 3 можно отнести к потенциально первым в классе⁵, поскольку в настоящее время отсутствуют препараты с аналогичным механизмом действия.

Биспецифическое антитело JNJ-9968 (Johnson&Johnson) — для лечения гематологических злокачественных новообразований (ЗНО), избирательно воздействующее на клетки, несущие мутации в гене кальретикулина. Мутантная форма кальретикулина (CALRmut), экспрессируемая на поверхности опухолевых клеток, является новой терапевтической мишенью для лечения миелопролиферативных ЗНО. Препарат действует как мост между опухолевыми клетками с такой мутацией и Т-клетками, индуцируя активацию цитотоксического действия последних, что наблюдалось в исследованиях в отношении CD34⁺ кальретикулин-мутантных клеток [15].

Биспецифический активатор $\gamma\delta$ Т-клеток PF-08046052 (Pfizer) для лечения прогрессирующих солидных опухолей нацелен на рецептор эпидермального фактора роста 1 типа (EGFR). Препарат воздействует преимущественно на EGFR-положительные опухолевые клетки и потенциально может расширить возможности терапии у пациентов с резистентностью к стандартной противоопухолевой терапии за счет активации пула $\gamma\delta$ Т-клеток [16].

Биспецифическое антитело AZD1163 (AstraZeneca) — ингибитор ферментов пептидил

аргинин дезаминазы 2 и 4 (PAD2 и PAD4), разрабатывается для лечения ревматоидного артрита. Ингибирование PAD2 и PAD4 подавляет образование спектра цитруллинированных аутоантигенов, распознаваемых аутоантителами у пациентов с ревматоидным артритом. Результаты доклинических исследований демонстрируют высокую ингибирующую активность относительно PAD2 и PAD4, что указывает на многообещающее влияние препарата на одно из важных патогенетических звеньев при ревматоидном артрите, определяющем образование аутоантигенов [17].

Несмотря на клинический успех моноспецифических и биспецифических антител, все еще существуют ограничения терапевтического эффекта лечения злокачественных опухолей, такие как низкая скорость ответа, резистентность к лечению и другие, что свидетельствует о перспективности исследований мультиспецифических антител (МсА). На сегодняшний день согласованного определения, что такое мультиспецифическое антитело, не существует. D. Keri и соавт. [18] считают, что это антитело, распознающее ≥ 2 эпитопов, а A. Amash и соавт. [19] относят к МсА антитело, нацеленные на ≥ 3 мишени. Для разграничения общих трендов и тенденций в разработке терапевтических антител в настоящем анализе в группу мультиспецифических антител включались МКАТ, нацеленные на 3 и более мишени.

К настоящему времени существует множество МсА, находящихся на этапе клинических исследований [4]. Однако ни одно МсА еще не одобрено для клинического применения [3].

Клиническое значение МсА как потенциальных препаратов для иммунотерапии заключается в следующем [2]:

- способность одновременно связывать три и более различных антигена одновременно;
- усиленная активация иммунных клеток или блокада иммуносупрессии с помощью гибкой комбинации мишеней, обеспечивающей точное и эффективное уничтожение опухолей;
- меньшая молекулярная масса по сравнению с традиционно применяемыми высокомолекулярными агентами (например, формат scFv — одноцепочечный переменный фрагмент или короткоформатное антитело, способное распознавать целевой антиген, но не имеющее фрагментированной

⁷ FDA. Bispecific antibodies: An area of research and clinical applications.

⁸ По данным Global Bispecific Antibody Market, Drugs Sales, Patent, Price and Clinical Trials Insight 2029.

кристаллизующейся (Fc) области, представляет собой базовую функциональную единицу для разработки McA), обеспечивающая высокую проницаемость.

Преимуществами McA могут быть также снижение стоимости производства, а также количества клинических исследований по сравнению с CAR-T или комбинированной терапией антителами [2].

Примером мультиспецифического антитела может быть антитело-активатор NK-клеток и CD8⁺ T-клеток компании AbbVie для лечения солидных опухолей, код ABBV-303. Препарат-кандидат нацелен одновременно на три мишени: рецептор фактора роста гепатоцитов (c-Met), активирующий рецептор NK-клеток (NKG2D) и на рецептор CD16a NK-клеток. Связывание ABBV-303 с NKG2D и CD16a приводит к перенаправлению как врожденных (NK-клетки), так и адаптивных (CD8⁺ T-клетки) иммунных клеток на лизис опухолевых клеток, экспрессирующих c-Met. Предполагается совместное использование ABBV-303 с широким спектром других иммуноонкологических препаратов, а также с другими традиционными подходами в онкологии — химиотерапией и лучевой терапией [20].

Класс «Малая молекула». Из общей доли низкомолекулярных препаратов, относящихся к классу «Малая молекула» (табл. 4 «Распределение разрабатываемых оригинальных препаратов, запланированных к первому применению у человека в 2024 году, по классам, видам и группам», опубликована на сайте журнала⁹), ингибиторов ферментов разрабатывается больше всего (9 ЛП, 6 разработчиков). Ингибирование ферментов общепризнано в качестве стратегии терапии таких патологических состояний, как воспаление, диабет, микробные инфекции, ВИЧ, опухолевые заболевания.

Среди целевых ферментов внимание разработчиков сосредоточено на ферментных молекулах, задействованных в патогенезе ЗНО. В нескольких компаниях в разработке находятся препараты, ингибирующие одни и те же ферменты, в частности, аргинин-N-метилтрансферазу 5 и хеликазу синдрома Вернера. Обе мишени являются «синтетическими летальными» мишенями¹⁰ и в настоящее время рассматриваются

в качестве перспективных целей для таргетной терапии.

Белок аргинин-N-метилтрансфераза 5 (PRMT5) относится к семейству протеин-аргинин-N-метилтрансфераз. На данный момент в клетках человека идентифицировано 9 PRMT. Активность PRMT5 имеет решающее значение для процессов кроветворения, регуляции клеточного апоптоза, прогрессирования клеточного цикла и воспаления, что демонстрирует его потенциал в качестве лекарственной мишени при различных заболеваниях, включая гематологические и солидные формы рака [21]. Определено, что уровень PRMT5 повышается в опухолях с делециями гена MTAP (MTAP del). Фермент PRMT5 был идентифицирован как «синтетическая летальная» мишень для данного генотипа рака. Известно, что данный ген кодирует фосфорилазу MTA, которая накапливается у пациентов с MTAP del. Потеря активности MTAP сенсibiliзирует клетки к ингибированию PRMT5. Ингибирование PRMT5 может замедлить или остановить рост опухоли [22, 23].

В настоящее время компания Astra Zeneca проводит КИ I фазы ингибитора PRMT5 (код AZD3470), предназначенного для лечения лимфомы Ходжкина и солидных опухолей. У компании Bristol Myers Squibb находится в разработке ингибитор PRMT5 (код MRTX1719) для лечения солидных опухолей. Ожидается, что разрабатываемые ЛП позволят преодолеть ограничения, связанные с ингибиторами PRMT5 первого поколения, демонстрирующими токсичность, обусловленную механизмом действия, а также отсутствием избирательного действия на генотип рака MTAP del [24].

Хеликаза синдрома Вернера (WRN) рассматривается разработчиками в качестве мишени относительно недавно, с 2019 г., когда в ряде публикаций, независимо друг от друга, была отмечена терапевтически многообещающая взаимосвязь между белком WRN и опухолями с фенотипом микросателлитной нестабильности (MSI) [25–27]. Было показано, что WRN играет важную роль в различных клеточных процессах, имеющих высокое значение для поддержания стабильности генома, включая репликацию ДНК, транскрипцию и репарацию. Дальнейший анализ показал, что истощение WRN вызывает

⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752-annex>

¹⁰ Синтетическая летальность — взаимодействие между двумя генетическими событиями, при котором совместное возникновение этих двух генетических событий приводит к гибели клетки, но каждое событие в отдельности не приводит к этому, — может быть использована для терапии рака. Процессы восстановления ДНК могут быть синтетическими летальными целями, поскольку многие виды онкологических заболеваний приводят к нарушению пути восстановления ДНК, следствием чего может стать зависимость от специфических белков восстановления.

остановку клеточного цикла, митотические дефекты и апоптоз, особенно в клетках MSI, что вызывало интерес к исследованиям ингибиторов WRN в качестве препаратов таргетной терапии для лечения онкологических заболеваний [28]. Фермент WRN является перспективной «синтетической летальной» мишенью для опухолей MSI [25].

В 2024 г. компании Roche и Novartis включили в план разработки проведение КИ I фазы селективных ковалентных ингибиторов WRN, код RG6457, код HR0761, соответственно, для терапии солидных опухолей с MSI. Ингибируя белок WRN, эти молекулы могут вызывать летальную геномную нестабильность в раковых клетках, которые уже скомпрометированы в своих возможностях восстановления ДНК.

В фокусе внимания разработчиков также находятся ингибиторы мишеней DGKα и CDK2 для лечения ЗНО. Альфа-изофермент диацилглицеролкиназа (DGKα) является первым обнаруженным представителем семейства диацилглицеролкиназ, и его связывают с прогрессированием различных типов опухолей. Фермент DGKα высоко экспрессируется при различных видах рака и способствует выживанию раковых клеток благодаря своей антиапоптотической и пролиферативной активности [29]. Было определено, что экспрессия DGKα в раковых клетках способствовала росту опухоли через сигнальный путь АКТ, на основании чего можно предположить, что DGKα может быть потенциальной мишенью в опухолевых клетках для таргетной терапии. Выявлено, что DGKα опосредует дисфункцию Т-клеток во время анти-PD-1-терапии, усугубляя истощение восстановленных опухолеспецифических Т-клеток. Фармакологический антагонизм DGKα позволил отсрочить истощение Т-клеток и задержать развитие резистентности к блокаде PD-1. Ингибирование DGKα может повысить эффективность анти-PD-1 терапии [30]. В 2024 г. компания Gilead включила в КИ I фазы ингибитор DGKα, код GS-9911, для терапии пациентов с поздними стадиями рака. Ожидается, что использование препарата, в том числе в сочетании с другими противоопухолевыми ЛП, позволит увеличить выживаемость пациентов с резистентными к стандартной терапии различными ЗНО за счет подавления пролиферации чувствительных опухолевых клеток, активации апоптоза, а также за счет снятия блока анергии Т-клеток и активации их цитотоксической активности.

Циклинзависимая киназа 2 типа (CDK2) относится к ферментам, которые выполняют основные

функции в регуляции деления и пролиферации клеток. Сверхэкспрессия CDK2 связана с аномальной регуляцией клеточного цикла и неблагоприятными исходами при разных видах рака. При клиническом применении ингибиторов первого поколения, нацеленных на CDK2, была зафиксирована плохая переносимость, вероятно, из-за нецелевых эффектов. Несмотря на значительные усилия в разработке, на сегодняшний день не существует одобренных ЛП, селективно воздействующих на CDK2 [31]. Ингибирование CDK2 имеет потенциал для устранения множественных механизмов резистентности к ингибиторам CDK4/6 при раке молочной железы.

Компанией Astra Zeneca в 2024 г. в КИ I фазы включен селективный ингибитор CDK2, код AZD8421, для терапии солидных опухолей. AZD8421 показал улучшенный терапевтический индекс и комбинированный потенциал воздействия по сравнению с другими модуляторами CDK2 в рамках доклинических исследований.

Одной из мишеней при терапии заболеваний нервной системы может быть нерецепторная тирозин-протеинкиназа 2 типа (TYK2). TYK2 представляет собой внутриклеточную киназу, которая является членом семейства янус-киназ (JAK). Фермент TYK2 опосредует передачу сигналов с помощью цитокинов, например, таких, как интерлейкин-23, которые участвуют в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний. Общегеномные ассоциативные исследования в европейских популяциях выявили связь TYK2 с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника и рядом других патологий [32].

Компания Bristol Myers Squibb включила в разработку ингибитор TYK2, код BMS-986465. Действующее вещество препарата связывается с уникальным регуляторным доменом TYK2 с высокой селективностью, блокируя фермент TYK2 и проходящие через него клеточные сигналы. Нарушение передачи этих сигналов путем воздействия на TYK2 рассматривается как многообещающий способ подавления выраженного воспаления. При этом TYK2 не блокирует родственные белки JAK, ингибирование которых может вызвать серьезные побочные эффекты. Ожидается, что ЛП не будет обладать системной токсичностью, так как сигнальные пути TYK2, которые ингибирует препарат, ограничены избранными иммунными путями, в отличие от путей других членов семейства JAK [33].

Первый ингибитор ТЫК2 был также разработан Bristol Myers Squibb и получил одобрение FDA в 2022 г.¹¹ на основании двух крупных исследований, в которых была подтверждена значительно более высокая эффективность препарата в сравнении с апремиластом¹² у пациентов с псориазом [34]. Информация о конкретном показании компанией-разработчиком в 2024 г. не представлена. Имеются сведения о том, что исследуемая нозология относится к нейровоспалительным заболеваниям.

Ингибиторы мишени SIK (соль-индуцируемые киназы, SIK) имеют потенциал в лечении болезней системы пищеварения. SIK являются важными регуляторами метаболизма, деления клеток, онкогенеза, воспаления. Известно, что три изоформы SIK регулируют выработку провоспалительных цитокинов клетками врожденного иммунитета с различной степенью. Однако механизм, посредством которого это происходит, в настоящее время не до конца ясен. Компания Pfizer начала разработку ингибитора SIK для терапии язвенного колита, код PF-07899895. Можно предположить, что специфическое ингибирование вышеуказанной мишени будет приводить к подавлению гиперактивации сигнальных провоспалительных путей, снижению выработки провоспалительных цитокинов, участвующих в поддержании иммунного воспаления в слизистой оболочке толстой кишки. Ожидается, что данный ЛП позволит расширить возможности контроля иммунного воспаления при язвенном колите (потенциально у пациентов, резистентных к текущим возможностям медикаментозного лечения). ЛП будет способствовать достижению клинической и эндоскопической ремиссии, в том числе бесстероидной, улучшит качество жизни пациентов [35].

Обратная транскриптаза ВИЧ (RT) — хорошо известная мишень для разработки ЛП, входящих в группу высокоактивной антиретровирусной терапии. В 2024 г. компания Gilead начала клиническую разработку нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ длительного действия, код GS-1614. Разрабатываемый препарат отличается от аналогов более пролонгированным действием. В перспективе разработчики планируют исследовать эффективность препарата при применении в составе комбинации и с кратностью применения 1 раз в 6 мес.¹³

Ожидается, что GS-1614 расширит терапевтические возможности лечения пациентов с резистентностью к антиретровирусным препаратам и позволит достичь более высокой комплаентности за счет длительного действия.

Препараты клеточной терапии. Препараты клеточной терапии относят к передовой терапии [36]. Существует два основных вида клеточной терапии: клеточная иммунотерапия и регенеративная медицина [37]. Проведенный нами анализ позволил заключить, что среди ЛП, включенных в КИ I фазы, преобладают препараты на основе CAR-T технологии¹⁴ (CAR-T на основе аутологических Т-лимфоцитов: 6 ЛП, 2 разработчика). CAR-T терапия является формой адаптивной Т-клеточной терапии, которая недавно была введена в арсенал для лечения гематологических злокачественных новообразований. Она включает в себя *ex vivo* инженерию аутологических Т-клеток пациента для снабжения их рецепторами, нацеленными на специфические антигены на раковых клетках, и последующее введение генетически модифицированных Т-клеток обратно пациентам для реализации направленной на опухолевые клетки цитотоксичности [38].

Акцент на исследование CAR-T препаратов делают Astra Zeneca и Bristol Myers Squibb. Обращает на себя внимание тот факт, что компания Astra Zeneca сфокусировала разработку CAR-T препаратов в направлении терапии солидных опухолей (3 из 4 разрабатываемых ЛП).

CAR-T препарат с кодом AZD0754 может быть отнесен к первому в классе⁵. Препарат предназначен для лечения рака предстательной железы и нацелен на новую мишень: шестой трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 2 типа (STEAP2) при помощи химерных антигенных рецепторов к нему на модифицированных аутологических Т-лимфоцитах. STEAP2 является антигеном опухолевых клеток, который демонстрирует высокую гомогенную экспрессию на клеточной поверхности на всех стадиях заболевания с ограниченной экспрессией в нормальных тканях. Недавно опубликованные данные подтвердили гипотезу, что STEAP2 играет функциональную роль в управлении агрессивными признаками рака простаты [39]. Для препарата также характерна совместная экспрессия доминантно-негативного TGF-βRII с целью снижения

¹¹ SOTYKTU tablets, for oral use. Highlights of Prescribing Information. Initial U.S. Approval: 2022.

¹² ОТЕСЛА, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20, 30 мг. ДРУ: Амджен Европа Б.В. (Нидерланды), РУ № ЛП-003829 от 08.09.2016.

¹³ CATIE. A potential long-acting treatment — GS-1614.

¹⁴ Т-клеточная терапия с использованием химерных антигенных рецепторов.

иммуносупрессивного действия трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) на CAR-T клетки; данный подход ранее не использовался для их защиты [40].

У компании Bristol Myers Squibb, в свою очередь, в разработке два препарата CAR-T на основе аутологических Т-лимфоцитов, предназначенных для терапии рассеянного склероза и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, из 20 крупнейших фармацевтических компаний, имеющих наиболее высокие бюджеты на исследования и разработки в 2023 г., 17 компаний начали изучение оригинальных ЛП в КИ I фазы. Компаниями-лидерами по количеству ЛП, включенных в планы разработки за период январь – май 2024 г., являются Astra Zeneca, Pfizer, Bristol Myers Squibb; в общей сложности в КИ I фазы было включено 84 ЛП. Основные классы ЛП по МКБ-10, включенные в разработку (67%), II Новообразования (C00–C97, Злокачественные новообразования); IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90); IX Болезни системы кровообращения (I00–I99). Ведущей областью разработок оригинальных ЛП является онкология.

Наибольшее количество ЛП, запланированных к первому применению у человека, относится к молекулам с относительно высокой молекулярной массой (класс «Большая молекула» – 42%). Реже разрабатывались препараты с относительно низкой молекулярной массой (класс «Малая молекула» – 27%) и препараты клеточной терапии (12%).

1. На основании оценки количества разрабатываемых несколькими разработчиками препаратов, имеющих схожую структуру, сделано предположение о наличии трендов разработки для следующих классов: 1) «Большая

молекула» – биспецифическое антитело (10 ЛП, 5 разработчиков); моноспецифическое антитело (8 ЛП, 7 разработчиков); конъюгат «Антитело – лекарственное средство» (8 ЛП, 3 разработчика); 2) «Малая молекула» – ингибиторы ферментов (9 ЛП, 6 разработчиков); 3) «Препараты клеточной терапии» – препараты на основе технологии CAR-T (6 ЛП, 2 разработчика). Следует отметить, что актуальным трендом в развитии таргетной терапии является разработка биспецифических антител и конъюгатов «антитело–лекарство» нового поколения, параллельно с разработкой CAR-T препаратов на основе аутологических Т-клеток, преимущественно для терапии злокачественных новообразований.

2. Руководствуясь предложенными качественными критериями для определения тенденции, было сделано предположение о наличии слабого сигнала разработки для класса «Большая молекула» в виде ЛП, формирующих группу «мультиспецифическое антитело». Ожидается, что ЛП данной группы откроют новую эру таргетной терапии ЗНО.

3. На основании количества исследуемых препаратов, имеющих одинаковую мишень для воздействия у нескольких разработчиков, сделано предположение о наличии тенденций разработки для группы «ингибиторы ферментов»: ингибитор PRMT5 (2 ЛП, 2 разработчика) и ингибитор WRN (2 ЛП, 2 разработчика). Мишени, основанные на принципе синтетической летальности (такие как WRN и PRMT5), в настоящее время рассматриваются в качестве перспективных целей для таргетной терапии ЗНО малыми молекулами.

Выявленные тренды и тенденции могут быть положены в основу планирования деятельности российской фармацевтической отрасли с целью успешной реализации стратегии фармацевтического суверенитета и перехода к персонализированной медицине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M, Hartl D. Comparative analysis of FDA approvals by top 20 pharma companies (2014–2023). *Drug Discov Today*. 2024;29(9):104128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104128>
- Yao Y, Hu Y, Wang F. Trispecific antibodies for cancer immunotherapy. *Immunology*. 2023;169(4):389–99. <https://doi.org/10.1111/imm.13636>
- Tapia-Galisteo A, Compte M, Álvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: Trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2023;13(3):1028–41. <https://doi.org/10.7150/thno.81494>
- Mullard A. Trispecific antibodies take to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):657–8. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00164-3>
- Shim H. Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates for cancer therapy: technological considerations. *Biomolecules*. 2020;10(3):360. <https://doi.org/10.3390/biom10030360>
- Lu RM, Hwang YC, Liu JJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, Wu HC. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
- Lu J, Ding J, Liu Z, Chen T. Retrospective analysis of the preparation and application of immunotherapy in cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2022;60(2):12. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5302>
- Pineda C, Illades-Aguilar B, Flores-Alfaro E, Leyva-Vázquez MA, Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, et al. Mechanisms of action and limitations of monoclonal

- antibodies and single chain fragment variable (scFv) in the treatment of cancer. *Biomedicines*. 2023;11(6):1610. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061610>
9. Ruan DY, Wu HX, Meng Q, Xu RH. Development of antibody-drug conjugates in cancer: Overview and prospects. *Cancer Commun (Lond)*. 2024;44(1):3–22. <https://doi.org/10.1002/cac2.12517>
 10. Степанова ЕО, Моисеенко ФВ, Моисеенко ВМ. Конъюгированные моноклональные антитела. *Практическая онкология*. 2023;24(1):7–18. Stepanova EO, Moiseenko FV, Moiseyenko VM. Antibody-drug conjugates. *Practical Oncology*. 2023;24(1):7–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.31917/2401007>
 11. Василевич НИ, Честков АВ, Янг М, Сан Л. Химерные конъюганты на основе белков и пептидов в таргетной противораковой терапии. *Лаборатория и производство*. 2023;23(1):56–64. Vasilevich NI, Chestkov AV, Yang M, Sun L. Chimeric conjugants based on proteins and peptides in targeted anticancer therapy. *Laboratory and Manufacturing*. 2023;23(1):56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2023.1.23.56.64>
 12. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the «biological missile» for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
 13. Ma Y, Huang Y, Zhao Y, Zhao S, Xue J, Yang Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):901–11. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00159-1)
 14. Солопова ОН, Мисурин ВА. Биспецифические антитела в клинике и клинических исследованиях (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):125–44. Solopova ON, Misyurin VA. Bispecific antibodies in clinical practice and clinical trials (literature review). *Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):125–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-2-125-144>
 15. Kuchnio A, Samakai E, Hug E, Balmaña M, Janssen L, Amorim R, et al. Discovery of JN1-88549968, a novel, first-in-class CALRmutxCD3 T-cell redirecting antibody for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;142(1):1777. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173430>
 16. Saura-Esteller J, de Jong M, King L, Ensing E, Winograd B, de Gruilj T, et al. Gamma delta T-cell based cancer immunotherapy: Past – present – future. *Front Immunol*. 2022;13:915837. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.915837>
 17. Scaletta L, Kuriakose T, Nanda S, Collins M, Darrah E, McInnes I, et al. Blockade of soluble and cell surface PAD activity prevents the generation of citrullinated autoantigens recognized by RA patients' serum [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(9).
 18. Keri D, Walker M, Singh I, Nishikawa K, Garces F. Next generation of multispecific antibody engineering. *Antib Ther*. 2023;7(1):37–52. <https://doi.org/10.1093/abt/tbad027>
 19. Amash A, Volkers G, Farber P, Griffin D, Davison K, Goodman A, et al. Developability considerations for bispecific and multispecific antibodies. *mAbs*. 2024;6(1):2394229. <https://doi.org/10.1080/19420862.2024.2394229>
 20. Stone J, Pear Fish K, Ashok D, McKay L. Abstract ND01: ABBV-303: A novel NK and CD8 T cell engager specific for c-Met-expressing tumors. *Cancer Research*. 2024;84(7_Supplement):ND01. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-SITC2024.1282>
 21. Motolani A, Martin M, Sun M, Lu T. The structure and functions of PRMT5 in human diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1074. <https://doi.org/10.3390/life11101074>
 22. Kalev P, Hyer ML, Gross S, Konteatis Z, Chen CC, Fletcher M, et al. MAT2A inhibition blocks the growth of MTAP-deleted cancer cells by reducing PRMT5-dependent mRNA splicing and inducing DNA damage. *Cancer Cell*. 2021;39(2):209–24. e11. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.010>
 23. Ikushima H, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Kage H. Pan-cancer clinical and molecular landscape of MTAP deletion in nationwide and international comprehensive genomic data. *ESMO Open*. 2025;10(4):104535. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104535>
 24. Engstrom L, Aranda R, Waters L, Moya K, Bowcut V, Vegar L, et al. MRTX1719 is an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor that exhibits synthetic lethality in preclinical models and patients with MTAP-deleted cancer. *Cancer Discov*. 2023;13(11):2412–31. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0669>
 25. Chan E, Shibue T, McFarland J, Gaeta B, Ghandi M, Dumont N, et al. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers. *Nature*. 2019;568(7753):551–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1102-x>
 26. Wainberg ZA. WRN helicase: Is there more to MSI-H than immunotherapy? *Cancer Discov*. 2024;14(8):1369–71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0771>
 27. Mengoli V, Ceppi I, Sanchez A, Cannavo E, Halder S, Scaglione S, et al. WRN helicase and mismatch repair complexes independently and synergistically disrupt cruciform DNA structures. *EMBO J*. 2023;42(3):e111998. <https://doi.org/10.15252/embj.2022111998>
 28. Morales-Juarez D., Jackson S. Clinical prospects of WRN inhibition as a treatment for MSI tumours. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):85. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00319-y>
 29. Zhou D, Liu T, Rao X, Jie X, Chen Y, Wu Z, et al. Targeting diacylglycerol kinase α impairs lung tumorigenesis by inhibiting cyclin D3. *Thorac Cancer*. 2023;14(13):1179–91. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14851>
 30. Fu L, Li S, Xiao W, Yu K, Li S, Yuan S, et al. DGKA mediates resistance to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res*. 2021;9(4):371–85. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0216>
 31. Sabnis R. Novel CDK2 inhibitors for treating cancer. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(12):2346–7. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.0c00500>
 32. Jensen L, Attfield K, Feldmann M, Fugger L. Allosteric TYK2 inhibition: Redefining autoimmune disease therapy beyond JAK1-3 inhibitors. *EBioMedicine*. 2023;97:104840. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104840>
 33. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: Focus on selective TYK2 inhibitors. *Drugs*. 2020;80(4):341–52. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01261-8>
 34. Armstrong A, Gooderham M, Warren R, Papp K, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 PO-ETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.002>
 35. Jagannath A, Taylor L, Ru Y, Wakaf Z, Akpobaro K, Vasudevan S, et al. The multiple roles of salt-inducible kinases in regulating physiology. *Physiol Rev*. 2023;103(3):2231–69. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.002>
 36. Меркулова ОВ, Меркулов ВА, Меркулова ОВ. Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):29–41. Melnikova EV, Merkulov VA, Merkulova OV. Regulation for the translation of gene and cell therapy into medical practice in East Asian countries. 2024;14(1):29–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>
 37. Водякова МА, Покровский НС, Семенова ИС, Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Классификация продуктов клеточной терапии по степени манипулирования клеток и выполняемым функциям: анализ между-

- народных регуляторных подходов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):533–46. Vodyakova MA, Pokrovsky NS, Semenova IS, Merkulov VA, Melnikova EV. Classification of cell therapy products by cell manipulation degree and functions performed: Analysis of international regulatory approaches. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):533–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>
38. Uscanga-Palomeque AC, Chávez-Escamilla AK, Alvizo-Báez CA, Saavedra-Alonso S, Terrazas-Armendáriz LD, Tamez-Guerra RS, et al. CAR-T cell therapy: From the shop to cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15688. <https://doi.org/10.3390/ijms242115688>
39. Jones LA, Conway GE, Nguyen-Chi A, Burnell S, Jenkins GJ, Conlan RS, Doak SH. Investigating STEAP2 as a potential therapeutic target for the treatment of aggressive prostate cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023;69(4):179–87. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.4.28>
40. Zanvit P, van Dyk D, Fazenbaker C, McGlinchey K, Luo W, Pezold J, et al. Antitumor activity of AZD0754, a dnTGFβRII-armed, STEAP2-targeted CAR-T cell therapy, in prostate cancer. *J Clin Invest*. 2023;133(22):e169655. <https://doi.org/10.1172/JCI169655>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 3 и 4.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.С. Литвин — концепция работы, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, формулировка выводов, работа с источниками литературы; Е.А. Куликова — написание текста рукописи, формулирование выводов, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Tables 3, 4 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Loliana S. Litvin conceptualised the work, collected and analysed the data, wrote the text, formulated conclusions, and worked with literature. Ekaterina A. Kulikova wrote the text, formulated conclusions, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Литвин Лолиана Стефановна, канд. мед. наук / Loliana S. Litvin, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2229-1078>

Куликова Екатерина Александровна / Ekaterina A. Kulikova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6003-7461>

Поступила 25.03.2025

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 06.06.2025

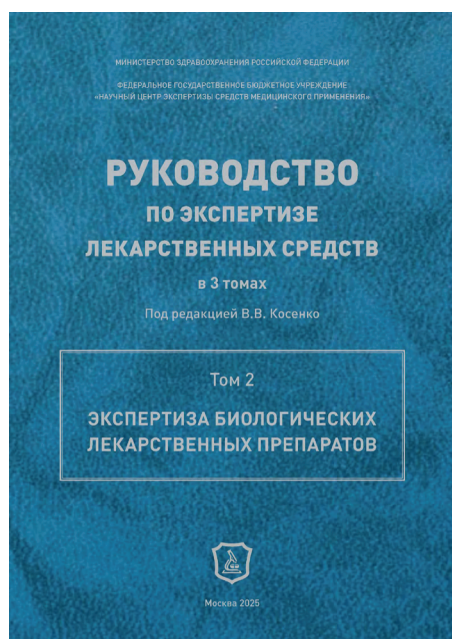
Online first 12.06.2025

Received 25 March 2025

Revised 22 April 2025

Accepted 6 June 2025

Online first 12 June 2025



Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 3-х томах. / Под редакцией В.В. Косенко. Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов. – М.: Типография Миттель Пресс, 2025. – 360 с.

Издание посвящено как общим, так и частным вопросам экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов. Разработано в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями ЕЭК в сфере регулирования обращения лекарственных средств. Проанализирован как отечественный, так и международный опыт экспертизы биологических лекарственных препаратов, включая иммунобиологические.

Предназначено для специалистов, ведущих разработку, доклинические и клинические исследования лекарственных средств, для производителей биологических лекарственных препаратов, сотрудников контрольных лабораторий и экспертов, в том числе участвующих в подготовке регистрационных досье.

Содержание

РАЗДЕЛ 1. ЭКСПЕРТИЗА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЛАВА I. Оценка иммуногенности лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков терапевтического действия

ГЛАВА II. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: низкомолекулярный гепарин

ГЛАВА III. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: эритропоэтин

ГЛАВА IV. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: соматотропин

ГЛАВА V. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: филграстим

РАЗДЕЛ 2. ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ГЛАВА VI. Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови VIII

ГЛАВА VII. Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови IX

РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БАКТЕРИОФАГОВ

ГЛАВА VIII. Оценка качества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов по показателям «Подлинность» и «Специфическая активность»

ГЛАВА IX. Порядок отбора кандидатных производственных штаммов литически активных бактериофагов и правила ведения коллекций производственных штаммов бактериофагов

ГЛАВА X. Порядок ведения коллекций патогенных микроорганизмов

РАЗДЕЛ 4. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЛАВА XI. Требования к стандартным образцам в досье на биологические лекарственные препараты

ГЛАВА XII. Рекомендации по определению вспомогательных веществ в биологических лекарственных препаратах

ГЛАВА XIII. Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность

ГЛАВА XIV. Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на присутствие микоплазм

ГЛАВА XV. Требования к питательным средам, используемым при производстве и контроле биологических лекарственных препаратов

Подробная информация о книге представлена на сайте:

<https://www.regmed.ru/editions/publications/>

Том 1. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств

Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов

Готовится к печати:

Том 3. Экспертиза качества и безопасность лекарственных средств

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

