

УДК 615.31:546.841

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>

Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов

Г. Е. Кодина^{1,2,*}, А. О. Малышева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский
биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «ДИАМЕД»,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

Резюме. Одним из основных условий, определяющих успешное применение технологий ядерной медицины, является получение и введение пациенту радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) гарантированно высокого качества. Цель обзора — обсуждение специфических свойств РФЛП, обуславливающих специальные подходы к их производству (или изготовлению) и контролю качества. Определяющим требованием к обращению РФЛП на всех стадиях их жизненного цикла является соблюдение норм и правил радиационной безопасности. Рассмотрены основные подходы к оценке рисков медицинского облучения пациентов и радиационной защите персонала, работающего в области ядерной медицины. Выбор того или иного показателя качества и соответствующей аналитической методики должен определяться в соответствии со временем проведения анализа, которое так же, как и время синтеза, должно быть соизмеримо с периодом полураспада радионуклида, а также с возможностью реализации аналитического определения в условиях работы с высокоактивными образцами. С развитием тераностики в мировой практике вырабатываются новые подходы к регуляторным вопросам перехода от доклинических исследований радиофармпрепаратов к клиническим, поскольку, по мнению экспертов, это становится определяющим для быстрого внедрения достижений ядерной медицины. Результаты и выводы работы могут быть использованы при разработке и экспертизе фармакопейных статей и другой нормативной документации, сопровождающей обращение РФЛП. Проведенный анализ показал, что необходима разработка отдельных требований и руководств по испытаниям и экспертизе РФЛП для успешного продвижения их на рынок ЕАЭС.

Ключевые слова: радиофармацевтический лекарственный препарат; радиационная безопасность; радионуклид; фармакопей; производство/изготовление; ядерная аптека

Для цитирования: Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):216–230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>

***Контактное лицо:** Кодина Галина Евгеньевна; gkodina@yandex.ru

The Main Issues of Quality Assurance of Radiopharmaceuticals

G. E. Kodina^{1,2,*}, A. O. Malysheva¹

¹ Russian State Research Center — Burnasyan Federal
Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

² DIAMED Ltd,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

Abstract. One of the prerequisites for successful application of nuclear medicine technologies is the production and clinical use of radiopharmaceuticals (RPs) of a reliably high quality. The aim of the review is to discuss specific properties of RPs, which stipulate specific approaches to their production (or preparation) and quality control. The decisive requirement for the management of RPs at all stages of their life cycle is the observance of the radiation safety rules and regulations. The paper considers the main approaches to assessing the risks of medical radiation exposure to patients and radiation protection of nuclear medicine staff. The choice of a particular quality parameter and the corresponding analytical procedure should be made taking into account the duration of the test, which, like the production time, should be comparable with the radionuclide half-life. The feasibility of the analytical procedure should also be taken into account, given the high radioactivity of the samples tested. Now that theranostics has caught on, new approaches are being developed all over the world concerning regulatory aspects of transition from preclinical studies of RPs to clinical trials, because, according to experts, this is becoming a key condition for rapid implementation of nuclear medicine achievements. The results and conclusions of the present study can be used in the development and expert review of monographs and other specifications required for RP marketing and use. The results of the analysis suggest that it is necessary to develop specific requirements and guidelines for RP testing and evaluation for their successful promotion on the EAEC market.

Key words: radiopharmaceutical; radiation safety; radionuclide; pharmacopoeia; production/preparation; nuclear pharmacy

For citation: Kodina GE, Malysheva AO. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):216–230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>

***Corresponding author:** Galina E. Kodina; gkodina@yandex.ru

Интенсивное развитие ядерной медицины в последнее десятилетие сопровождается развитием и внедрением в клиническую практику новых методов ранней диагностики, в первую очередь позитронной эмиссионной томографии, разработкой новых высокоспецифичных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП, здесь и далее приведены термины и аббревиатуры из Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд.¹). Созданы и прочно вошли в мировую клиническую практику аппаратура мультимодальной визуализации нового поколения и таргетные РФЛП, позволяющие проводить оценку функционально-морфологического состояния органов на молекулярном уровне. По оценкам многих экспертов, в ближайшие годы ожидается широкое внедрение принципиально новых методов локального облучения патологических очагов, в первую очередь новообразований, с использованием ряда препаратов для радионуклидной терапии на основе альфа- и бета-излучающих радионуклидов. Сочетанное использование этих технологий позволяет добиться ощутимых результатов в плане повышения продолжительности жизни населения, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение за счет повышения эффективности и сокращения сроков лечения. Одним из основных условий, определяющих успешное применение технологий ядерной медицины, является получение и использование в терапии радиофармацевтических лекарственных препаратов гарантированно высокого качества.

Цель работы — обсуждение специфических свойств радиофармацевтических лекарственных препаратов, обуславливающих специальные подходы к их производству (или изготовлению) и контролю качества. Результаты и выводы работы могут быть использованы при разработке и экспертизе фармакопейных статей и другой нормативной документации, сопровождающей обращение РФЛП.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Считается, что «отцом» ядерной медицины стал Г. Хевеши, который в 1913 г. впервые применил метод радиоактивной индикации (метод «меченых атомов») с использованием природных изотопов. До открытия искусственной радиоактивности были известны радиоактивные изотопы лишь наиболее тяжелых элементов, поэтому их практическое использование было незначительным. Новый этап — развитие радиофармацевтики как одного из главных средств ядерной медицины — наступил с появлени-

ем ядерных реакторов, первоначально предназначенных для получения плутония в военных целях. На реакторе в Оак-Ридже (США) с конца 1940-х гг. был налажен синтез медицинских радионуклидов, прежде всего ³²P и ¹³¹I. В январе 1941 г. С. Герц приготовил первый лечебный препарат на основе ¹³¹I для пациента Массачусетского госпиталя, страдавшего диффузным токсическим зобом. В 1951 г. американское Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) официально разрешило применение ¹³¹I у людей². Первые монографии на радиофармпрепараты были включены в XV издание Фармакопеи США (United States Pharmacopoeia, USP) в 1955 г. [1]. Однако собственно возникновение радиофармацевтики как самостоятельного специфического направления фармацевтики относятся к концу 1970-х гг. [2, 3].

В нашей стране первые фармакопейные статьи на радиофармацевтический препарат (РФП, тогда применялось наименование этой группы лекарственных средств, не содержащее слова «лекарственный», и соответствующая аббревиатура) были разработаны и опубликованы в 1968 г.³ До конца 1990-х гг. все вопросы экспертизы и рекомендаций для получения разрешений на клинические испытания (в терминологии тех лет) или клиническое применение решались на уровне специализированных комиссий по РФП Фармакопейного и Фармакологического комитетов Министерства здравоохранения СССР (эти комитеты существовали вплоть до образования в 2004 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации). В состав комиссий входили признанные авторитетные ученые в области ядерной медицины, имеющие многолетний опыт ежедневной работы с РФП, поэтому решения принимались в кратчайшие сроки. Как правило, период времени от представления документации по доклиническим испытаниям РФП до получения разрешения на клинические испытания составлял не более 1 месяца, а затем в течение не более 1 года публиковался Приказ Министерства здравоохранения о разрешении на клиническое применение (равноценно современной государственной регистрации). Длительность клинических испытаний составляла 3–6 месяцев (30–50 пациентов в 2–3 медицинских организациях). Для воспроизведенных препаратов считалось возможным по результатам доклинических испытаний рекомендовать клиническое применение.

¹ ОФС.1.11.0001.15. Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.: 2018.

² Уйба ВВ, ред. *Ядерная медицина. Справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины*. М: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2019.

³ Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина; 1968. Фармакопейные статьи:

622. Раствор натрия хромата, меченного хромом-51, для инъекций;

623. Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32, для инъекций;

624. Раствор натрия о-йодгиппурата, меченного йодом-131, для инъекций.

Описанный порядок позволил к середине 1980-х гг. разработать и внедрить в производство, то есть сделать доступными для пациентов, полный перечень РФЛП, имеющихся в распоряжении медицинских организаций развитых стран мира. Большинство технологий являлись оригинальными и были предложены по лицензиям в развивающиеся страны. Следует с сожалением отметить, что позже, в условиях регулярно меняющихся требований к документации и организации производства лекарственных средств (ЛС), быстрое внедрение в клиническую практику новых РФЛП стало в России практически невозможным. Дело в том, что не все современные требования, предъявляемые к производству и доклиническим и клиническим исследованиям ЛС, обоснованы и реально выполнимы для РФЛП. А объем их производства не может обеспечить возможность полноценного финансирования всех требуемых исследований.

ОТЛИЧИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Любой РФЛП содержит один или несколько радионуклидов в определенной химической форме и является открытым источником ионизирующего излучения (ИИИ). Поэтому определяющим требованием к обращению РФЛП на всех стадиях их жизненного цикла является соблюдение норм и правил радиационной безопасности.

В РФЛП вещество, выполняющее роль активной фармацевтической субстанции (действующего вещества), находится, как правило, в микроконцентрации (на уровне 10^{-6} – 10^{-9} моль/л) и не может быть выделено и охарактеризовано в соответствии с требованиями к фармацевтическим субстанциям для других ЛС⁴.

Назначение РФЛП (для диагностики или лечения) определяют ядерно-физические характеристики радионуклида в составе препарата. Гамма- и позитрон-излучающие радионуклиды являются основой для РФЛП, используемых в процедурах радионуклидной диагностики, планарной или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и некоторых диагностических радионуклидных исследованиях, не связанных с визуализацией. В радионуклидной терапии применяются радионуклиды, распад которых сопровождается образованием корпускулярного альфа- или электронного излучения.

Выбор того или иного показателя качества и соответствующей аналитической методики должен определяться в зависимости от времени проведения анализа (которое должно быть, так же, как и время синтеза, соизмеримо с периодом полу-

распада радионуклида), а также возможности реализации аналитического определения в условиях работы с высокорadioактивными образцами в специальном оборудовании.

Основными показателями качества РФЛП, с точки зрения эффективности его применения, являются подлинность по радионуклиду, активность (общая или удельная, объемная, молярная), радионуклидная и радиохимическая чистота.

Доза РФЛП, назначаемая пациенту, измеряется в единицах радиоактивности (мегабеккерель, МБк) и рассчитывается на определенное время введения в соответствии с периодом полураспада радионуклида и физиологическими характеристиками пациента (индекс массы, поверхность тела и др. [4]). Серия РФЛП, выпускаемая производством, может содержать различные дозировки по активности, а их общее количество составляет несколько единиц. С развитием принципов персонализированной медицины некоторые РФЛП терапевтического назначения будут дозироваться с учетом времени введения конкретному пациенту. В отличие от других лекарственных средств большинство РФЛП применяется, как правило, однократно. Повторное применение возможно через несколько недель или месяцев.

Поступление РФЛП в свободную продажу исключено. Для поставки любого радиоактивного препарата или изделия в медицинскую организацию необходимо наличие лицензии на право обращения с ИИИ и санитарно-эпидемиологического заключения о возможности применения конкретных радионуклидных источников в отделении радионуклидной диагностики или терапии. Таким образом, передозировка или неправильное применение РФЛП возможны только в результате поставки некачественного препарата или ошибки персонала медицинской организации.

Срок годности (стабильность) РФЛП зависит от периода полураспада радионуклида и стабильности показателей качества препарата в условиях радиационного воздействия излучения. Упаковка, маркировка и условия хранения РФЛП определяются требованиями радиационной безопасности с соблюдением других необходимых условий. Некоторые перечисленные особенности РФЛП будут рассмотрены ниже более подробно с точки зрения обеспечения качества при их медицинском применении.

ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОБРАЩЕНИИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Радиационная безопасность персонала, населения и окружающей среды считается обеспеченной, если соблюдаются следующие принципы:

⁴ ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

нормирование, обоснование, оптимизация и выполняются требования радиационной защиты. Эти требования установлены соответствующими законодательными актами в каждой стране, в том числе и в Российской Федерации⁵ с учетом рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите⁶ и Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ)⁷.

Принцип нормирования — непревышение допустимых пределов индивидуальных доз облучения граждан от всех источников излучения. Устанавливаются две категории облучаемых лиц: персонал (группы А и Б в зависимости от допустимых пределов доз) и все население, включая лиц из персонала вне сферы и условий их профессиональной деятельности. Для категории облучаемых лиц устанавливаются основные пределы доз (ПД) и производные от основных пределов доз, пределы годового поступления (ППП) и другие.

Принцип обоснования — запрещение всех видов деятельности по использованию источников излучения (ИИ), при реализации которых польза не превышает риска возможного вреда, причиненного дополнительным облучением. Принцип обоснования применяется на стадии проектирования радиационных объектов, новых источников излучения и при изменении условий их эксплуатации. При планировании и выполнении любой диагностической и терапевтической радиологической процедуры приоритеты выстраиваются так, чтобы получить максимальный медицинский эффект при минимально возможной лучевой нагрузке на пациента.

Принцип оптимизации предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне доз облучения персонала и пациентов. Дозы, получаемые пациентом при медицинском облучении, не нормируются, но применяются принципы обоснования назначения медицинских процедур и оптимизации защиты пациентов.

В нашей стране основные направления обеспечения радиационной безопасности в медицине изложены в положениях «Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», утвержденных Указом Президента Российской Федерации от 13 октября 2018 г. № 585.

МЕДИЦИНСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В программе доклинического исследования любого РФЛП обязательно выполняются прогностические оценки поглощенных доз излучения в определенных органах и эффективной дозы облучения человека по данным усредненных значений интегральных активностей в органах на единицу введенной активности животным. Значения интегральных активностей получают по результатам изучения фармакокинетики РФЛП методами прямой радиометрии органов и тканей и/или томографии (если возможно использование специальных ОФЭКТ-или ПЭТ-систем для животных, совмещенных с рентгеновским компьютерным томографом) с последующей математической обработкой с применением программного аппарата MIRD-формализма. Полученные результаты уточняются в период клинического исследования и обязательно вносятся в Инструкцию по медицинскому применению препарата. Для воспроизведенных РФЛП дозы облучения пациентов могут быть заимствованы из литературы. Международная комиссия по радиологической защите регулярно публикует усредненные сведения по дозам, полученные в результате исследований, проведенных в нескольких организациях разных стран по препаратам-аналогам⁸.

Подробный анализ современной структуры лучевой диагностики в Российской Федерации и зарубежных странах с определением трендов развития и внедрения технологий и методов лучевой диагностики и оценкой уровней медицинского облучения как на текущий момент, так и в перспективе, представлен в обзорной публикации [5]. В среднем коллективная доза от медицинского облучения в странах Европы на 80 % формируется за счет компьютерной томографии и около 10 % — за счет радионуклидной диагностики; средние эффективные дозы за рентгенорадиологическое исследование в Европе в 2–3 раза выше среднероссийских. Это не является каким-то достоинством нашей медицины, поскольку в России значительно ниже уровень применения лучевых технологий. В дальнейшем прогнозируется рост количества проведенных исследований методом компьютерной томографии, интервенционных и радионуклидных исследований и, как следствие, двойное повышение коллективной дозы от медицинского облучения.

⁵ Федеральный закон Российской Федерации от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения»;

Федеральный закон Российской Федерации от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009»;

Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010)».

⁶ ICRP, 2007a. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37 (2–4).

ICRP, 2015a. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: A Compendium of current information related to frequently used substances. ICRP Publication 128, Ann. ICRP 44 (2S).

⁷ IAEA, 2005a. Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40, IAEA, Vienna, Austria.

⁸ ICRP, 2015b. Occupational intakes of radionuclides. Part 1. ICRP Publication 130. Ann. ICRP 44 (2).

Таблица 1. Прогностическая оценка рисков возникновения радиационно-индуцированного рака в зависимости от возраста мужчин в результате процедур ядерной медицины (по данным [8])**Table 1.** Predictive assessment of risks of radiation-induced cancer associated with nuclear medicine procedures for male patients, depending on their age (based on data presented in [8])

Радиофармпрепарат Radiopharmaceutical	Возраст пациента, лет Patient age, years			
	5	25	50	75
¹⁸ F] фтордезоксиглюкоза [¹⁸ F] fludeoxyglucose	0,0021	0,0010	0,0008	0,0003
^{99m} Tc-фосфонат ^{99m} Tc-phosphonate	0,00059	0,00034	0,00027	0,00013
¹³¹ I [3,7 ГБк (GBq)]	Не применяется Not applicable	0,041	0,029	0,012
²²³ Ra [21,9 МБк (MBq)]		0,31	0,21	0,09

В опубликованном исследовании проведен анализ отечественных и зарубежных подходов к оценке рисков от медицинского облучения для взрослых пациентов и детей с целью недопущения необоснованного облучения [6]. Показано, что данные исследования относятся к категориям «низкого» и «умеренного» радиационного риска. По итогам сравнения отечественной и зарубежных практик радиационной защиты в медицине предложены основные направления совершенствования системы радиационной защиты пациентов и персонала. Предлагается разработать комплексную программу по оптимизации радиационной защиты при использовании ИИИ в медицинских целях.

В обзоре отмечается, что до настоящего времени не существует единого подхода в оценке радиационных рисков медицинского облучения пациентов, но этой проблеме уделяется все больше внимания [7]. Наибольший вклад в годовую эффективную дозу от всех медицинских процедур вносит компьютерная томография (КТ): средняя накопленная доза пациента составляет 19,4 мЗв. Величина пожизненного атрибутивного риска заболеть раком на протяжении всей жизни (Lifetime Attributable Risk, LAR) — 0,14 %, риски более 1 %, как правило, имеют пациенты при многократном КТ-сканировании. В гибридном ПЭТ/КТ исследовании установление точной локализации патологического очага возможно при меньшем количестве сканов за одно исследование, то есть будет получена меньшая доза по сравнению с обычной КТ. Тем не менее любое радиологическое исследование связано с получением пусть небольшой (диапазон умеренного или низкого риска), но вполне измеримой дозы облучения. Согласно международным нормам безопасности пациент должен быть проинформирован о возможных неблагоприятных последствиях радиологической процедуры и рисках, с ней связанных. Роспотребнадзор для оценки радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологиче-

ских исследований рекомендует руководствоваться Методическими рекомендациями⁹.

В специальном исследовании [8], целью которого являлась прогностическая оценка риска развития рака на протяжении всей жизни (LAR) у пациентов разного пола и возраста, проходящих радионуклидную диагностику или терапию (табл. 1), показано, что уровень рисков в диагностических радионуклидных исследованиях на 1–3 порядка ниже по сравнению с КТ.

Вместе с тем на основании этих данных очевидна важность правильного выбора назначаемой процедуры. Например, не во всех случаях стоит (особенно многократно) назначать дорогостоящее ПЭТ-исследование, когда вполне достаточно проведения сцинтиграфии с препаратом ^{99m}Tc. Еще более актуален выбор конкретного препарата для конкретного пациента в радионуклидной терапии. Отдельно хотелось бы отметить, что неправильное применение или применение некачественного препарата связано с необоснованным получением пациентом дополнительных лучевых нагрузок. Но и необоснованный отказ от необходимого метода диагностики или лечения может нанести значительный ущерб пациенту или стоить жизни. Разработка общепринятых методов оценки индивидуального риска облучения и оценки соотношения польза/вред для обоснования применения каждого РФЛП в конкретных стандартах диагностики и лечения является одной из ключевых задач на ближайшие годы.

РАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА ПЕРСОНАЛА

В организации радиационной безопасности персонала, работающего с ИИИ, в том числе и в области радиофармацевтики, обязательным является соблюдение принципа нормирования. Основные пределы доз облучения персонала, работающего с открытыми ИИИ, установлены в нашей стране в СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009».

⁹ Методические рекомендации «Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований». МР 2.6.1.0098-15. М.; 2015.

К работе с радионуклидными источниками допускаются лица не моложе 18 лет, не имеющие медицинских противопоказаний, прошедшие инструктаж и проверку знаний по обеспечению радиационной безопасности, по технологиям проводимых работ и по должностной инструкции (женщины освобождаются от работы с ИИИ на весь период беременности и грудного вскармливания ребенка). Администрация учреждения обязана планировать, организовывать и проводить мероприятия по обеспечению радиационной безопасности персонала. Доступ в помещения с ИИИ всех лиц, не участвующих в работе, запрещен.

Базовыми факторами снижения уровней внешнего и внутреннего профессионального облучения являются:

время — ограничение пребывания персонала под действием излучения обеспечивает снижение полученной дозы, то есть следует по возможности сокращать продолжительность пребывания персонала в радиационном поле радионуклидных источников;

расстояние — интенсивность воздействия излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника, поэтому необходимо увеличивать расстояние между источником и сотрудниками, по возможности использовать устройства дистанционного обращения с радиоактивными материалами и снижать активность радионуклидных источников, в радиационном поле которых находятся работающие с ними;

физическая защита — при работе с радионуклидными источниками, в том числе и с пациентами, которым введены РФЛП, необходимо использовать стационарные средства радиационной защиты, в том числе строительные конструкции, сборные стенки из свинцовых блоков, защитные сейфы, экраны, контейнеры, вытяжные шкафы, боксы.

С целью предотвращения возможной инкорпорации радионуклидов и тем самым снижения уровня внутреннего облучения персонала необходимо проводить все манипуляции с исходными радиоактивными материалами, РФЛП, наборами и радиоактивными отходами, а также осуществлять ликвидацию последствий радиационных аварий только с использованием комплекта средств индивидуальной защиты. По возможности использовать одноразовые средства индивидуальной защиты с их последующим удалением (твердые низкоактивные отходы).

РАДИОНУКЛИД — АКТИВНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ

Определения понятия «Фармацевтическая субстанция (Активная фармацевтическая субстанция, АФС)», представленные в различных источниках информации, несколько различаются, но все они подразумевают возможность выделения фармацевтической субстанции в виде вещества (или смеси веществ), имеющего определенное агрегатное состояние, цвет (или его отсутствие) и другие характеристики¹⁰. Эти характеристики должны быть представлены в отдельном нормативном документе на субстанцию и обеспечить возможность ее идентификации и количественного определения. И все эти определения не описывают правильно действующее вещество радиофармпрепарата, которое содержит радионуклид в определенной химической форме и, как правило, образуется в процессе синтеза РФЛП. Количество молекул этого вещества в составе препарата соответствует количеству атомов радионуклида (в идеальном случае 100%-ного включения одного радиоактивного атома в молекулу химического прекурсора) и изменяется во времени в соответствии с периодом полураспада радионуклида. С этой точки зрения следует отметить, что ОФС «Субстанции для фармацевтического применения» (03/2018:2034), принятая к включению в первый том Фармакопеи ЕАЭС, содержит, так же как и аналогичная статья Европейской фармакопеи¹¹, указание, что «...не распространяется на химические прекурсоры для радиофармацевтических препаратов...», которые описываются в отдельной ОФС. В третьем приложении к любым принятым вариантам Правил надлежащей производственной практики (GMP)¹² предлагается применять часть II Правил, то есть требования к производству АФС, к промежуточным продуктам, получаемым после выполнения стадий химического синтеза (если выполнено) и очистки препаратов радионуклидов, полученных в реакторах и на циклотронах. Это предложение достаточно трудно для понимания и поэтому трактуется различными экспертами произвольно. К сожалению, официальных публикаций, уточняющих это положение, до настоящего времени нет. В одной из директив Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), опубликованной в 2008 г. [9], предложено рассматривать в качестве АФС элюат радионуклидного генератора или вообще исходный препарат радионуклида, используемый при производстве РФЛП. В нерадиоактивных

¹⁰ Федеральный закон Российской Федерации от 24 марта 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», далее Федеральный закон № 61-ФЗ;

ГОСТ Р 52249-2009 GMP Правила производства и контроля качества лекарственных средств;

Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_new.aspx

¹¹ Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations. Ph. Eur. 9th ed. 07/2016:2902.

¹² Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.

Таблица 2. Препараты радионуклидов, включенные в Государственный реестр лекарственных средств и применяемые в качестве фармацевтической субстанции**Table 2.** Radionuclide products included in the State Register of Medicines and used as active pharmaceutical ingredients

Дата Date	Наименование Name	Лекарственная форма Dosage form	Дозировка Strength	Примечания Notes
18.11.2011	Индия хлорид, ^{111}In Indium chloride, ^{111}In	Раствор для приготовления радиофармацевтического препарата для внутривенного введения Solution for the preparation of a radiopharmaceutical for intravenous administration	120; 240; 500; 1000; 2000 МБк (MBq)	Зарегистрирован как ЛС, но таковым не является The product is registered as an FPP, but it is not
13.01.2014	Натрия пертехнетат, ^{99m}Tc , экстракционный Sodium pertechnetate, ^{99m}Tc , extractable	Раствор для внутривенного введения и приема внутрь Solution for intravenous infusion and for oral use	1; 1,5; 3; 5; 8; 10 ГБк (GBq)	Зарегистрирован как ЛС, применяется как РФЛП и АФС The product is registered as an FPP and is used both as an FPP and an API
27.03.2019	Лютеция хлорид, ^{177}Lu Lutetium chloride, ^{177}Lu	Субстанция-раствор API solution	370 МБк (MBq)	
07.12.2012	Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный Sodium perrenate, ^{188}Re , extractable	Раствор для получения радиофармацевтического препарата Solution for the preparation of a radiopharmaceutical	1; 2; 3; 6 ГБк (GBq)	
22.05.2015	Натрия йодид [^{131}I] И-РА-7 Sodium iodide [^{131}I] I-RA-7	Раствор для приготовления радиофармацевтического препарата Solution for the preparation of a radiopharmaceutical	11,1; 14,8; 18,5; 22,0; 25,9; 29,6; 3,7; 7,4 ГБк (GBq)	ООО «Институт изотопов», Венгрия Institute of Isotopes Co., Ltd., Hungary

наборах к радионуклидным генераторам в качестве АФС рассматривается «...часть состава, которая предназначена для переноса или связывания радионуклида или для обеспечения его связывания». В директиве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)¹³ как материнские, так и дочерние радионуклиды рассматриваются как АФС наряду с химическими предшественниками для мечения. Отмечается, что радиоактивные субстанции должны быть по возможности описаны, но не всегда выделяются во избежание проблем с радиолизом.

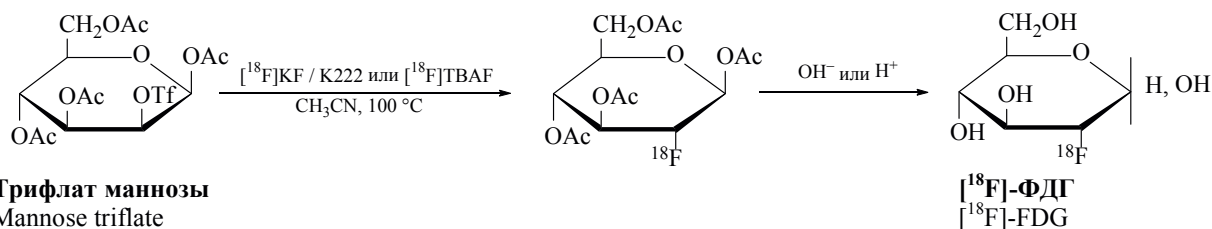
В России подобных руководящих документов не существует. Очевидно, предстоит решить, что и по каким правилам должно быть зарегистрировано в качестве химических предшественников и радиоактивных ингредиентов (субстанций, предшественников) для производства/изготовления РФЛП. До настоящего времени всего 3 радиоактивных АФС (или растворов для приготовления радиофармацевтического препарата) (табл. 2) включены в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Еще 2 препарата, «Натрия пертехнетат ^{99m}Tc , экстракционный» и «Индия хлорид, ^{111}In », включены как ЛС, хотя последний таковым не является и используется при изготовлении в медицинских организациях РФЛП «Октреотид, ^{111}In ».

Среди препаратов для ПЭТ, применяемых в настоящее время, в ГРЛС присутствует только Фтордезоксиглюкоза, ^{18}F (ФДГ, ^{18}F). [^{18}F]Фторид может применяться как исходный радионуклидный

препарат в синтезе других РФЛП, а также самостоятельно (в изотоническом растворе NaCl) в качестве остеотропного препарата для ПЭТ. Однако далеко не в каждом синтезе он может и должен быть выделен и полностью проанализирован по всем показателям до синтеза другого РФЛП.

Например, в синтезе ФДГ, ^{18}F продукт, полученный непосредственно в циклотроне в результате облучения протонами воды, обогащенной по изотопу ^{18}O , $^{18}\text{F}/[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, поступает на анионообменный картридж. Это позволяет отделить [^{18}F]фторид-ионы от неиспользованной исходной [^{18}O]H₂O и различных примесей, а ^{18}F элюируется с картриджа раствором, содержащим K₂CO₃ и межфазный катализатор (Krytofix 2.2.2 или третбутиламмоний карбонат — ТВА) в смеси ацетонитрила с водой. Элюируемый комплекс [^{18}F]KF/Krytofix (или [^{18}F]TBAF) представляет собой соль органического катиона и неорганического аниона, растворимую в ацетонитриле и превращающую ^{18}F в очень реакционноспособную форму, пригодную для получения различных фторорганических соединений (рис. 1) [10]. Нужно, не теряя времени на распад и во избежание радиолиза, выполнить следующие стадии синтеза препарата: обезвоживание фторида, фторирование трифлата маннозы, гидролиз промежуточного меченого продукта для удаления защитных ацетильных групп («снятие защиты») и очистку продукта (выделение [^{18}F]ФДГ из реакционной смеси методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах). Далее следуют корректировка pH

¹³ Guideline on radiopharmaceuticals. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007.



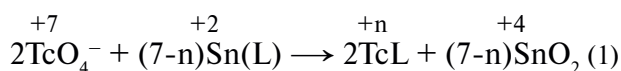
Трифлат маннозы
Mannose triflate

Рис. 1. Схема нуклеофильного синтеза $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$; OTf — трифлатная «уходящая» группа; OAc — ацетатная «защитная» группа
Fig. 1. The scheme of $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ nucleophilic synthesis; OTf — triflate leaving group; OAc — acetate protecting group

(регламентированные значения 5–7) и изотоничности и онлайн-стерилизация (мембранное асептическое фильтрование). Все эти операции реализуются в автоматическом режиме без вмешательства оператора в модуле синтеза, размещенном в защитном радиохимическом боксе. Последняя операция выполняется на входе в другой, фасовочный бокс, где в асептических условиях проводится наполнение. Последовательность технологических операций процесса отображается на мониторе компьютера¹⁴.

Таким образом, в этом процессе имеет смысл говорить о химических предшественниках — трифлате маннозы и $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ [11]. Есть ли смысл рассматривать полученный продукт (нерасфасованный раствор $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$) как АФС, вопрос дискуссионный. С точки зрения авторов, это вполне соответствует дословному переводу на английский «*bulk solution*». Этот раствор может быть расфасован непосредственно в месте производства, а может быть передан в другое помещение или организацию, где будет выполняться фасование монодоз для конкретных пациентов.

РФЛП технеция-99м получают непосредственно в медицинских организациях путем растворения нерадиоактивного лиофилизата в элюате генератора, представляющего собой изотонический раствор NaCl , содержащий натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в концентрации $\sim 10^{-7}$ – 10^{-8} моль/л. В результате происходит реакция восстановления и образования комплекса $^{99\text{m}}\text{Tc}$, которую условно изображают следующим образом [12]:



Условность этой записи объясняется тем, что не всегда ясно полученное в результате реакции окислительное состояние $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также может ли входить двух- или четырехвалентное олово в состав образующихся комплексов. Кроме того, несмотря на многолетние усилия большого количества исследователей химии технеция, не для всех комплексов, которые с той или иной долей вероятности

могут образоваться в составе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РФЛП, однозначно установлены их состав и структура. И даже там, где удалось синтезировать и исследовать аналогичные соединения ^{99}Tc (долгоживущий изотоп технеция, период полураспада $2,13 \cdot 10^5$ лет), нельзя утверждать, что они полностью идентичны тем, которые образуются в РФЛП, где реакция проводится при соотношениях «металл : лиганд», далеких от эквимольярных. Поэтому условно в качестве АФС для этой группы РФЛП рассматривают элюат генератора. Другие вещества, которые участвуют в приведенной выше реакции (восстановитель, комплексообразующий агент), входят в состав лиофилизата и могут рассматриваться как химические предшественники. Аналогичные подходы имеет смысл использовать для РФЛП, получаемых на основе других радионуклидных генераторов, или поставляемых отдельно растворов радионуклидов, например ^{111}In , ^{177}Lu или ^{90}Y .

Нерешенным, по крайней мере в нашей стране, остается вопрос — а что такое лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, например «Пентатех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ »? Это лиофилизированная смесь нерадиоактивных веществ, не являющаяся лекарственным препаратом. На сегодняшний день в ведущих фармакопеех мира отсутствуют сведения о лиофилизатах для приготовления РФЛП. В нашей стране они регистрируются и включены в ГРЛС как лекарственные средства (5 лиофилизатов включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов). По видимому, стоит подумать о специальных подходах к испытаниям и регистрации этой группы предшественников для изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проблемы обеспечения качества РФЛП в свете специфики этой группы ЛС обсуждаются в специальной литературе постоянно, и здесь упомянуты только несколько публикаций последних лет, в которых имеются ссылки на более ранние исследования и обзоры [3, 13, 14]. Отмечается, что пока нет

¹⁴ International Atomic Energy Agency. Cyclotron produced radionuclides: Guidance on facility design and production of fluorodeoxyglucose (FDG), Radioisotopes and radiopharmaceuticals Series No. 3, IAEA. Vienna; 2012.

¹⁵ Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use. IAEA-TECDOC-1782. Vienna; 2016.

абсолютного единства в подходах регуляторных систем США и ЕС. Тем не менее необходимость выработки единых подходов очевидна.

Действующим веществом в составе любого РФЛП является соединение, содержащее радионуклид и присутствующее в микроконцентрации. Поэтому необходимо доказательство подлинности по радионуклиду и определение его активности. Необходимо также установить наличие или отсутствие радионуклидных примесей, которые могут стать причиной некачественной визуализации или необоснованных дополнительных лучевых нагрузок. Это решается с помощью ядерной спектрометрии и специальных детекторов радиоактивности — докалибраторов. Причем, если речь идет о гамма-излучателях, измерения могут быть проведены непосредственно в первичной упаковке РФЛП. Для таких определений весьма полезной представляется ОФС, рекомендованная к включению в Фармакопею ЕАЭС¹⁶, являющаяся отредактированным переводом аналогичной статьи в Европейской фармакопее 8 издания. Однако обе статьи предполагают использование стандартных образцов для всех измерений, что в настоящее время в России является проблемой (не выпускаются серийно более 20 лет).

Безусловно, необходимо доказательство подлинности и, по возможности, количественное определение химического предшественника, в структуру которого нужно ввести радионуклид. Следует отметить, что, как правило, содержание этого вещества в РФЛП значительно ниже концентраций, при которых проявляется его фармакологическое действие. Здесь могут быть использованы обычные фармакопейные методы, однако с учетом необходимости использования ультрамалых объемов проб для анализа и минимального времени.

Основное, что определяет путь РФЛП в организме, а следовательно, его эффективность и безопасность (в свете исключения необоснованного облучения), это процентное содержание радионуклида в необходимой химической форме, то есть радиохимическая чистота (РХЧ). Для определения этого показателя допускается использование любого метода аналитического разделения — тонкослойной (ТСХ), бумажной, жидкостной хроматографии, в том числе высокоэффективной (ВЭЖХ), электрофореза и др. В последние годы наиболее часто используются ТСХ или ВЭЖХ. После разделения положение зон радиоактивности определяют с помощью соответствующих коллимированных счетчиков (соотношения измеренной активности определяют соотношения

концентраций радиоактивных химических форм). В некоторых случаях положение пятен и участков можно химически идентифицировать путем сравнения с соответствующими растворами такого же химического вещества (нерадиоактивного), используя соответствующий метод детектирования. Активность может быть измерена путем интегрирования с использованием сканеров или цифровых счетчиков.

Поиск адекватной системы, например в ТСХ это «неподвижная фаза/растворитель», представляет достаточно сложную задачу. Далеко не всегда удается разделить все радиохимические компоненты РФЛП. И тогда проводится определение известных радиохимических примесей (РХП) путем хроматографирования образцов РФЛП в разных системах. Например, для некоторых препаратов ^{99m}Tc отдельно находят содержание свободных ^{99m}TcO₄⁻, а в другом эксперименте — содержание гидролизованного восстановленного ^{99m}Tc (условно принятое всеми наименованием, хотя точный состав неизвестен). Сумма результатов определения этих примесей вычитается из 100 (%), а разность принимается за результат определения РХЧ. В идеальном случае значение РХЧ должно быть близко к 100 %, в частных монографиях или оригинальных публикациях можно встретить значения РХЧ ≥ 95 %, иногда даже 98 %. При метрологической аттестации методик измерений при определении РХЧ установлено, что результаты такого уровня не всегда являются статистически достоверными [15, 16], поэтому более правильным представляется указание в нормативной документации предела по РХЧ не ниже 90 %, что часто встречается в зарубежных фармакопеях.

Еще более сложной задачей является процедура валидации методики определения радиохимической чистоты РФЛП. ОФС¹⁷, регламентирующая процесс валидации, так же как и Руководство¹⁸, принятое на уровне ЕАЭС, не могут быть в полном объеме применены к валидации методики определения РХЧ радиофармпрепаратов, хотя и не содержат соответствующих указаний. Показатели РХЧ (или РХП) устанавливают относительное содержание нужного радиоактивного компонента (или примесей), определенное соотношение которых в принципе невозможно создать искусственно или изменить. Тем более не существует линейной зависимости содержания примесей от объемной активности изготовленного РФЛП. Поэтому выполнение тестов «Предел количественного определения», «Аналитическая область методики», «Правильность» и «Линейность» необходимо адаптировать и скорректировать.

¹⁶ 2.2.66. Обнаружение и измерение радиоактивности. <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txreg/deptexreg/LS1/Documents/2.2.66%20%D0%9E%D0%B1%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BE%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8.pdf>

¹⁷ ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

¹⁸ Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств. Утверждено Решением Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 113.

В оригинальной литературе можно найти отдельные публикации [17–19], в которых не обсуждается, почему приведены результаты лишь по отдельным тестам. Подробное исследование выполнено в ЮАР в рамках магистерской работы по поиску методик анализа, наиболее приемлемых по стоимости и простоте выполнения в государственной больнице¹⁹. Показано, что выполнение стандартных подходов к валидации не может быть реализовано в полном объеме. Некоторые примеси не могут быть выделены индивидуально, есть трудности в выполнении тестов «Точность», «Специфичность» и «Линейность». Проблема активно обсуждается в последние годы [20, 21]. Результаты, полученные в этом направлении авторами настоящей работы, и некоторые практические предложения являются предметом отдельной публикации, которая готовится к печати.

В марте 2019 г. в ECA Academy (Вена) была проведена конференция по вопросам качества и безопасности радиофармацевтических препаратов, где подробно обсуждались вопросы валидации методов контроля РФЛП. Участникам было представлено выпущенное в 2018 г. Европейским Директоратом по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) «Руководство по разработке монографий на радиофармацевтические препараты»²⁰.

В отношении показателя «Описание» в этом Руководстве приведена следующая формулировка: «Утверждения в разделе «Описание» не должны трактоваться в строгом смысле и не являются аналитическими требованиями. Описание внешнего вида препарата дается для информации». Дело в том, что провести строгое определение прозрачности (степени мутности) или степени окраски растворов РФЛП методами, описанными в соответствующих ОФС, не представляется возможным. Рассмотреть что-либо в единичной фасовке (1–2 мл) трудно, а выполнять эти тесты с большими объемами нерасфасованного препарата не всегда возможно, так как объем всей серии может быть меньше количества, требуемого для определения. Главное, что это опасно, поскольку связано с превышением предельно допустимых доз облучения хрусталика глаза персонала [22]. По этой причине использование любых методов контроля качества РФЛП, связанных с визуальными определениями, необходимо минимизировать или по возможности исключить. Возможность и необходимость подобных определений должна устанавливаться на основе анализа рисков

с учетом доступности специального оборудования для реализации дистанционного контроля непосредственно в горячей камере или боксе.

Важным представляется описание концепции «Максимальной рекомендуемой дозы в миллилитрах», так как для РФЛП регулярно, в соответствии с периодом полураспада радионуклида, приходится менять объем вводимой пациенту дозы, чтобы выполнялось требование вводимой дозы по активности (в МБк). Поэтому не всегда понятно обоснование предельных концентраций примесей и бактериальных эндотоксинов. Вместе с тем стандартного протокола для такого определения еще не существует.

Дискуссии по поводу маркировки РФЛП с использованием идентификационных знаков в России временно остановлены²¹. Однако актуальность создания системы прослеживания движения РФЛП отмечается в мировом сообществе [23–25]. По мнению авторов, такая система необходима для точной доставки назначенных доз РФЛП конкретным пациентам. Это особенно актуально в радионуклидной терапии. Но эта система не может и не должна быть общей с лекарственными препаратами, реализуемыми через аптечную сеть.

Примерно половина текста цитируемого Руководства²² посвящена валидации аналитических методик. Обобщенные сведения по методикам, применяемым только для РФЛП, представлены в таблице 3, «адаптированной к определенному классу радиофармпрепаратов».

Следует отметить, что в 2006 г. в России был издан сборник²², включающий «...требования к построению, изложению и оформлению проектов фармакопейных статей на радиофармацевтические препараты», а также «...на радиофармацевтические препараты, приготавливаемые на месте применения и лиофилизаты для их приготовления». Материалы были подготовлены сотрудниками ГНЦ «Институт биофизики» (в настоящее время ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). Очевидно, что сейчас самое время вновь выполнить разработку подобных рекомендаций в свете возможного обращения РФЛП на территории ЕАЭС и с учетом современного мирового опыта, обобщенного в издании EDQM.

ПРОИЗВОДСТВО/ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Производство РФЛП всегда было маломасштабным и мелкосерийным, по крайней мере в нашей стране. Тем не менее это лицензируемый вид деятельности, и все отечественные производители

¹⁹ Mambilima N. Validation of radiochemical purity analysis methods used in two tertiary public hospitals in South Africa. Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Nuclear Medicine in the Faculty of Medicine and Health Sciences at Stellenbosch University, Stellenbosch University; South Africa, 2016. <https://pdfs.semanticscholar.org/374b/8b40aa5df65b1bf6f443e4c23ed273a4ea8d.pdf>

²⁰ Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia; 2018.

²¹ Федеральный закон Российской Федерации от 28 ноября 2018 г. № 449-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения».

²² Сборник методических рекомендаций по стандартизации лекарственных средств. М.: Пеликан; 2006.

Таблица 3. Аналитические методики, применяемые в контроле качества радиофармацевтических препаратов, подлежащие валидации (составлено по сборнику методических рекомендаций²²)**Table 3.** Analytical procedures that are used in the quality control of radiopharmaceuticals and that require validation (based on information provided in²²)

Характеристика Parameters	Тип аналитической методики Analytical procedure						
	Подлинность по радионуклиду, приibl. $T_{1/2}$ Radionuclide identification (approx. $T_{1/2}$)	Подлинность по радионуклиду (спектрометрия) Radionuclide identification (spectrometry)	Радионуклидная чистота (предел) Radionuclidic purity (limit test)	Радионуклидная чистота (спектрометрия) Radionuclidic purity (spectrometry)	Радиохимическая подлинность (ЖХ/ТСХ/БХ) Radiochemical identity (LC/TLC/PC)	Радиохимическая чистота* (ЖХ/ТСХ/БХ), % Radiochemical purity* (LC/TLC/PC)	Радиоактивность (количественное определение) Radioactivity (assay)
Точность Accuracy	–	–	–	+	–	+	+
Прецизионность Precision							
Повторяемость Repeatability	+	–	–	(+)	–	(+)	+
Внутрилабораторная прецизионность Intermediate Precision	–	–	–	(+)	–	(+)	–
Специфичность Specificity	+	+	+	+	+	+	+
Предел обнаружения Detection Limit	–	–	+	–	–	–	–
Предел количественного определения Quantification Limit	–	–	–	+	–	+	–
Линейность Linearity	+	–	–	+	–	+	+
Диапазон применения Range	+	–	–	+	–	+	+

* Измерения радиоэнантиомерной чистоты должны быть проведены аналогичным образом. / * Radioenantiomeric purity measurements should be validated in a similar way.

Примечание. (+) – не всегда возможно (например, короткий период полураспада); ЖХ – жидкостная хроматография; ТСХ – тонко-слойная хроматография; БХ – бумажная хроматография.

Note. (+) – not always feasible (e.g. because of a short half-life); LC – liquid chromatography; TLC – thin-layer chromatography; PC – paper chromatography.

радиофармацевтической продукции имеют лицензии Минпромторга России и действующие регистрационные удостоверения на выпускаемую продукцию. Необходимо отметить, что за последние 10 лет не начат выпуск ни одного нового РФЛП, поскольку предприятиям не под силу самостоятельное финансирование новых разработок параллельно с реконструкцией и переоборудованием производства в соответствии с современными требованиями²³. Позитивную роль в развитии производства РФЛП сыграла реализация Федеральной целевой программы «ФАРМА-2020» (далее ФЦП «ФАРМА-2020»), в рамках которой были профинансированы доклинические исследования более двадцати РФЛП для всех направлений современной ядерной медицины — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (^{99m}Tc, ¹¹¹In), позитронной эмиссионной томографии (¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr)

и радионуклидной терапии (¹⁵³Sm, ¹⁸⁸Re, ⁹⁰Y). Реализация этих разработок позволит внести конкретный вклад в лечебно-диагностическую программу повышения продолжительности жизни населения, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение за счет повышения эффективности ранней диагностики и сокращения сроков стационарного и амбулаторного лечения. Однако остаются неясными сроки реализации этого проекта. Дело в том, что схема финансирования клинических исследований, предусмотренная ФЦП «ФАРМА-2020», абсолютно неприемлема для бюджетных организаций — заявитель должен сначала полностью самостоятельно оплатить все расходы, а в дальнейшем возможно получение субсидии для погашения затрат в размере 50 %. Частные компании не рискуют брать на себя расходы по новым препаратам, клиническая эффективность

²³ Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

которых не доказана. Если в ближайшее время клинические исследования не будут начаты, может возникнуть еще одна проблема, когда регуляторные органы будут принимать на экспертизу отчеты по доклиническим исследованиям только от организаций, имеющих лицензии в соответствии с требованиями GLP²⁴. В настоящее время такие организации (одновременно имеющие лицензии на право работ с ИИИ) в нашей стране отсутствуют. То есть не исключено, что через некоторое время выяснится, что доклинические исследования необходимо повторить в лицензированной организации.

Необходимо отметить, что при выполнении работ по доклиническим исследованиям РФЛП в ряде случаев приходилось выполнять целый ряд дорогостоящих, ненужных и опасных (с точки зрения облучения персонала) исследований так, как это рекомендовано в Руководстве²⁵, которое никаких упоминаний о радиофармпрепаратах не содержит и их специфику не учитывает. Аналогичная ситуация существует и в отношении клинических исследований РФЛП, подходы к которым связаны с необоснованными затратами времени и финансов и лишними лучевыми нагрузками как для пациентов, так и для персонала. Таким образом, необходима срочная разработка специальных руководств для РФЛП. Такая работа сейчас проводится и в ЕС, где в июне 2019 г. завершено обсуждение актуализированного проекта ЕМА²⁶ по доклиническим исследованиям радиофармпрепаратов.

Термин «изготовление» радиофармацевтических лекарственных препаратов начали применять с вступлением в силу Федерального закона № 61-ФЗ, в котором впервые было приведено положение о возможности применения незарегистрированных РФЛП в медицинских организациях, их изготавливающих. Это было вполне прогрессивным решением, принятие которого обусловило возможность развития ядерной медицины, в первую очередь ПЭТ, в нашей стране, где за годы перестройки сложилось значительное отставание от ведущих стран мира. Возникла некоторая аналогия ситуации, существующей в США или ЕС. Например, в соответствии со статьей 7 Директивы 2001/83 ЕС²⁷: «Торговая лицензия не требуется для радиофармацевтического лекарственного средства, приготовленного во время применения лицом или учреждением, уполномоченным, в соответствии с национальным законодательством, применять такие лекарственные средства в лицензированной

ных учреждениях здравоохранения исключительно из лицензированных генераторов радионуклидов, наборов или прекурсоров радионуклидов в соответствии с инструкциями производителя». Однако соответствующий подзаконный акт²⁸ был принят только через 5 лет после вступления в силу Федерального закона № 61-ФЗ. До настоящего времени не совсем понятно, чему должен соответствовать процесс приготовления (или изготовления) и контроля качества РФЛП, если он реализуется в организации, не имеющей лицензии на производство ЛС, и есть ли необходимость отражать изготовление РФЛП в лицензии на фармацевтическую деятельность. Вновь проектируемые и строящиеся ПЭТ-центры (полноценные, имеющие циклотрон, радиохимическую лабораторию и участок контроля качества) в целом организуют работу в соответствии с требованиями «Надлежащей производственной практики». В любом вновь построенном центре достаточно быстро осваивается метод получения и контроля качества [¹⁸F]ФДГ, но уже не все стремятся зарегистрировать этот препарат. Интересная ситуация — ни в Федеральном законе № 61-ФЗ, ни в Приказе²⁹, ни в каком-либо другом документе нет никаких указаний, в каком объеме и нужно ли вообще проводить доклинические и/или клинические исследования радиофармпрепарата, который не будет зарегистрирован. Фактически на сегодня многократно проведены доклинические исследования ФДГ, хотя, по мнению авторов, было бы вполне достаточно сведений о результатах контроля качества продукции каждого нового производителя. Следует определить, каким минимальным объемом сведений или собственных результатов должна обладать организация, изготавливающая новый или воспроизведенный РФЛП для введения пациентам. Не решены также проблемы необходимости регистрации или отсутствия таковой исходных реагентов, используемых при изготовлении РФЛП. Определенная работа в этом направлении ведется, но четкого понимания того, что и как должно регистрироваться, нет.

Более понятна ситуация с изготовлением РФЛП на основе генератора ^{99m}Tc. Это направление существует давно, большинство разработок было выполнено еще в СССР, поэтому изготовление проводится с использованием зарегистрированных генераторов (причем дважды — генератор как медицинское изделие, а элюат как лекарственное средство) и наборов реагентов (лиофилизатов). Однако во всем мире обязательно проводится контроль качества РФЛП,

²⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

²⁵ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012.

²⁶ Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft EMA/CHMP/SWP/686140/2018.

²⁷ Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека с изменениями». <http://mcg.com.ua/uploads/29092014/46cca89021f682431e7826f9d54e23aa.pdf>

²⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2015 г. № 211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

²⁹ Там же.

изготовленного непосредственно на месте применения. В развитых странах более 20 лет существует практика поставки готовых инъекций (Unit Dose Service) из специализированных «ядерных» аптек (Nuclear Pharmacy), представляющих собой производственные участки по изготовлению радиофармацевтической продукции. Именно поэтому в фармакопиях США и Европы приводятся монографии на готовые инъекции радиофармпрепаратов. В 2007 г. Комитет по радиофармации EANM подготовил и опубликовал на сайте EANM документ³⁰ «Руководящие принципы современной надлежащей радиофармацевтической практики (CGRPP) приготовления радиофармацевтических препаратов». Документ включал две части: «Руководство по современной надлежащей практике приготовления радиофармпрепаратов (сGRPP) на основе наборов к генераторам» (часть А) и «Рекомендации по современной надлежащей практике приготовления радиофармпрепаратов (сGRPP) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и других локально получаемых радиофармацевтических препаратов» (часть В). В 2010 г. часть В была существенно дополнена с учетом публикации FDA³¹ и опубликована в журнале EANM отдельной статьей [26]. Позже, в 2014 г., появилось «Руководство по надлежащей практике изготовления радиофармпрепаратов с использованием модулей синтеза» [27], а в 2017 г. — «Руководство по валидации и квалификации процессов и операций, связанных с радиофармацевтическими препаратами» [28].

Эти руководства подготовлены ведущими специалистами государств ЕС, имеющими многолетний опыт в создании технологий и методов контроля РФЛП. Никаких аналогичных документов в России и/или ЕАЭС нет, и очевидно, что их необходимо срочно разрабатывать, но с учетом возможностей, имеющихся в наших организациях.

У авторов имеется некоторый опыт обучения персонала российских лабораторий и отделений радионуклидной диагностики методам контроля радиохимической чистоты изготавливаемых РФЛП, содержащих ^{99m}Tc. Практика показывает, что как персонал медицинских организаций, занятый изготовлением препаратов (обычно медицинские сестры), так и администрация большинства этих организаций не воспринимают с энтузиазмом необходимость проведения мероприятий по обеспечению качества применяемых РФЛП. При этом есть достаточно оснований утверждать, что технические ошибки персонала при изготовлении РФЛП имеют место, но это предмет отдельной публикации. Интересно, что в научной периодике по ядерной медицине регулярно появляются статистические исследования по оценке качества (фактически это можно

отнести к фармаконадзору) изготавливаемых РФЛП [29, 30], где авторы приходят к выводу, что контроль необходим, так же, как и специализированная подготовка персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реализации исключительных возможностей методов ядерной медицины необходимы высокие технологии не только на этапе их клинического применения, но и на предшествующем этапе — начиная с производства радионуклидов в медицинских циклотронах, реакторах или радионуклидных генераторах, введения радиоактивной метки в выбранное положение молекулы радиотрейсера и заканчивая получением стерильной инъекционной формы РФЛП. Эти задачи решает радиофармацевтика, уровень развития которой играет определяющую роль в эффективности использования методов ядерной медицины. В последние годы это направление активно развивается в нашей стране. В настоящей работе авторы попытались только обозначить основные проблемы, специфические для РФЛП, и направления их решения.

Особенно актуальны перечисленные проблемы в свете развития в ближайшие годы тераностической ядерной медицины и появления группы новых РФЛП для радионуклидной терапии. В этом направлении тем более важны правильные дозиметрические оценки размера рекомендуемой дозы для введения конкретному пациенту в точно установленное время. Актуальным становится разработка новых подходов к регуляторным вопросам перехода от доклинических исследований радиофармпрепаратов к клиническим, поскольку, по мнению экспертов, отсутствие адекватных норм по проведению таких исследований становится преградой для быстрого внедрения достижений ядерной медицины. Проект «Radiopharmaceutical regulations» реализуется в рамках EANM группой ведущих экспертов под руководством С. Decristoforo [31]. Очевидно, что и в России настало время пересмотреть или выработать вновь специальные подходы к регуляторным проблемам обращения РФЛП, гармонизированным с международными — их разработки, исследований, испытаний, стандартов применения и других аспектов.

Благодарности. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

³⁰ Guidelines on current good radiopharmacy practice (сGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals; version 2. March 2007. EANM Radiopharmacy Committee. https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrrp.pdf

³¹ Food and Drug Administration. Guidance: PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2009. <https://www.fda.gov/media/71013/download>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shaw SM, Ice RD. Nuclear pharmacy. Part I: Emergence of the speciality of nuclear pharmacy. *J Nucl Med Technol.* 2000;28(1):8–11. PMID: 10763775
2. Dar MA, Masoodi MH, Farooq S. Medical uses of radiopharmaceuticals. *Pharmatutor.* 2015;3(8):24–9.
3. Huang YY. An overview of PET radiopharmaceuticals in clinical use: regulatory, quality and pharmacopeia monographs of the United States and Europe. In: Shahzad A, ed. *Nuclear Medicine Physics.* IntechOpen; 2019. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79227>
4. Blum KS, Büsch N, Beyer T, Rausch I, Freudenberg LS. In patients we trust: reliability of self-reported weight and height in nuclear medicine patients. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(2):133–6. <https://doi.org/10.2967/jnm.118.216317>
5. Онищенко ГГ, Попова АЮ, Романович ИК, Водоватов АВ, Башкетова НС, Историк ОА и др. Современные принципы обеспечения радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения в медицине. Часть 1. Тенденции развития, структура лучевой диагностики и дозы медицинского облучения. *Радиационная гигиена.* 2019;12(1):6–24. [Onishchenko GG, Popova AYU, Romanovich IK, Vodovатов AV, Bashketova NS, Istoric OA, et al. Modern principles of the radiation protection from sources of ionizing radiation in medicine. Part 1: Trends, structure of radiation diagnostics and doses from medical exposure. *Radiatsionnaya gigiena = Radiation Hygiene.* 2019;12(1):6–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-1-6-24>
6. Онищенко ГГ, Попова АЮ, Романович ИК, Водоватов АВ, Башкетова НС, Историк ОА и др. Современные принципы обеспечения радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения в медицине. Часть 2. Радиационные риски и совершенствование системы радиационной защиты. *Радиационная гигиена.* 2019;12(2):6–24. [Onishchenko GG, Popova AYU, Romanovich IK, Vodovатов AV, Bashketova NS, Istoric OA, et al. Modern principles of the radiation protection from sources of ionizing radiation in medicine. Part 2: Radiation risks and development of the system of radiation protection. *Radiatsionnaya gigiena = Radiation Hygiene.* 2019;12(2):6–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-2-6-24>
7. Кашчев ВВ, Прыхин ЕА. Медицинское диагностическое облучение: проблема радиационной безопасности. Обзор. *Радиация и риск.* 2018;27(4):49–64. [Kashcheev VV, Pryakhin EA. Medical diagnostic imaging: radiation safety issues. Review. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2018;27(4):49–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-4-49-64>
8. Andersson M, Eckerman K, Mattsson S. Lifetime attributable risk as an alternative to effective dose to describe the risk of cancer for patients in diagnostic and therapeutic nuclear medicine. *Phys Med Biol.* 2017;62(2):9177–88. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa959c>
9. Verbruggen A, Coenen HH, Deverre JR, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori PA, Halldin C. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(11):2144–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0853-7>
10. Krasikova R. PET Radiochemistry automation: state of the art and future trends in ^{18}F -nucleophilic fluorination. *Current Organic Chemistry.* 2013;17(19):2097–107. <https://doi.org/10.2174/13852728113179990102>
11. Студенцов ЕП, Непорожнева ОВ, Головина АА, Новикова НИ, Орловская ВВ, Красикова РН. Методы получения и физико-химические свойства производных углеводов, используемых в синтезе и контроле качества радиофармпрепарата 2-[^{18}F]-2-дезоксид-Д-глюкоза. *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).* 2015;32(58):69–79. [Studentsov EP, Neporoghnova OV, Golovina AA, Novikova NI, Orlovskaja VV, Krasikova RN. Methods of preparation and physicochemical properties of carbohydrate derivatives used in synthesis and quality control of radiopharmaceutical 2-[^{18}F]-2-deoxy-D-glucose. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta (tekhnicheskogo universiteta) = Bulletin of the Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University).* 2015;32(58):69–79 (In Russ.)]
12. Кодина ГЕ, Красикова РН. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: МЭИ; 2014. [Kodina GE, Krasikova RN. *Methods for obtaining of radiopharmaceuticals and radionuclide generators for nuclear medicine.* Moscow: MEI; 2014 (In Russ.)]
13. Sharma S, Baldi A, Sharma R. Radiopharmaceuticals regulations on bioavailability and bioequivalence: present status and future requirements. *Mod Appl Bioequiv Availab.* 2017;1(4):555567. <https://doi.org/10.19080/MABB.2017.01.555567>
14. Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, Singhal N, Saliba S, Ruddock P, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals — is this possible? *J Nucl Med.* 2019;60(2):158–66. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.209460>
15. Антропов СЮ, Божко НС, Коростин СВ. Обеспечение достоверности измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов методом сканирования тонкослойных хроматограмм. *Измерительная техника.* 2013;(10):60–5 [Antropov SYu, Bozhko NS, Korostin SV. Ensuring the accuracy on measurements of radiochemical purity of radiopharmaceuticals by scanning thin-layer chromatograms. *Izmeritel'naya tekhnika = Measurement Techniques.* 2013(10):60–5 (In Russ.)]
16. Божко НС, Антропов СЮ, Коростин СВ, Кодина ГЕ, Малышева АО. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов с использованием сканера хроматограмм. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2014;59(4):58–66 [Bozhko NS, Antropov SYu, Korostin SV, Kodina GE, Malysheva AO. Accuracy of measurements of radiochemical purity of radiopharmaceuticals with chromatogram scanner. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(4):58–66 (In Russ.)]
17. Calmanovici GP, Salgueiro MJ, Leonardi NM, Goldman CG, Nicolini JO, Boccio JR, et al. Quality control validation for exogenous natural surfactant labeled with ^{99m}Tc . *J Nucl Med Technol.* 2005;33(4):234–7. PMID: 16322125
18. Seetharaman S, Ballinger JR, Sosabowski MH. Simplified method for determining the radiochemical purity of ^{99m}Tc -MAG3. *J Nucl Med Technol.* 2006;34(3):179–83. PMID: 16951288
19. Leonardi NM, Casale GA, Nicolini J, Zubata PD, Salgueiro MJ, Zubillaga MB. Validation of a paper chromatographic methodology as an alternative for determination of the radiochemical purity of Na^{18}F . *J Nucl Med Technol.* 2012;40(4):271–4. <https://doi.org/10.2967/jnm.112.107664>
20. Straub M, Leresche M, Pilloud C, Devynck F, Stritt N, Hesselmann R. A new two-strip TLC method for the quality control of technetium-99m mercaptoacetyl triglycine (^{99m}Tc -MAG3). *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry.* 2018;3(5):1–16. <https://doi.org/10.1186/s41181-018-0040-5>
21. Santos R, Videira HS, Okamoto MRY, Guimarães MICC, Fonda US, Itikawa E, et al. Validation of the analytical method of chemical purity of ^{18}F radiopharmaceutical fludeoxyglucose (FDG) via thin layer chromatography. *Int J Develop Res.* 2019;9(4):27005–10.
22. Wrzesien M. ^{18}F -FDG production procedures as a source of eye lens exposure to radiation. *J Radiol Prot.* 2018;38(1):382–93. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aaa287>
23. Hakala JL, Hung JC, Mosman EA. Minimizing human error in radiopharmaceutical preparation and administration via a bar code-enhanced nuclear pharmacy management system. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(3):183–6. <https://doi.org/10.2967/jnm.111.097105>
24. Strykowski J, Hadsall R, Sawchyn B, VanSickle S, Niznick D. Bar-code-assisted medication administration: a method for predicting repackaging resource needs. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(2):154–62. <https://doi.org/10.2146/ajhp120200>
25. Samaranyake NR, Cheung ST, Cheng K, Lai K, Chui WC, Cheung BM. Implementing a bar-code assisted medication administration system: effects on the dispensing process and user perceptions. *Int J Med Inform.* 2014;83(6):450–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmedinf.2014.03.001>

26. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):1049–62. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1407-3>
27. Aerts J, Ballinger JR, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2014;57(10):615–20. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3227>
28. Todde S, Peitl PK, Elsinga P, Kozirowski J, Ferrari V, Ocak EM, et al. Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017;2:8. <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0025-9>
29. Ballinger JR, Blower PJ. Radiochemical purity testing of ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals: how much is enough? *Nucl Med Commun*. 2011;32(9):761–3. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283488ce8>
30. Maioli C, Lucignani G, Strinchini A, Tagliabue L, Del Sole A. Quality control on radiochemical purity in Technetium- 99m radiopharmaceuticals labelling: three years of experience on 2280 procedures. *Acta Biomed*. 2017;88(1):49–56. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.5285>
31. Kolenc PP, Rangger C, Garnuszek P, Mikolajczak R, Hubalewska-Dydejczyk A, Maina T, et al. Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019;62(10):673–83. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3712>

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>

Малышева Анна Олеговна. *Anna O. Malysheva*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>

Статья поступила 21.08.2019

После доработки 16.09.2019

Принята к печати 19.11.2019

Article was received 21 August 2019

Revised 16 September 2019

Accepted for publication 19 November 2019