

ОСОБЕННОСТИ СТАНДАРТИЗАЦИИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Д.В. Сомов¹, канд. фарм. наук, **Л.В. Волознев**³, **В.В. Береговых**², член-корр. РАМН, докт. техн. наук, профессор, **И.П. Рудакова**¹, докт. хим. наук, профессор, **И.А. Самылина**², член-корр. РАМН, докт. фарм. наук, профессор

¹НИИ фармации Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М.Сеченова, ²Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ³ЗАО «Фарм-Синтез», Москва

E-mail: lvoloznev@pharm-sintez.ru

Рассмотрено состояние радиофармацевтической отрасли в России, особое внимание уделено стандартизации радиофармацевтических препаратов в РФ, Европейском Союзе и США. На примере «Октреотид, 111In» проведен сравнительный анализ показателей качества радиофармпрепаратов и растворов радиоактивных предшественников.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофармацевтические препараты, контроль качества, стандартизация.

Ядерная медицина — современное направление медицины, использующее радионуклиды и свойство атомных ядер подвергаться радиоактивному распаду для диагностики и терапии в различных областях научной и практической медицины — в онкологии, кардиологии, эндокринологии, педиатрии, гематологии и др.

Радионуклидная диагностика является лучевым исследованием, основанным на использовании соединений, в состав которых входит радионуклид. В зависимости от используемого радионуклида и его типа распада радионуклидные методы классифицируются на 2 класса — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионная томография (ОФЭКТ). В последнее время широко применяются ультракороткоживущие (УКЖ) изотопы с β^+ -распадом — ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F и ряд других позитронных излучателей (ПЭТ-диагностика); γ -эмиттеры — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl и некоторые другие (ОФЭКТ-диагностика) [3]. Радионуклиды, применяемые в радиоизотопной диагностике, условно классифицируют по отдельным группам в соответствии с такими признаками, как ядерно-физические свойства, химические свойства («органические», «неорганические» нуклиды, газы и т.д.), область применения (диагностика, изучение метаболизма, терапия и т.д.) [8].

Мировое производство и потребление радиофармацевтических препаратов (РФП) ежегодно растет на 10–15%. Только в США с использованием радиону-

клидов ежегодно производится около 13 млн диагностических процедур и 100 млн лабораторных тестов, применяется около 50 тыс. терапевтических доз, в области ядерной медицины практикуют более 30 тыс. специалистов [7].

Несмотря на ведущую роль в исследовании радионуклида, с помощью которого происходит регистрация результата, очень важна природа меченого вещества, определяющего биологическое поведение радионуклида — накопление и время локализации в конкретном органе, выведение из органа и организма, т.е. функциональную пригодность РФП, а именно — возможность использования его для данного радиодиагностического теста [4, 6]. Тропность РФП может быть направленной с избирательной концентрацией в ткани-мишени, и косвенной — на путях выведения из организма. Непременное условие диагностического РФП — использование малого количества основного вещества, не вызывающего гемодинамических, аллергических и других эффектов [4].

В настоящее время в разных областях медицины применяют более 100 диагностических РФП, причем чаще всего — в кардиологии, далее следуют онкология, неврология и нефрология [9]. По оценкам экспертов, в течение следующего десятилетия наибольшее количество диагностических РФП будет востребовано в онкологии.

В России в последние годы методы радионуклидной диагностики широко внедряют в онкологию, в частности остеосцинтиграфия стала одним из ведущих методов диагностики первичных и вторичных злокачественных новообразований скелета. Остеосцинтиграфия по сравнению с рентгенологией позволяет выявить изменения в костях значительно раньше [2]. Примерно у 30–50% пациентов с позитивной остеосцинтиграфией не удается обнаружить каких-либо изменений при рентгеновском исследовании [5]. Основным радионуклидом, используемым в скintiграфической и ОФЭКТ-технике, является

^{99m}Tc [11]. Для сцинтиграфии скелета был разработан и зарегистрирован в 2010 г. один из самых современных препаратов – РФП на основе бисфосфоната последнего поколения (золедроновая кислота) «Резоскан, ^{99m}Tc ».

Мечение РФП производят и другими радионуклидами. Так, для диагностики злокачественных опухолей, имеющих высокую плотность соматостатиновых рецепторов (нейроэндокринные опухоли, опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого и т.д.), используют РФП «Октреотид, ^{111}In », меченный γ -эмиттером ^{111}In , который обладает свойством специфического связывания с рецепторами злокачественных опухолей, давая возможность точно визуализировать опухоль и ее метастазы в более ранние сроки. Помимо перечисленных ^{99m}Tc и ^{111}In , используют также ^{67}Ga , ^{123}I и др.

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XII издания (ГФ XII), ч. 1 [1], радиофармацевтическим препаратом (РФП) называется лекарственный препарат, который в готовой для использования форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов). Данное определение в целом соответствует приведенным в ведущих мировых фармакопеях. В Европейской фармакопее 6 издания приводится следующее определение: «любой медицинский препарат, который в готовой для применения форме содержит один или более радионуклидов (радиоактивных изотопов) и предназначенный для использования в медицинских целях».

Необходимо отметить, что сегодня подходы к стандартизации РФП кардинально различаются во всем мире. При этом глобальные различия наблюдаются не только между Россией и остальным миром, но и между Европой и США. Так, в Фармакопее США 31 издания официальное определение термина РФП вообще опущено. Ни в Глоссарии, ни в монографии Radioactivity (821) нет точного описания того, что же такое радиофармацевтический препарат [14]. При этом Food and Drug Administration (FDA) использует официальное определение РФП как «особого медицинского препарата, представляющего собой чистый радионуклид или радионуклид, закрепленный на биологической или иной субстанции, и предназначенный для лечения или диагностики болезни». Однако в нем допускаются различные подходы к регистрации лечебных и диагностических РФП; первые традиционно попадают в категорию «drugs», а вторые часто регистрируются как «biologics». Данное несоответствие является следствием устоявшегося деления РФП в системе медицинского социального страхования США на «radioisotope therapies» (1-я категория РФП – для лечения) и «diagnostic tests» (2-я категория РФП

предназначена для диагностики). В системе страхования РФП не считаются лекарственными препаратами, а рассматриваются (соответственно и оплачиваются) как «расходные материалы» (supplies) для аппаратов радиодиагностики [10, 13]. Такая путаница неоднократно вызывала нарекания со стороны ведущих мировых специалистов в области радиофармацевтики. Так, в 2008 г. группа ученых при поддержке международного Society of Nuclear Medicine приняла обращение к FDA с просьбой унифицировать подходы к регистрации РФП и считать их лекарственными препаратами, а не расходными материалами [12].

В Европе традиционно РФП определяют как истинные лекарственные препараты (ЛП), причем действие этого термина распространяется и на набор для приготовления РФП, т.е. на его неактивную часть. Такие наборы подлежат регистрации и представлению полноценного модуля 3 STD, содержащего описание методов анализа, используемых для подтверждения качества препарата.

Аналогичный подход сегодня принят и в России. Разработчики ОФС 42–0073–07 «Радиофармацевтические препараты», внесенной в ГФ XII, ч.1, сделали большой шаг вперед по гармонизации отечественной терминологии с европейской. В данной статье впервые появился термин «набор для приготовления радиофармацевтического препарата», определение которого соответствует принятому в Европейской фармакопее. Ранее, в ГФ XI, использовался термин «препарат радионуклида без носителя». Его применение приводило к определенной путанице, так как трактовка термина «носитель» (carrier) в России и Европе отличалась.

Особенно актуальна стандартизация препаратов, применяемых в сцинтиграфии и состоящих отдельно из «холодной» и «горячей» частей, т.е. нерадиоактивного набора для приготовления РФП и РФП, полученного при внесении в набор радионуклида. По принятой сегодня практике РФП в России регистрируется как лекарственный препарат, причем в нормативную документацию (НД) на препарат вносятся отдельно показатели качества, распространяющиеся на «холодный» и «горячий» препарат. Список показателей качества, по которым контролируется набор для приготовления РФП, в России традиционно крайне широк. Например, согласно НД на препарат «Октреотид, ^{111}In » производства компании ЗАО «Фарм-Синтез», набор для приготовления РФП, выпускаемый в виде лиофилизата, контролируется по следующим показателям: описание, растворимость, подлинность (пентетреотид, кислота гентизиновая, цитрат-ионы), прозрачность и цветность раствора, pH, количественное определение (пентетреотид, кислота гентизиновая, натрия цитрат), бактериальные эндотоксины,

стерильность. Помимо показателей качества набора для приготовления РФП, в НД на препарат внесены также отдельные показатели качества на готовый для введения препарат, которые включают в себя: описание, рН, объемную активность, радиохимическую чистоту.

Монография на аналогичный препарат Indium ¹¹¹In Pentetreotide Injection, входящая в Фармакопею США, вообще не имеет контролируемых показателей, относящихся к неактивному препарату. Активный препарат контролируется по показателям: описание, рН, объемная активность, подлинность радионуклида, радиохимическая чистота, радиохимические примеси, бактериальные эндотокси-

ны, стерильность. Для сравнения в НД на препарат NeoSpect, ^{99m}Tc (Норвегия), согласно требованиям Европейской фармакопеи, внесены показатели качества, распространяющиеся на набор для приготовления РФП [описание, подлинность (депреотид и трифторацетат-ионы), рН, свободный кислород, количественное определение], а также показатели качества готового РФП (объемная активность, радиохимическая чистота, радиохимические примеси). Из анализа этих данных следует, что принятая система стандартизации РФП в России отвечает современным требованиям в отношении «горячего» препарата и отличается значительно более жесткими требованиями к качеству «холодного» препарата.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА, ВКЛЮЧЕННЫХ В НОРМАТИВНУЮ ДОКУМЕНТАЦИЮ НА РАСТВОРЫ РАДИОАКТИВНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Показатели качества	ФС 42-2837-92 раствор натрия пертехнетата [^{99m} Tc] из генератора	ФС 42-3196-95 раствор натрия пертехнетата [^{99m} Tc] экстракционного	Раствор натрия пертехнетата [^{99m} Tc] (экстракционный), 01/2008:0283	Раствор натрия пертехнетата [^{99m} Tc] (сорбционный), 01/2008:0124
Описание	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность				
А. Радиометрия	+	+	+	+
Б. Эмиссионный спектральный анализ	+	+	+	+
В. Натрий	+	+	-	-
Г. Хлорид-ионы	+	+	-	-
рН	4,0 – 7,0	5,0 – 7,0	4,0 – 8,0	4,0 – 8,0
Объемная активность	74–3700 МБк/мл	740–1480 МБк/мл	–	–
Радионуклидные примеси	Молибден-99 – не более $2 \cdot 10^{-2}\%$; другие примеси – не более $2 \cdot 10^{-3}\%$	Молибден-99 – не более $2 \cdot 10^{-3}\%$; другие примеси – не более $1 \cdot 10^{-4}\%$	Молибден-99 – не более 0,1%; другие примеси – не более 0,01%	Молибден-99 – не более 0,1%; йод-131 – не более $5 \cdot 10^{-3}\%$; рутений-103 – не более $5 \cdot 10^{-3}\%$; стронций-89 – не более $6 \cdot 10^{-5}\%$; другие γ -излучающие примеси – не более 0,01%; другие γ -излучающие примеси – не более $1 \cdot 10^{-7}\%$
Радиохимическая чистота	Не менее 99,0%	Не менее 99,0%	Не менее 95,0%	Не менее 95,0%
Химические примеси	Алюминий – не более 2,0 мкг/мл; медь – не более 0,2 мкг/мл; железо – не более 1,0 мкг/мл; марганец – не более 5,0 мкг/мл	Молибден – не более 0,2 мкг/мл; медь – не более 0,1 мкг/мл; железо – не более 0,1 мкг/мл; марганец – не более 0,05 мкг/мл; кремний – не более 5,0 мкг/мл; бор – не более 2,5 мкг/мл	Алюминий – не более 2 ppm	Алюминий – не более 2 ppm
Натрия хлорид	От 8,0 до 10,0 мг/мл	От 8,7 до 9,3 мг/мл	–	–
Стерильность	Должен быть стерильным	Должен быть стерильным	Должен быть стерильным	Должен быть стерильным

Еще одно важное отличие системы стандартизации РФП в России и за рубежом – подход к стандартизации радиоактивных предшественников – веществ, вводимых в набор для приготовления РФП для непосредственного приготовления РФП. В Европе и США композиции, содержащие радионуклид, являются предметом обязательной фармакопейной стандартизации, и качество их контролируется по монографиям. В Европейскую и Американскую фармакопеи включены монографии на растворы натрия хромата [^{51}Cr], натрия пертехнетата [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (экстракционный) и натрия пертехнетата [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (сорбционный), индия [^{111}In] хлорида, натрия йодида [^{123}I], натрия йодида [^{125}I], натрия йодида [^{131}I]. Требования к качеству данных растворов гармонизированы для всех производителей, вне зависимости от источника и места получения раствора.

В России ситуация отличается кардинально. В ОФС 42–0073–07 «Радиофармацевтические препараты» включено приложение «Таблица основных физических характеристик радионуклидов», описывающее свойства отдельных ионов. Однако общих фармакопейных статей, посвященных растворам радиоактивных предшественников, на сегодняшний день нет. Качество таких растворов стандартизуется по ФСП, причем каждый производитель может вводить в НД показатели качества по собственному усмотрению. В России зарегистрированы 5 ФСП на раствор натрия пертехнетата [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]: ФСП 42–0136–5982–05 (Медрадиопрепарат, завод ФГУП ФМБА России), ФСП 42–2527–08 (Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, НПО ФГУП), ФСП 42–0018–2694–02 (НИФХИ им. Л.Я. Карпова, ФГУП), ФСП 42–0225–4528–03 (Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского, ГНЦ РФ) и ФСП 42–1419–06 (НИИ ядерной физики, ФГНУ). Такая ситуация приводит к серьезным ограничениям на использование радиофармацевтических препаратов, потому что производители РФП вынуждены перечислять в собственных ФСП все зарегистрированные варианты используемых радиоактивных предшественников. Аналогичным образом страдают и производители самих предшественников, поскольку разработчики ФСП на препарат часто не указывают кого-либо из производителей, ограничивая тем самым возможности использования препарата с растворами, полученными из генераторов других производителей.

Ранее в нашей стране действовали 2 фармакопейные статьи: ФС 42–2837–92 на сорбционный пертехнетат натрия [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] и ФС 42–3196–95 на экстракционный пертехнетат натрия [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]. Требования к качеству радиоактивных предшественников, включенные в эти стандарты, во многом были более жесткими, чем предъявляются сегодня в соответствующих

действующих монографиях Европейской фармакопеи (см. таблицу).

В создавшейся ситуации крайне важно унифицировать подходы к стандартизации РФП и связанных с ними веществ хотя бы в пределах Российской Федерации. В первую очередь необходимо разработать унифицированные фармакопейные статьи, подлежащие обязательному включению в Государственную фармакопею Российской Федерации. Создание таких ФС облегчит стандартизацию и последующее обращение РФП, что должно способствовать развитию радиофармацевтики в России. Следует помнить, что развитие ядерной медицины признано одним из приоритетных направлений для инновационного развития отечественной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд., часть 1. М.: НЦЭСМП, 2008. – 704 с.
2. Зубовский Г.А. Радиоизотопная диагностика в педиатрии. – М.: Медицина, 1983. – С. 124–129.
3. Изотопы: свойства, получение, применение / Под ред. В.Ю. Баранова. В 2-х томах. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005.
4. Паша С.П., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова). – Томск: SST, 2004. – С. 279–292.
6. Радионуклидная диагностика / Под ред. Ф.М. Лясса. – М.: Медицина, 1983.
7. Ядерная медицина, ч.1: Перевод с нем. Schicha G., Schober O. «Nuklearmedizin», 2003 / Под ред. Шлыгиной О.Е. и Борисенко А.Р.). – Алматы: Sansam, 2006. – 136 с.
8. Anger H.O. Scintillation camera // Rev. Sci. Instrum. – 1958. – Vol. 29. – P. 27–33.
9. Frost & Sullivan. //Future of Nuclear Medicine, Part 2: Assessment of the U.S. Diagnostic Radiopharmaceuticals Market (2001 – 2020) // J. Nucl. med. – 1998; 39, №3. P. 20– 25.
10. Linda R. Horton - European Union Pharmaceutical & Medical Device Regulation - Regulatory Affairs Professionals Society - 11300 Rockville Pike, Suite 1000 Rockville, MD 20852. – 2005.
11. Münze R. Proc. Int. Seminar on «Radiolotopes in Life Sciences» // Archamps. ESI. – 1996. – Vol. 42.
12. Radiopharmaceutical reimbursement under medicare recommendations for reform // SNM Leaflet. – 2008.
13. Ronald J. Callahan, Henry M. Chilton, James A. Ponto, Dennis P. Swanson, Henry D. Royal, and Allegra D. Bruce - Procedure Guideline for the Use of Radiopharmaceuticals 4.0.
14. United States Pharmacopoeia – National Formulary USP 31 – NF 26.

SUMMARY

THE SPECIFIC FEATURES OF THE STANDARDIZATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

D.V. Somov, PhD¹; L.V. Voloznev²; Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Professor V.V. Beregovykh, PhD², Professor I.P. Rudakova, PhD¹; Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Professor I.A. Samylna, PhD²
¹Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
³ZAO «Farm-Sintez», Moscow

The state-of-the-art of radiopharmaceutical industry in Russia is considered; particular emphasis is laid on the standardization of radiopharmaceuticals in the Russian Federation, the European Union, and the USA. The quality indices of radiopharmaceuticals and solutions of radioactive precursors were comparatively analyzed using Octreotide, ^{111}In as an example.

Key words: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, quality control, standardization.