

УДК 621.039.8

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Г.Е. Кодина¹, А.О. Малышева^{1*}

Резюме. Одним из основных средств ядерной медицины является радиофармацевтический препарат (РФП), представляющий собой композицию, включающую радиоактивный изотоп в определенной химической форме. Процедура контроля качества, а именно определение радиохимической чистоты РФП, изготовленного в медицинской организации, перед введением пациенту является обязательной во всех развитых странах мира еще с середины 1980-х годов. В нашей стране фактически аналогичная процедура стала обязательной с начала 2016 г. наряду с другими мероприятиями, выполнение которых должно гарантировать высокое качество и безопасность процедур ядерной медицины в соответствии с вступившим в силу с 01 января 2016 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2015 г. № 211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». В статье представлены основные подходы к проведению контроля качества изготавливаемых непосредственно в медицинских организациях радиофармацевтических препаратов для определения их радиохимической чистоты.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофармацевтические препараты, контроль качества, радиохимическая чистота, радиохимические примеси.

QUALITY CONTROL OF RADIOPHARMACEUTICALS IN MEDICAL INSTITUTIONS

G.E. Kodina¹, A.O. Malysheva^{1*}

Abstract. One of the major nuclear medicine agent is radiopharmaceutical (RPh) which is a composition comprising a radioactive isotope in certain chemical form. Quality control, namely the determination of radiochemical purity of radiopharmaceuticals produced in a medical institution, prior to administration to the patient is mandatory in all developed countries of the world since the mid-1980s. In our country, virtually the same procedure has been mandatory since the beginning of 2016, along with other measures, the implementation of which should guarantee the high quality and safety of nuclear medicine procedures according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 27.04.2015 N 211n «On approval of the radiopharmaceutical preparation directly in medical institutions», which came into force from January 01, 2016. This article presents the main approaches to the implementation of quality control (determination of radiochemical purity) of radiopharmaceuticals manufactured directly in the medical institutions.

Keywords: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, quality control, radiochemical purity, radiochemical impurities.

1 – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

1 – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA Russia, 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: an-malysheva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Технологии ядерной медицины, применяемые практически во всех направлениях современной медицины, бурно развиваются в нашей стране в последние годы и становятся доступными широкому кругу пациентов. Одним из основных средств ядерной медицины является радиофармацевтический препарат (РФП), представляющий собой композицию, включающую радиоактивный изотоп в определенной химической форме. Ядерно-физические свойства изотопа (характер излучения и период полураспада) обуславливают возможность его применения в диагностике (то есть получении изображений и функциональных характеристик органов и систем нашего организма, имеющих различный характер в норме и при наличии патологического процесса) или терапии за счет поражающего

действия излучения исключительно по отношению к патологическим очагам.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 13, п. 5, пп. 5) «государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Указанный порядок утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации [1], который вступил в силу с 01 января 2016 г. В целом перечень таких РФП на сегодняшний день насчитывает порядка 20 наименований. В соответствии с условиями синтеза (изготовления) РФП непосредственно в медицинской организации они могут быть разделены на 2 группы:

- 1) РФП, синтезированные на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинской организации;
- 2) РФП, изготовленные на основе генераторных радионуклидов.

РФП первой группы в настоящее время относятся к номенклатуре препаратов, используемых в центрах позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Это в основном фтордезоксиглюкоза, ^{18}F (ФДГ, ^{18}F) и некоторые другие препараты ^{18}F , а также органические соединения, меченные ^{11}C ; в некоторых ПЭТ-центрах синтезируют и используют аммоний, ^{13}N и значительно реже H_2^{15}O .

Обычно структура медицинского ПЭТ-центра включает циклотрон, радиохимическую лабораторию и собственно отделение ПЭТ, где выполняют исследования пациентов. В радиохимической лаборатории имеются специальные помещения для синтеза РФП и контроля их качества, специальное оборудование – автоматизированные модули синтеза, установленные в защитных боксах и управляемые с помощью программируемых интерфейсов, а также персонал – специалисты, получившие базовое высшее физическое или химическое образование и освоившие программы дополнительного образования в области радиохимии и фармации. Как правило, фирма, выполняющая проектирование и строительство и/или поставку оборудования в период организации ПЭТ-центра, в течение пусконаладочного периода обеспечивает стажировку будущего персонала в крупных зарубежных центрах. Таким образом, изготовление и контроль качества РФП первой группы проводят высококвалифицированные радиохимики (за пределами нашей страны общепринятой является специальность «радиофармацевт», которая сейчас только начинает зарождаться в нашей стране), что гарантирует получение РФП, соответствующих предписанным эффективности и безопасности.

Изготовление РФП второй группы обычно входит в служебные обязанности среднего медицинского персонала лабораторий (отделений) радионуклидной диагностики.

В связи с вышеизложенным целью работы является описание некоторых аспектов проведения контроля качества РФП, изготавливаемых непосредственно в медицинских организациях.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ

Радионуклидный генератор – устройство, представляющее собой стеклянную колонку, помещенную в защитный кожух. Внутри колонки находится сорбент, содержащий прочно закрепленный материнский радионуклид, в результате радиоактивного распада которого в колонке накапливается дочерний радионуклид. Последний извлекают из генератора, путем пропускания через колонку подходящего раствори-

теля – элюента, который не может «смыть» материнский радионуклид. Например, на рисунке 1 изображен генератор технеция-99м (производство НИФХИ им. Л.Я. Карпова, г. Обнинск), наиболее широко применяемый уже в течение более 40 лет в технике однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Материнским радионуклидом в этом генераторе является молибден-99. Обычно генераторную пару радионуклидов изображают следующим образом: $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

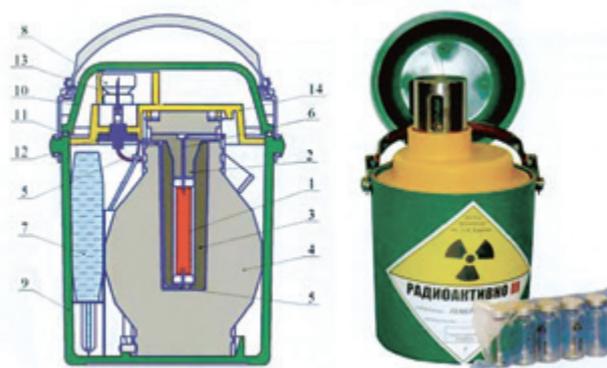


Рисунок 1. Схема конструкции и внешний вид генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ производства НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск, Россия)

1 – колонка; 2, 3 – уплотнитель; 4 – защитный кожух; 5 – линия элюента; 6 – линия элюата; 7 – емкость для элюэнта; 8 – заглушка для линии элюата; 9 – корпус генератора; 10 – крышка корпуса при транспортировании; 11 – зажим; 12 – стерилизующий фильтр; 13, 14 – крышка корпуса при эксплуатации

В таблице 1 представлены сведения о некоторых генераторах, применяемых в медицине. Кроме генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, уже в течение нескольких лет за рубежом активно используются ПЭТ генераторы $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ и особенно $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Во многих странах, в том числе и в России, проводятся интенсивные клинические исследования с препаратами на основе генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ для радионуклидной терапии (РНТ). Остальные пока находятся на стадии лабораторных исследований и/или технически сложны для применения непосредственно в медицинских организациях.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГЕНЕРАТОРА ТЕХНЕЦИЯ-99М

Во всем мире более 85% процедур радионуклидной диагностики проводится методом ОФЭКТ как раз с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Поэтому проблема обеспечения качества РФП, которые сегодня изготавливаются и используются в повседневной практике медицинской организации (в России более 250 таких организаций), связана в первую очередь со строгим соблюдением инструкций по изготовлению препаратов $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Таблица 1.

Характеристики некоторых генераторных пар, применяемых в ядерной медицине

Материнский радионуклид	T _{1/2}	Дочерний радионуклид	T _{1/2}	Область применения
⁶² Zn	9,26 ч	⁶² Cu	9,7 мин	ПЭТ
⁶⁸ Ge	270,8 сут	⁶⁸ Ga	68,0 мин	ПЭТ
⁸¹ Rb	4,58 ч	^{81m} Kr	13 с	ОФЭКТ
⁸² Sr	25,0 сут	⁸² Rb	1,25 мин	ПЭТ
⁹⁰ Sr	28,7 года	⁹⁰ Y	64,26 ч	РНТ
⁹⁹ Mo	66,02 ч	^{99m} Tc	6,01 ч	ОФЭКТ
¹⁸⁸ W	60 сут	¹⁸⁸ Re	16,98 ч	РНТ
²¹² Pb	10,6 ч	²¹² Bi	1 ч	РНТ
²²⁵ Ac	10,0 сут	²¹³ Bi	47 мин	РНТ

Для изготовления препарата в медицинском учреждении во флакон (рисунок 2), содержащий стерильный реагент (лиофилизат) – лиофилизированную смесь нерадиоактивных компонентов лекарственной формы препарата, вводят определенное количество стерильного раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc, полученного из генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc.



Рисунок 2. Внешний вид лиофилизатов, выпускаемых ООО «ДИАМЕД» (г. Москва, Россия), для изготовления РФП и вторичной упаковки для них

Семивалентный Tc (а именно в таком состоянии в виде пертехнетата натрия находится ^{99m}Tc в элюате генератора) не склонен к комплексообразованию, в то время как Tc с более низкими степенями окисления является реакционноспособным и образует комплексные соединения [2]. Это и обуславливает возможность получения большого количества различных РФП, обладающих свойствами накапливаться в различных органах и/или системах организма. Поэтому реагент (лиофилизат) для получения РФП, как правило, содержит восстановитель (обычно двуххлористое олово – SnCl₂), которое переводит ^{99m}Tc в необходимое окислительное состояние, и комплексообразующий (или коллоидообразующий) агент, который является «проводником» радионуклида, то есть комплекс ^{99m}Tc именно с этим веществом обеспечит возможность визуализации конкретного патологического очага или процесса. В ряде случаев в состав реагента включают буферные смеси, стабилизаторы и т.п. [3]. Таким образом, на первый

взгляд кажется, что для изготовления того или иного препарата нужно проделать практически одинаковые процедуры. Однако это не так. В соответствии с химией процессов, которые происходят при растворении лиофилизата в элюате из генератора, нужны различные условия для получения различных РФП. Это объемная активность и объем вводимого во флакон с лиофилизатом элюата. При этом соблюдение необходимого объема обеспечит необходимое значение кислотности (pH) препарата, при котором образуется интересующий нас комплекс. В некоторых случаях требуется выдержка полученного раствора в течение определенного времени и/или нагревание.

В таблице 2 перечислены РФП ^{99m}Tc, применяемые в настоящее время в российских клиниках, и условия их получения.

Таблица 2.

Перечень РФП ^{99m}Tc, применяемых в настоящее время в российских клиниках, и условия их получения

РФП и его назначение	Объемная активность, МБк/мл	Объем элюата, мл	pH	Время до готовности, мин	Срок годности, ч
Пирфотех, ^{99m}Tc Сцинтиграфия скелета, мечение эритроцитов <i>in vivo</i>	185–1480	5–10	5–7	п/раств.*	3
Технефор, ^{99m}Tc	185–740	5	3–4	п/раств.	5
Фосфотех, ^{99m} Tc	185–740	5	5–7	20 мин	5
Резоскан, ^{99m} Tc	185–740	5	4–6	20 мин	5
Пентатех, ^{99m}Tc Динамическое исследование почек, головного мозга и др.	75–1500	5	5–6	30 мин	5
Технефит, ^{99m}Tc Сцинтиграфия печени и селезенки	185–1480	5	2,5–4	п/раств.	5
Бромезида, ^{99m}Tc Динамическое исследование гепатобилиарной системы	37–185	1–8	4,5–5,3	30 мин	6
Технетрил, ^{99m}Tc Оценка перфузии миокарда, визуализация новообразований молочной железы	37–1850	3	5,3–5,9	15 мин, 100 °C	5
Технемаг, ^{99m}Tc Оценка функционального состояния почек и мочевыделительной системы	37–185	4	5–6	15 мин, 100 °C	5
Макротех, ^{99m}Tc Сцинтиграфия легких	37–148	2–8	4–7	15–20 мин	5
Технедек, ^{99m}Tc Статическая сцинтиграфия почек	37–222	5	2,8–3,3	30 мин	5
Теоксим, ^{99m}Tc Оценка перфузии головного мозга, мечение лейкоцитов <i>in vitro</i>	37–148	5	9,0–9,8	п/раств.	0,5

Примечание: * – препарат готов сразу после растворения лиофилизата.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ГОТОВОГО РФП

В соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации [4] перечень основных показателей качества, которым должны соответствовать радиофармацевтические лекарственные препараты, изготавливаемые в медицинских учреждениях, включает:

- состав (по расчету);
- описание (например, бесцветная прозрачная жидкость);
- pH;
- объёмную активность;
- радиохимическую чистоту (радиохимические примеси);
- условия хранения, включая меры предосторожности;
- срок годности.

Для РФП, получаемых на циклотронах (1-й группы), обязательно контролируют радионуклидную чистоту, то есть наличие или отсутствие примесей других радионуклидов, которые могли образоваться в результате побочных ядерных реакций. В элюате радионуклидного генератора этот показатель гарантируется технологией изготовителя генератора, и поэтому в медицинской организации контроль не требуется.

Основным показателем качества любого РФП, в том числе и изготовленного с использованием элюата генератора, является радиохимическая чистота (РХЧ). Это отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в устойчивой химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах. То есть это содержание нужного нам меченого соединения, которое определяет в клинике требуемую фармакокинетику препарата, достоверность получаемой информации и диагностическую или терапевтическую эффективность, а также безопасность соответствующей медицинской процедуры (то есть отсутствие нежелательного накопления радионуклида в интактных органах, что связано с необоснованными лучевыми нагрузками).

Для определения РХЧ наиболее часто используют метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), иногда бумажную хроматографию или электрофорез. Принцип метода заключается в том, что подвижная фаза (исследуемый препарат и растворитель) движется по слою сорбента (неподвижная фаза) за счет капиллярных эффектов. Иногда для этих целей используют электрофорез (в таком случае полученная полоска с распределенным препаратом называется электрофо-

реграмма). Скорость движения различных химических форм радионуклида относительно неподвижной фазы оказывается различной, и за счет этого происходит разделение примесей и основной формы РФП. Неподвижная фаза обычно представляет собой тонкослойную хроматографическую полоску (ХП) шириной порядка 10–15 мм и длиной до 100 мм, на которой отмечается линия старта – место нанесения препарата и линия фронта – место, до которого поднимается растворитель. Подробное описание методик можно найти в [5]. На рисунке 3 представлено условное изображение процесса разделения, а также результат определения РХЧ с помощью специального прибора – сканера хроматограмм. Однако это идеальный случай: основное вещество продвигается по длине хроматограммы отдельно от примесей. Если не удастся подобрать такую систему, определяют содержание примесей в нескольких (2–3) различных системах и вычисляют $RXC(\%) = 100 - \text{сумма примесей}(\%)$.

Процедура определения РХЧ радиофармацевтического препарата, изготовленного в медицинской организации, перед введением пациенту является обязательной во всех развитых странах мира еще с середины 1980-х годов. В нашей стране фактически аналогичная процедура стала обязательной с начала 2016 г. наряду с другими мероприятиями, выполнение которых должно гарантировать высокое качество и безопасность процедур ядерной медицины в соответствии с [1], что иллюстрирует представленная ниже схема (рисунки 4).

С 2016 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России проводится разработка макетов документации по изготовлению и обеспечению качества, а также экспресс-методов контроля РХЧ РФП, изготавливаемых на основе радионуклидных генераторов. Кроме того, с целью организации специализированной подготовки персонала в рамках программ дополнительного профессионального образования, реализуемых в Институте последипломного профессионального образования (ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), разработан и введен специальный цикл «Повышение квалификации лиц, ответственных за изготовление и обеспечение качества радиофармацевтических лекарственных средств на основе генераторных радионуклидов непосредственно в медицинской организации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вступление в силу новых законодательных актов в области обращения лекарственных средств, а именно в области изготовления радиофармацевтических лекарственных средств непосредственно в медицинских организациях, диктует новые современные подходы к контролю качества РФП, направленные на гарантированное высокое качество и безопасность процедур

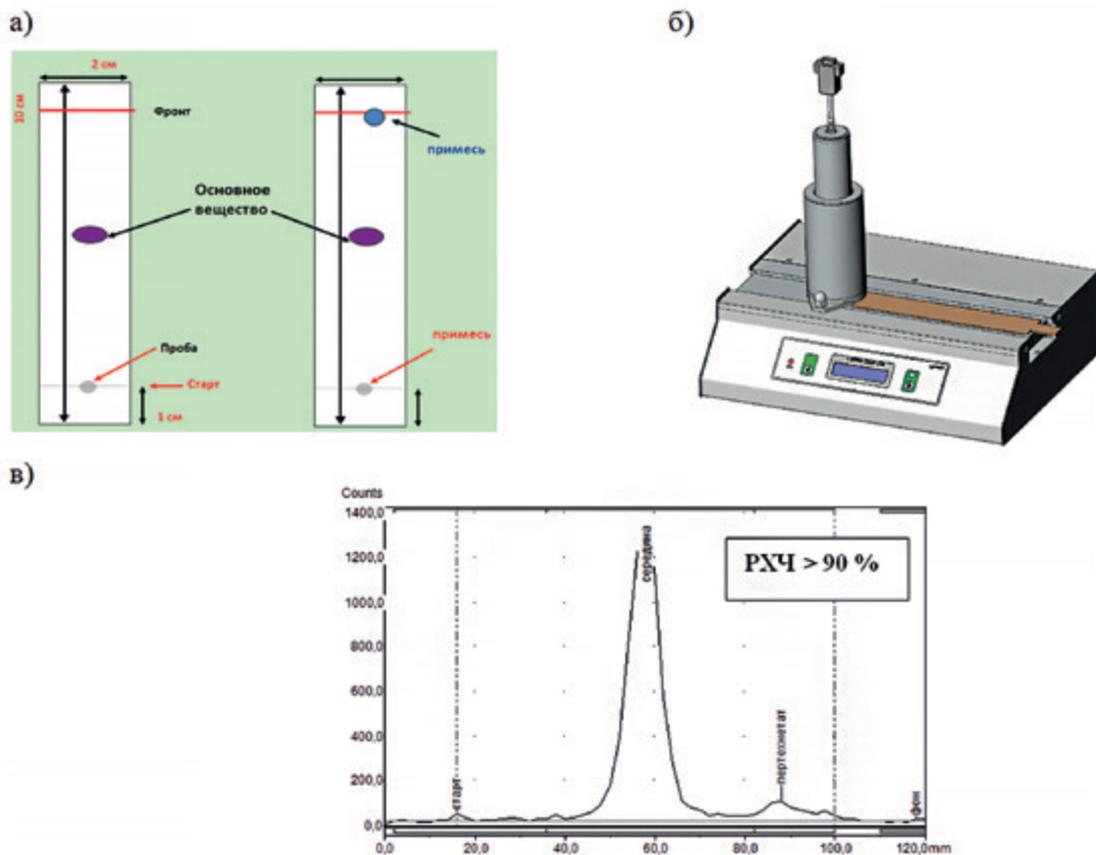


Рисунок 3. Иллюстрация процесса определения РХЧ:

а) распределение компонентов препарата по длине хроматографической полоски при разделении; б) сканер хроматограмм («Гамма-Скан-01А», ООО «НТЦ Амплитуда», Россия); в) результат обработки хроматограммы



Рисунок 4. Схема процедур ядерной медицины, обеспечивающих качество РФП

ядерной медицины. Разработка и внедрение в клиническую практику экспресс-методов определения радиохимической чистоты изготовленных РФП позволит провести анализ радиофармацевтических препаратов до их введения пациенту, что способствует качественному выполнению диагностического исследования. Для скорейшего освоения средним медицинским персоналом методов контроля качества РФП, наряду с ос-

нащением медицинских учреждений сканерами хроматограмм, особенно актуальна задача организации специализированной подготовки персонала в рамках программ дополнительного профессионального образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2015 г. № 211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»; зарегистрирован в Минюсте России 29.05.2015 г.
2. И.Г. Тананаев, С.И. Ровный, Б.Ф. Мясоедов. Технеций // Учебное пособие для вузов. – Озерск: РИЦ ВРБ ФГУП «ПО «Маяк», 2006. 82 с.
3. Г.Е. Кодина, Р.Н. Красикова. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. – М.: МЭИ, 2014. 282 с.
4. ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты // Государственная фармакопея. XIII изд.
5. Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин, Г.Е. Кодина, А.О. Малышева. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов с использованием сканера хроматограмм // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. № 4(59). С. 58–66.