



В.В. Косенко<sup>1</sup>   
А.А. Трапкова<sup>1</sup>    
С.Н. Калмыков<sup>2</sup> 

## Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Трапкова Алла Аркадьевна; [trapkova@expmed.ru](mailto:trapkova@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Бурное развитие радиоизотопных методов диагностической и терапевтической медицины привело к необходимости совершенствования соответствующего законодательного регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов. В обзоре рассматриваются вопросы классификации радиофармацевтических препаратов в зависимости от технологии их получения, свойств радионуклида и применения в медицине; действующие в настоящее время законодательные и нормативные требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам, а также пути развития регулирования обращения данного вида лекарственных препаратов в рамках национального законодательства и законодательства Евразийской экономической комиссии.

**Ключевые слова:** радиофармацевтические препараты; предшественники радиофармацевтических препаратов; фармацевтические субстанции; радионуклиды; тераностические препараты; производство; изготовление в медицинских организациях; фармацевтическая деятельность и реализация; фармакопея

**Для цитирования:** Косенко В.В., Трапкова А.А., Калмыков С.Н. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):379–388. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>

V.V. Kosenko<sup>1</sup>   
A.A. Trapkova<sup>1</sup>    
S.N. Kalmykov<sup>2</sup> 

## Regulation of Radiopharmaceutical Products

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

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University,  
1/3 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

✉ Alla A. Trapkova; [trapkova@expmed.ru](mailto:trapkova@expmed.ru)

### ABSTRACT

The fast development of diagnostic and therapeutic radionuclide technologies requires enhanced legislative regulation of radiopharmaceuticals. The article addresses the challenge of classifying radiopharmaceuticals depending on the manufacturing technology, radionuclide properties, and clinical use. The review covers the current legislative and regulatory requirements for radiopharmaceutical medicinal products. It also describes the trends in radiopharmaceutical regulation development in Russia and the Eurasian Economic Union, taking into account the corresponding legislative frameworks.

**Key words:** radiopharmaceuticals; radiopharmaceutical precursors; active pharmaceutical ingredients; radionuclides; theranostic products; manufacturing; hospital compounding; pharmaceutical practice and distribution; pharmacopoeia

**For citation:** Kosenko V.V., Trapkova A.A., Kalmykov S.N. Regulation of radiopharmaceutical products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(4):379–388. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>

## Введение

Бурное развитие радионуклидных методов диагностической и терапевтической медицины привело к необходимости совершенствования законодательного регулирования обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов. Согласно определению Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее Федеральный закон № 61-ФЗ) радиофармацевтические лекарственные средства – лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов). Законодательные тре-

бования к процедурам ввода радиофармацевтических лекарственных препаратов в обращение находятся в прямой зависимости от свойств радионуклида, используемого в данном радиофармацевтическом препарате, методов получения радионуклида, технологии производства радиофармацевтического препарата, его применения и логистических возможностей.

Цель работы – обзор данных о классификации, методах получения и регуляторном статусе радиофармацевтических лекарственных препаратов.

## Классификация радионуклидов и радиофармацевтических лекарственных препаратов

При проведении диагностики используются лекарственные препараты, в состав которых входят короткоживущие радионуклиды. Содержащийся в препарате радионуклид, испускающий  $\gamma$ -излучение с энергией 70–250 кэВ (метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ); single-photon emission computed tomography, SPECT) или аннигиляционные  $\gamma$ -кванты (метод позитронно-эмиссионной терапии (ПЭТ); positron emission tomography (PET)), позволяет визуализировать распределение препарата в организме. К диагностическим относятся радионуклиды, распадающиеся путем изомерного перехода ( $^{99m}\text{Tc}$ ), К-захвата ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  и др.) или испускания позитрона ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{124}\text{I}$  и др.). Большинство из них (кроме  $^{99m}\text{Tc}$ ) являются нейтронно-дефицитными и могут быть получены на ускорителях заряженных частиц (табл. 1).

Использование радионуклидов в терапии основано на поражающем действии корпускулярного излучения ( $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц, Оже- и конверсионных электронов) (рис. 1). Значительная часть терапевтических радионуклидов представляют собой  $\beta$ -излучатели ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) или  $\alpha$ -излучатели ( $^{223}\text{Ra}$ ), и те, и другие содержат в ядре избыток нейтронов и могут быть получены в атомном реакторе (табл. 1).

Некоторые медицинские радионуклиды могут применяться как для диагностики, так и для терапии, и составлять тераностические

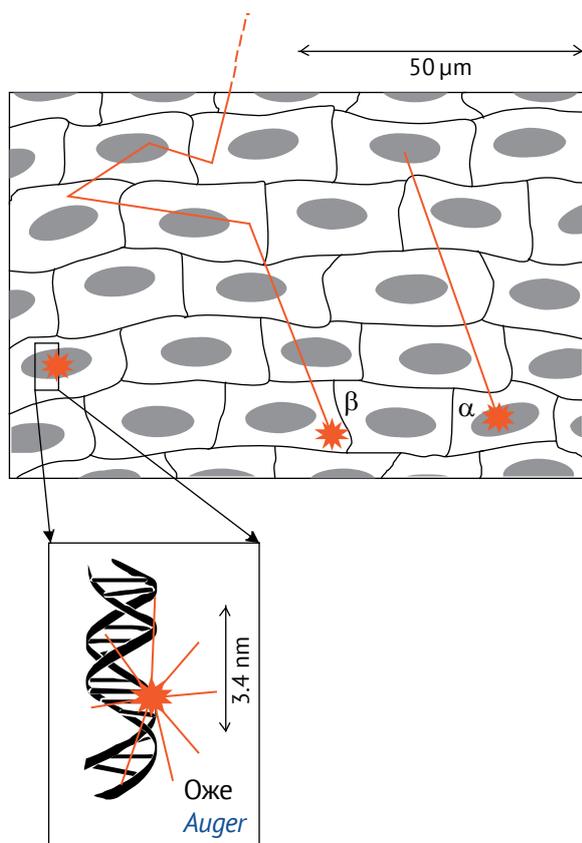


Рис. 1. Пробеги разных видов излучения в сравнении с размерами клеток [1]

Fig. 1. Path lengths of different radiation types in comparison with cell sizes [1]

Таблица 1. Наиболее распространенные медицинские радионуклиды

Table 1. The most commonly used medical radionuclides

Применение <i>Application</i>	Радионуклиды <i>Radionuclides</i>
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография <i>Single-photon emission computed tomography</i>	$^{99m}\text{Tc}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{201}\text{Tl}$
Позитронно-эмиссионная терапия <i>Positron emission tomography</i>	$^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{68}\text{Ga}$ , $^{82}\text{Rb}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{89}\text{Zr}$
Терапия <i>Therapeutic</i>	$^{131}\text{I}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{177}\text{Lu}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{188}\text{Re}$ , $^{223}\text{Ra}$

пары. Перечень радионуклидов, приведенный ниже, включает перспективные радионуклиды, для получения которых необходимо разработать как технологию наработки, так и технологию выделения и очистки их из мишеней:

- «нестандартные» ПЭТ-радионуклиды ( $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$  и др.);
- ПЭТ- и ОФЭКТ-радионуклиды, парные к терапевтическим нуклидам ( $^{86}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$ ),  $^{64}\text{Cu}$  ( $^{67}\text{Cu}$ ),  $^{124}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ ),  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{188}\text{Re}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ) и др.);
- радионуклиды для тераностики (например,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{117m}\text{Sn}$ ,  $^{125}\text{I}$  и др.);
- терапевтические бета-излучатели (например,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ,  $^{186}\text{Re}$  и др.);
- терапевтические альфа-излучатели ( $^{211}\text{At}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  и др.);
- терапевтические Оже-эмиттеры ( $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{195m}\text{Pt}$ ,  $^{111}\text{In}$  и др.) и эмиттеры конверсионных электронов ( $^{117m}\text{Sn}$ ).

Возможность применения того или иного радионуклида в медицине определяется не только его ядерно-физическими характеристиками (период полураспада, тип и энергия излучения), но и химическими свойствами (возможность получения устойчивых биомолекул, содержащих радионуклид). Как показывает практика, зачастую определяющим для выбора целевого радионуклида является возможность его производства, а также сложности, связанные с логистикой. Оптимальным выбором на сегодня являются генераторные радионуклиды. Применение многих радионуклидов с подходящими ядерными характеристиками и химическими свойствами (например,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ) сдерживается именно отсутствием возможности их производства в необходимом количестве.

Создание радиофармпрепаратов новых поколений, ориентированных на адресную доставку

в опухолевые клетки, и переход к персонализированной медицине будут неизбежно менять и требования к медицинскому радионуклиду, а значит, круг применяемых радионуклидов будет неизбежно расширяться.

### Получение радионуклидов на ускорителях

По данным МАГАТЭ, в 2021 г. в мире эксплуатировалось более 1300 циклотронных установок. Большинство из них недоиспользуется – так, многие циклотроны работают на нужды производства радионуклидов всего 15–20 ч в неделю<sup>1</sup>. Около двух третей из них рассчитаны на ускорение протонов до 10–20 МэВ и ток пучка ~50 мкА. Такие циклотроны обычно расположены в медицинских учреждениях и используются для получения  $^{18}\text{F}$ . Возможности циклотронов существенно шире рутинной наработки ультракороткоживущих ПЭТ-нуклидов ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ), они позволяют производить широкий набор радионуклидов по (p,n)-реакциям (табл. 2)<sup>2</sup>. Выходы этих реакций обычно не слишком велики, максимумы сечения для ядер средней массы находятся в области 10–13 МэВ. Удерживая энергию пучка ниже порога (p,2n)-реакции, можно получать целевой радионуклид без побочных продуктов. Также на низкоэнергетических циклотронах можно проводить (p,α), (d,n) и (d,2n)-реакции<sup>3</sup> [2], например  $^{58}\text{Ni}(p,\alpha)^{55}\text{Co}$ ;  $^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$ ;  $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$ .

Циклотроны, предназначенные для ускорения протонов до энергии 20–30 МэВ с током пучка электронов порядка сотен мкА, в основном используют для получения ОФЭКТ-нуклидов, как правило, по (p,2n)-реакциям ( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) либо по (p,3n)-реакциям ( $^{201}\text{Tl}$  via  $^{201}\text{Pb}$ ). Такие ускорители предназначены для производства радионуклидов в масштабах региона. С их

<sup>1</sup> Alternative radionuclide production with a cyclotron, radioisotopes and radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. Vienna: IAEA; 2021.

<sup>2</sup> Atlas of Non-FDG PET–CT in Diagnostic Oncology. IAEA Human Health Series No. 38. Vienna: IAEA; 2021.

<sup>3</sup> Production, Quality Control and Clinical Applications of Radiosynovectomy Agents. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 3. Vienna: IAEA; 2021.

помощью можно производить целый ряд перспективных радионуклидов, например  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{73}\text{Se}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ :  $^{56}\text{Fe}(p,2n)^{55}\text{Co}$ ;  $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ ;  $^{66}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$ .

Радионуклиды, отстоящие далеко от линии стабильных ядер на N-Z диаграмме атомных ядер, не могут быть получены по реакциям (p,n), (p,2n), (p,3n), в таких случаях может потребоваться облучение потоком протонов с энергией до 70 МэВ и выше. К таким установкам относятся запущенный во Франции циклотрон ARRONAX [3] а также циклотрон Ц-80, находящийся в Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова. Рост интереса к ним связан в первую очередь с потребностью в генераторах  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  для ПЭТ, используемых в кардиологии.

Промежуточные энергии также необходимы для реализации (p,2p)-реакций, которые являются основными путями получения терапевтических радионуклидов  $^{67}\text{Cu}$  и  $^{47}\text{Sc}$ . Однако чем выше энергия бомбардирующих частиц, тем больше радиоизотопных примесей в целевом продукте. Уменьшить количество примесей можно выбором оптимальной области энергий налетающих частиц; повышением степени облучения облучаемого материала; оптимизацией времени облучения и охлаждения мишени.

Для осуществления многочастичных реакций, например для получения  $^{225}\text{Ac}$  по реакции  $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$  [4, 5] или  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  по реакции  $^{\text{nat}}\text{Sb}(p,2pxn)^{117\text{m}}\text{Sn}$  [6, 7], используют заряженные частицы с энергией более 100 МэВ. В настоящий

момент в мире существует пять ускорителей протонов, пригодных для наработки этих радионуклидов, в том числе в Институте ядерных исследований РАН [8]. В отдельных случаях для реализации подобных процессов используют реакции скалывания под действием протонов высокой энергии (~1 ГэВ). Так, в Европейской организации по ядерным исследованиям (CERN) получают  $^{149}\text{Tb}$  для исследовательских целей облучением танталовой мишени с онлайн масс-сепарацией продуктов [9, 10].

### Получение радионуклидов в реакторах

Долгое время (n,γ)-реакции были основным путем получения радионуклидов. Однако удельная активность продуктов таких реакций, как правило, недостаточна для производства современных высокотехнологичных пептидных или иммунных радиофармпрепаратов. Поэтому основной областью применения радионуклидов, получаемых в таких реакциях, является брахитерапия. Многие из традиционных реакторных радионуклидов, например  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ , стремятся получать на ускорителях [11]. Для получения радионуклидов без носителя можно использовать процессы, которые приводят к изменению количества протонов в атомном ядре (табл. 3).

Важнейший из реакторных нуклидов –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , на его долю приходится 85% диагностических исследований в ядерной медицине. Классический путь производства его предшественника ( $^{99}\text{Mo}$ ) – облучение потоком нейтронов  $^{235}\text{U}$  в реакторе.

Таблица 2. Характеристики циклотронов и получаемых на них медицинских радионуклидов

Table 2. Characteristics of particle accelerators with the corresponding medical radionuclides

Энергия протонов / дейтронов Energy of protons / deuterons	Реакция Reaction	Примеры нуклидов Examples of radionuclides
10–20 МэВ (MeV)	p,n; p,α; d,n; d,2n	$^{18}\text{F}$ , $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{44}\text{Sc}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{86}\text{Y}$ , $^{89}\text{Zr}$ , $^{124}\text{I}$
20–30 МэВ (MeV)	p,2n; p,3n; p,αn	$^{67}\text{Ga}$ , $^{68}\text{Ge}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{55}\text{Co}$ , $^{201}\text{Tl}$ , $^{64}\text{Cu}$
30–70 МэВ (MeV)	p,4n; p,2p	$^{82}\text{Sr}$ , $^{47}\text{Sc}$ , $^{67}\text{Cu}$

Таблица 3. Схемы получения некоторых медицинских радионуклидов без носителя в ядерном реакторе

Table 3. Production of carrier-free medical radionuclides in nuclear reactors

Реакция Reaction	Пример Example
(n,γ)β	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$ $^{46}\text{Ca}(n,\gamma)^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$
(n,γ) (n,γ)β	$^{175}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$
(n,p)	$^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$
(n,f)	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$

Этот способ позволяет получить  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью, необходимой для производства хроматографических генераторов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  высокой производительностью. Однако периодические сбои в поставках сырья и ограничения на работу с высокообогащенным ураном заставляют искать альтернативные способы получения  $^{99}\text{Mo}$ . Такими способами могут быть реакции  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$ , однако все они не обеспечивают удельной активности, необходимой для стандартных типов генераторов.

Реакция  $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$  приводит к образованию изотопно чистого  $^{99}\text{Mo}$ , однако сечение ее относительно невелико [12], а пучки  $\alpha$ -частиц с необходимыми характеристиками сравнительно труднодоступны. Возможны также прямые методы получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  по реакциям  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Недостатком метода является наличие примеси долгоживущего  $^{99\text{g}}\text{Tc}$  в продуктах реакции [13]. Анализ методов производства  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  приводит к выводу, что альтернативы реакторному производству в ближайшей перспективе отсутствуют [14, 15].

Данные по способам наработки, использованию и возможным путям логистики радиофармацевтических препаратов суммированы в таблице 4.

### Регулирование производства и изготовления радиофармацевтических препаратов

На территории Российской Федерации регулирование обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с российским законодательством, а также законодательством Евразийского экономического союза.

Радиофармацевтические лекарственные препараты, производимые в промышленных условиях, должны быть зарегистрированы<sup>4</sup>, деятельность по производству таких лекарственных средств является лицензируемой<sup>5</sup>. Государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях<sup>6</sup>, их изготовление осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления

радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Законодательством Евразийского экономического союза изготовление радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях также не регулируется. Таким образом, вопрос отнесения радиофармацевтических лекарственных препаратов к производимым в промышленных условиях либо изготавливаемым в рамках медицинской организации имеет критическое значение с точки зрения государственного регулирования их обращения.

Радиофармацевтические лекарственные препараты могут быть условно разделены на следующие группы:

- производимые в промышленных условиях лекарственные препараты, к которым относятся радиофармацевтические препараты реакторного типа; элюаты генераторов (за исключением элюатов, включаемых в состав лекарственных препаратов); «холодные наборы» для приготовления радиофармацевтических препаратов;
- радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в медицинских организациях (для конкретного пациента или по заявке врача).

Некоторые радиофармацевтические препараты могут быть отнесены как к производимым в условиях промышленного производства, так и к изготавливаемым непосредственно в медицинских организациях.

Следует отметить, что в законодательстве Европейского союза в сфере обращения лекарственных средств используется аналогичный подход к регулированию обращения радиофармацевтических препаратов и требуется регистрация радионуклидных генераторов, наборов, радионуклидных прекурсоров радиофармацевтических препаратов и изготавливаемых промышленным способом радиофармацевтических препаратов. В то же время не требуется регистрировать радиофармацевтические препараты, изготавливаемые в момент применения организацией, уполномоченной в соответствии с национальным законодательством применять такие лекарственные препараты в медицинском учреждении из зарегистрированных радионуклидных генераторов, наборов или радионуклидных

<sup>4</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 26.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения».

<sup>5</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности». Постановление Правительства Российской Федерации от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».

<sup>6</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Таблица 4. Типы радионуклидов, их применение и логистика

Table 4. Radionuclide types, application, and logistics

Радионуклиды <i>Radionuclides</i>	Виды медицинского применения <i>Application</i>	Логистика <i>Logistics</i>
$^{18}\text{F}$	ПЭТ <i>PET</i>	Возможно только использование на месте производства или логистика в пределах соседних субъектов Российской Федерации <i>It can only be used at the production site or transported to the nearby Russian regions</i>
$^{11}\text{C}$	ПЭТ <i>PET</i>	Только использование на месте производства <i>It can be used only at the production site</i>
$^{13}\text{N}$	ПЭТ <i>PET</i>	Только использование на месте производства <i>It can be used only at the production site</i>
$^{68}\text{Ga}$	ПЭТ <i>PET</i>	Используются генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ – возможна любая логистика, срок службы генератора до 2 лет <i>It is produced using <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math> generators, which have a shelf life of 2 years; there are no transportation limitations</i>
$^{82}\text{Rb}$	ПЭТ, кардио-ПЭТ <i>PET, cardiac PET</i>	Используются генераторы $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ – возможна любая логистика, срок службы генератора до 1,5–2 мес. <i>It is produced using <math>^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}</math> generators, which have a shelf life of 1.5–2 months; there are no transportation limitations</i>
$^{64}\text{Cu}$	ПЭТ <i>PET</i>	Возможна логистика готовых РФП или использование холодных наборов с учетом периода полураспада 12,7 ч <i>Finished radiopharmaceuticals or cold kits can be transported to the place of use or used taking into account the half-life of 12.7 hours</i>
$^{89}\text{Zr}$	ПЭТ <i>PET</i>	Возможна логистика готовых РФП или использование холодных наборов с учетом периода полураспада в 74,5 ч <i>Finished radiopharmaceuticals or cold kits can be transported to the place of use or used taking into account the half-life of 74.5 hours</i>
$^{62}\text{Cu}$ , $^{62}\text{Zn}$ , $^{55}\text{Co}$ , $^{76}\text{Br}$ , $^{77}\text{Br}$ , $^{124}\text{I}$	ПЭТ <i>PET</i>	Новые инновационные радионуклиды, требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&amp;D studies are required to develop the production and isolation technologies for these innovative radionuclides</i>
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ <i>SPECT</i>	Используется генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , возможна любая логистика с учетом периода полураспада 66 ч <i>It is produced using <math>^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}</math> generators; there are no transportation limitations but for the half-life period of 66 hours</i>
$^{131}\text{I}$	Терапия <i>Therapeutic</i>	Возможна логистика с учетом периода полураспада 8 сут <i>It can be transported to the place of use, taking into account the half-life of 8 days</i>
$^{67}\text{Cu}$	Терапия <i>Therapeutic</i>	Требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&amp;D studies are required to develop the production and isolation technologies</i>
$^{177}\text{Lu}$	Терапия <i>Therapeutic</i>	Возможна любая логистика от места производства, как радионуклида, так и холодных наборов <i>There are no transportation limitations for finished radionuclides or cold kits</i>
$^{111}\text{In}$	Терапия и ОФЭКТ <i>Therapeutic + SPECT</i>	Возможна любая логистика от места производства, как радионуклида, так и холодных наборов <i>There are no transportation limitations for finished radionuclides or cold kits</i>
$^{211}\text{At}$	Терапия <i>Therapeutic</i>	Требуются научно-исследовательские работы по технологии наработки и выделения <i>R&amp;D studies are required to develop the production and isolation technologies</i>
$^{213}\text{Bi}$	Терапия <i>Therapeutic</i>	Используется генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ , возможна любая логистика с учетом периода полураспада 10 сут. материнского радионуклида <i>It is produced using <math>^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}</math> generators; there are no transportation limitations but for the parent radionuclide's half-life of 10 days</i>

**Примечание.** РФП – радиофармацевтические лекарственные препараты; ПЭТ – позитронно-эмиссионная терапия; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

**Note.** PET – positron emission tomography, SPECT – single-photon emission computed tomography.

прекурсоров в соответствии с инструкциями производителя<sup>7</sup>.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, на сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано 53 радиофармацевтических лекарственных препаратов, в том числе 4 зарубежного производства.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2016 по 2021 г. была проведена экспертиза качества лекарственного средства и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата в отношении 37 радиофармацевтических лекарственных препаратов. В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подходит к завершению процедура по подготовке к регистрации набора для приготовления препарата «Нанотех, <sup>99m</sup>Tc», применяемого в радионуклидной диагностике сторожевых лимфатических узлов. В 2021–2022 гг. выданы разрешения и проводятся клинические исследования четырех диагностических радиофармацевтических препаратов и двух препаратов, применяемых в терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (Лютапрост-МРНЦ) и для процедуры внутриартериальной радионуклидной эмболизации при лечении неоперабельного рака печени (Гепаторен-МРНЦ).

Важным вопросом является возможность сокращения процедур регистрации лекарственных препаратов, производимых в промышленных условиях. В рамках действующих нормативно-правовых актов ЕАЭС для воспроизведенных и гибридных препаратов предусмотрена возможность исключения этапа клинических и доклинических исследований (*in vivo*) из программы разработки препарата. При обосновании сходства состава вспомогательных веществ препаратов в виде растворов предусмотрено проведение процедуры биоэвивера – отказ от проведения клинических исследований. Также не требуется проведения доклинических исследований подобных препаратов. Возможность отказа от проведения исследований эквивалентности существует и для липосомальных, мицеллярных и эмульсионных лекарственных форм для внутривенного введения. В случае гибридных препаратов (препаратов, отличающихся от оригинального, например, солью носителя) возможно ограничение программы исследований единственным

связующим клиническим исследованием эффективности и безопасности.

В случае вывода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки. На доклиническом этапе оцениваются специфическая активность препарата, его токсические свойства, фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Клинические исследования оригинальных радиофармацевтических препаратов проводятся в полной программе с доказательством безопасности носителя и дальнейшими этапами оценки эффективности готового препарата. Основными целями изучения диагностических препаратов являются доказательства чувствительности и специфичности, которые обычно оцениваются в сравнении с существующим стандартом. Для терапевтических препаратов, применяемых в онкологии, основными конечными точками являются общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Принципы и подходы к формированию программы клинических исследований отражены в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов» от 03.11.2020 № 19 и «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» от 17.07.2018 № 11. В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 10.06.2022 № 96 «О временных мерах по установлению особенностей обращения лекарственных средств для медицинского применения» уполномоченные органы государств-членов в сфере обращения лекарственных средств вправе устанавливать временный порядок обращения лекарственных средств (включая регистрацию лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов).

Данные порядки в Российской Федерации установлены постановлением Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического

<sup>7</sup> Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

характера» и постановлением Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера». При подаче заявления в комиссию по дефектуре, созданную при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, и принятии решения о включении препарата в список дефектурных, сроки регистрации могут быть сокращены практически в два раза.

Важным вопросом является возможность реализации радиофармацевтических препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях, другим медицинским организациям. Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» не решает данной проблемы. В соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ розничная или оптовая торговля лекарственными препаратами требует наличия лицензии на фармацевтическую деятельность. Также лицензируемой является деятельность по изготовлению лекарственных препаратов для медицинского применения, в число которых входят и радиофармацевтические лекарственные препараты<sup>8</sup>. Производственная аптека с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов введена как особый тип аптеки – структурного подразделения медицинской организации<sup>9</sup>.

Для законодательного закрепления возможности реализации в другие медицинские организации радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных в фармацевтической аптеке, являющейся структурным подразделением медицинской организации, представляется целесообразным внесение изменения в приказ Минздрава России от 26.20.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» с включением раздела, определяющего правила изготовления радиофармацевтических лекар-

ственных препаратов», и в приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».

Следует также отметить, что в соответствии со ст. 56 Федерального закона № 61-ФЗ при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются фармацевтические субстанции, включенные, соответственно, в Государственный реестр лекарственных средств. В связи с этим остро стоит вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов, классификации сырья для их производства и включения фармацевтических субстанций радиофармацевтических препаратов в Государственный реестр лекарственных средств. Так, в Европейскую фармакопею включено более 80 частных монографий на различные виды радиофармацевтических препаратов, включая нерадиоактивные реагенты, применяемые в их синтезе.

В Институте фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России подготовлены для утверждения общие фармакопейные статьи (ОФС): «Радиофармацевтические лекарственные препараты», «Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии», «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных

<sup>8</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности».

<sup>9</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

препаратов». ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» прошли внутреннее согласование, направлены в Минздрав России для размещения в открытом доступе на общественное обсуждение. Ранее включенная в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» прошла существенную переработку. Включенный в ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» глоссарий позволит разделить такие понятия, как предшественник радиофармацевтического препарата и фармацевтическая субстанция, что существенно для легализации их использования в производстве и изготовлении. Кроме того, подготовлены для утверждения три и в разработке находятся более двадцати частных фармакопейных статей на радиофармацевтические препараты.

Несмотря на проводимую в настоящее время работу, представляется, что в ближайшем будущем вопрос стандартизации радиофармацевтических препаратов в рамках Государственной фармакопеи Российской Федерации и Фармакопеи

Евразийского экономического союза будет стоять достаточно остро и потребует новых эффективных решений.

### Заключение

Запросы общества по внедрению новейших методов лечения заболеваний, включая радионуклидные методы диагностики и терапии, ставят перед регуляторными органами и специалистами отрасли актуальные задачи, связанные с необходимостью принятия новых законодательных и нормативных требований в области производства и изготовления радиофармацевтических препаратов. Представляется целесообразным включить изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в перечень видов фармацевтической деятельности с внесением соответствующих изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности», а также разработать и включить раздел «Изготовление радиофармацевтических препаратов» в Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденные приказом Минздрава России от 26.20.2015 № 751н.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, Bischof Delaloye A. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11):1352–63. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0187-2>
- Qaim SM. Development of novel positron emitters for medical applications: Nuclear and radiochemical aspects. *Radiochim Acta*. 2011;99(10):611–25. <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1870>
- Haddad F, Ferrer L, Guertin A, Carlier T, Michel N, Barbet J, Chatal JF. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1377–87. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0802-5>
- Жуйков БЛ, Калмыков СН, Ермолаев СВ, Алиев РА, Коханюк ВМ, Матушко ВЛ и др. Получение  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{223}\text{Ra}$  при облучении Th ускоренными протонами. *Радиохимия*. 2011;53(1):66–72. [Zhuikov BL, Ermolaev SV, Kokhanyuk VM, Matushko VL, Kalmykov SN, Aliev RA, et al. Production of  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{223}\text{Ra}$  by irradiation of Th with accelerated protons. *Radiochemistry*. 2011;53(1):73–80] <https://doi.org/10.1134/S1066362211010103>
- Burahmah N, Griswold JR, Heilbronn LH, Mirzadeh S. Transport model predictions of  $^{225}\text{Ac}$  production cross sections via energetic p, d and  $\alpha$  irradiation of  $^{232}\text{Th}$  targets. *Appl Radiat Isot*. 2021;172:109676. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109676>
- Ermolaev SV, Zhuikov BL, Kokhanyuk VM, Abramov AA, Togaeva NR, Khamianov SV, Srivastava SC. Production of no-carrier-added  $^{117m}\text{Sn}$  from proton irradiated antimony. *J Radioanal Nucl Chem*. 2009;280(2):319–24. <https://doi.org/10.1007/s10967-009-0520-x>
- Baumeister J, Medvedev D, Cutler CS, Jurissin S, Hennkens H, Li Y, et al. Production of  $^{117m}\text{Sn}$  using Sb alloy targetry. *Nucl Med Biol*. 2021;96–97 (Supplement):S23–S24. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(21\)00303-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(21)00303-6)
- Zhuikov BL. Production of medical radionuclides in Russia: status and future – a review. *Appl Radiat Isot*. 2014;84:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.025>
- Beyer GJ, Comor JJ, Dakovic M, Soloviev D, Tamburella C, Hagebo E, et al. Production routes of the alpha emitting  $^{149}\text{Tb}$  for medical application. *Radiochim Acta*. 2002;90(5):247–52.
- van der Meulen NP, Vermeulen C, Köster U, Johnston K, Haller S, Schibli R, et al. The use of  $^{149}\text{Tb}$  and  $^{152}\text{Tb}$  in preclinical investigations: an update on its mass separation and subsequent application for imaging and therapy. *Radiother Oncol*. 2016;118:S106–7. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(16\)30219-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(16)30219-5)
- Qaim SM. New trends in nuclear data research for medical radionuclide production. *Radiochim Acta*. 2013;101(8):473–480. <https://doi.org/10.1524/ract.2013.2069>
- Pupillo G, Esposito J, Gambaccini M, Haddad F, Michel N. Experimental cross section evaluation for innovative  $^{99}\text{Mo}$  production via the  $(\alpha, n)$  reaction on  $^{96}\text{Zr}$  target. *J Radioanal Nucl Chem*. 2014;302(2):911–17. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3321-9>

13. Gagnon K, Benard F, Kovacs M, Ruth TJ, Schaffer P, Wilson JS, McQuarrie SA. Cyclotron production of  $^{99m}\text{Tc}$ : Experimental measurement of the  $^{100}\text{Mo}(p,x)^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99g}\text{Tc}$  excitation functions from 8 to 18 MeV. *Nucl Med Biol.* 2011;38(6):907–16. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.02.010>
14. Wolterbeek B, Kloosterman J, Lathouwers D, Rohde M, Winkelman A, Frima L, Wols F. What is wise in the production of  $^{99}\text{Mo}$ ? A comparison of eight possible production routes. *J Radioanal Nucl Chem.* 2014;302(2):773–9. <https://doi.org/10.1007/s10967-014-3188-9>
15. Ma C, Wolterbeek HT, Denkova AG, Serra Crespo P. A cerium-based metal-organic framework as adsorbent for the  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  generator. *Sep Purif Technol.* 2022;295:121218. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.121218>

**Вклад авторов.** В.В. Косенко – автор раздела, касающегося стандартизации радиофармацевтических препаратов; А.А. Трапкина – автор раздела, касающегося регуляторных требований радиофармацевтических препаратов; С.Н. Калмыков – автор раздела, касающегося классификации радиофармацевтических препаратов.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** В.В. Косенко является главным редактором журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Valentina V. Kosenko—the author of the section on radiopharmaceutical standardisation; Alla A. Trapkova—the author of the section on regulatory requirements for radiopharmaceuticals; Stepan N. Kalmykov—the author of the section on radiopharmaceutical classification.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Valentina V. Kosenko is the Editor-in-Chief of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Косенко Валентина Владимировна**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>  
[Kosenko@expmed.ru](mailto:Kosenko@expmed.ru)

**Трапкина Алла Аркадьевна**, канд. биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>  
[Trapkova@expmed.ru](mailto:Trapkova@expmed.ru)

**Калмыков Степан Николаевич**, д-р хим. наук,  
профессор, академик РАН.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-4561>  
[stepan@radio.chem.msu.ru](mailto:stepan@radio.chem.msu.ru)

**Valentina V. Kosenko**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>  
[Kosenko@expmed.ru](mailto:Kosenko@expmed.ru)

**Alla A. Trapkova**, Cand. Sci. (Biol.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-5139>  
[Trapkova@expmed.ru](mailto:Trapkova@expmed.ru)

**Stepan N. Kalmykov**, Dr. Sci. (Chem.), Professor,  
Academician of the Russian Academy of Sciences.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-4561>  
[stepan@radio.chem.msu.ru](mailto:stepan@radio.chem.msu.ru)

Статья поступила 03.10.2022  
После доработки 03.11.2022  
Принята к печати 21.11.2022

Article was received 3 October 2022  
Revised 3 November 2022  
Accepted for publication 21 November 2022