






С.В. Шатик 
Д.Н. Майстренко 
А.А. Станжевский 

Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических
технологий имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинградская ул., д. 70, Санкт-Петербург, п. Песочный, 197758,
Российская Федерация*




✉ **Шатик Сергей Васильевич;** sv_shatik@rrcrst.ru

РЕЗЮМЕ

Особое место среди лекарственных препаратов занимают препараты, содержащие радиоизотопы – радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Цель работы – анализ особенностей регулирования производства и обращения РФЛП, связанных со спецификой их физико-химических свойств, технологии изготовления, дистрибуции и медицинского применения. Показано, что наличие нестабильных изотопов в составе препаратов снижает риски микробиологического загрязнения, в результате чего требования к контролю качества, предъявляемые к таким препаратам, могут быть снижены. Проанализированы нормативные акты, принятые в России и ряде других государств, согласно которым в определенных условиях возможно изготовление РФЛП без государственной регистрации непосредственно в медицинских организациях, не имеющих лицензии на производство лекарственных препаратов, для собственного медицинского применения. Описанный режим, действующий в течение последних 12 лет в Российской Федерации, позволил увеличить в несколько раз количество РФЛП, используемых для радионуклидной диагностики и терапии тяжелых социально значимых заболеваний. В последние годы в ряде государств принимаются нормативные акты, в соответствии с которыми предоставляется возможность поставлять РФЛП, изготавливаемые в медицинских организациях без государственной регистрации, в другие медицинские организации. Разработка и введение в действие аналогичных регуляторных решений на территории России позволит в еще большей мере расширить доступ населения к эффективным методам диагностики и лечения.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты; фармацевтическая промышленность; медицинские организации; производство; изготовление; регуляторные требования

Для цитирования: Шатик С.В., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):389–394. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394>

S.V. Shatik 
D.N. Maystrenko 
A.A. Stanzhevskiy 

Peculiarities of the Regulatory Status of Radiopharmaceuticals Manufactured in Medical Organisations

A.M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg 197758, Russian Federation

✉ Sergey V. Shatik; sv_shatik@rrcrst.ru

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals, the medicinal products containing radioactive isotopes, hold a special place among the other medicines. The aim of the study was to analyse regulatory peculiarities of the production and subsequent life cycle of radiopharmaceuticals, associated with the unique physicochemical properties, production process, distribution, and clinical use. The article reviews regulatory decisions adopted in Russia and a number of other countries that, in certain circumstances, allow medical organisations not licensed as manufacturers to compound radiopharmaceuticals for in-house use without marketing authorisation. Unstable isotopes in radiopharmaceuticals reduce the risk of microbial contamination, so the quality control requirements may be relaxed. The described regulatory framework, which came into effect 12 years ago, provided an opportunity for a many-fold increase in the number of radiopharmaceuticals for radionuclide diagnosis and treatment of severe socially significant diseases. In recent years, a number of countries have adopted regulations making it possible to supply the radiopharmaceuticals manufactured by medical organisations outside the usual marketing authorisation track to other medical organisations. If adopted in Russia, a similar regulation will further expand the access to effective methods of diagnosis and treatment for patients.

Key words: radiopharmaceuticals; pharmaceutical industry; medical organisations; production; compounding; regulatory requirements

For citation: Shatik S.V., Maystrenko D.N., Stanzhevskiy A.A. Peculiarities of the regulatory status of radiopharmaceuticals manufactured in medical organisations. *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):389–394. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394>

Введение

Гарантия эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов является одной из важнейших задач фармацевтической отрасли на любом ее этапе развития. Для решения этой задачи применяется комплекс мер, включающий нормативно-правовое регулирование, в том числе определение порядка регистрации продуктов, лицензирования предприятий по производству, оптовой и розничной торговле; разработку фармакопейных статей, определяющих подходы к контролю качества лекарственных препаратов; создание лабораторных служб (независимые от производства контрольно-аналитические лаборатории и прочие учреждения); создание системы фармаконадзора¹. Особое место среди лекарственных препаратов занимают радиофар-

мацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ определяет радиофармацевтические лекарственные средства как «лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид (РН) или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов)». Государственная фармакопея Российской Федерации детализирует это определение: «радиофармацевтический лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который в готовой для использования лекарственной форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих качественные характеристики, пригодные для диагностического и (или) терапевтического применения»².

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

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

Цель работы – анализ особенностей регулирования производства и обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов, связанных со спецификой их физико-химических свойств, технологии изготовления, дистрибуции и медицинского применения.

Основная часть

РФЛП принципиально отличаются от лекарственных препаратов (ЛП), не содержащих радиоизотопы, по масштабам производства, срокам годности и условиям хранения, характеру медицинского применения, принципам дистрибуции, скорости и эффективности обмена информацией между субъектами производства и субъектами медицинского применения и ряду других признаков. РФЛП производятся в специализированных организациях малыми сериями, как правило, состоящими из нескольких (максимум 15–20) первичных упаковок; очень часто вся серия представляет собой 1 первичную упаковку. Полнота охвата РФЛП контролем качества многократно выше, чем для обычных ЛП. Препараты подвергаются как выборочному контролю качества (одна первичная упаковка из каждой серии), так и полному контролю по показателям общая и объемная активность³ в соответствии с требованиями фармакопеи.

Срок годности РФЛП, как правило, не превышает несколько дней, это связано с малыми периодами полураспада входящих в их состав радионуклидов. В некоторых случаях срок годности исчисляется часами и даже минутами (РФЛП на основе ультракороткоживущих радионуклидов). Очевидно, что для обычных ЛП, срок годности которых может составлять несколько лет, риски ухудшения качества, возникающие при хранении в течение длительного времени, существенно выше, чем для РФЛП, в плане сохранения стабильности как основного действующего вещества, так и бактериологических показателей (особенно в случае парентеральных препаратов). Формальное применение норм, относящихся к обычным ЛП, например касающихся хранения контрольных и архивных образцов, приводит в области производства РФЛП к курьезным ситуациям, когда, согласно требованиям, образцы РФЛП со сроком годности 12 ч оказывается необходимо хранить в течение не менее 1 года с момента истечения срока годности⁴, то есть 1 год и 12 ч.

Следует также отметить, что негативное влияние ионизирующего излучения на микроорганизмы [1] придает РФЛП определенные бактерицидные или бактериостатические свойства. Описана «самостерилизация» препарата при экспозиции в течение достаточного времени в медицинском генераторе рубидия-82 ГР-01(02) [2]. Таким образом, риски бактериальной контаминации радиофармацевтических препаратов оказываются ниже, чем ЛП, не содержащих радионуклиды.

Другая группа рисков связана с особенностями дистрибуции и медицинского применения ЛП. РФЛП ни в каких случаях не поступают в розничную продажу, они недоступны для непосредственной закупки обычным потребителем. РФЛП поставляются по прямым договорам исключительно в специализированные лечебные учреждения, лицензированные для работы с ними. Это исключает участие в дистрибуции многоуровневой системы оптовых и розничных торговых организаций-посредников и резко снижает вероятность фальсификации, которая для обычных ЛП представляется весьма значительной⁵. Дополнительной гарантией защиты от возможных фальсификаций является специальный контроль, установленный за дистрибуцией радиоактивных материалов со стороны Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В обороте РФЛП участвуют фактически только 2 субъекта: производитель, который является одновременно и единственным дистрибьютором, и конечный потребитель – медицинская организация, непосредственно осуществляющая медицинское применение РФЛП. Оба субъекта находятся в постоянном информационном взаимодействии, и в случае необходимости данные о медицинском применении не только каждой серии, но и каждой первичной упаковки могут быть незамедлительно переданы производителю. Подобная оперативность в передаче информации о возможном отклонении качества обычного ЛП на основании наблюдения каких-либо ненормативных последствий его применения (отсутствие эффекта, ненормативный эффект и т.п.) представляется невозможной. Дополнительным элементом контроля

³ Показатели, соответствующие общему количеству и концентрации основного действующего вещества в первичной упаковке для лекарственных препаратов, не содержащих радионуклид.

⁴ Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

⁵ Информация о результатах государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств за 1 квартал 2021 г. https://www.roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2021/6/7/1623081031_83661-1-155546.pdf

доброкачественности каждой первичной упаковки РФЛП является то, что его медицинское применение находится под контролем врача, пациенты после применения препарата, как правило, в течение значительного времени находятся под квалифицированным медицинским наблюдением. При проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) результаты обследования становятся известными непосредственно в день применения диагностического РФЛП, и любые сомнения в доброкачественности примененного препарата должны быть экстренно переданы производителю для расследования и разработки корректирующих мероприятий. Таким образом, специалист, назначающий и применяющий РФЛП, получает представление о качестве применяемых им РФЛП и имеет возможность оперативно влиять на их качество в случае его снижения.

Постоянный медицинский контроль за РФЛП на всех этапах медицинского применения, присутствие при этом квалифицированного медицинского персонала также позволяют своевременно оказать необходимую помощь пациенту в случае возникновения возможных опасных для здоровья пациентов эффектов применяемого РФЛП в случае его недоброкачественности.

Важно отметить, что конечный потребитель (пациент) ни при каких обстоятельствах не может самостоятельно применить РФЛП, как это в подавляющем большинстве случаев происходит в случае обычных ЛП. Медицинское применение РФЛП организовано в рамках диагностических или терапевтических процедур, которые проводятся специализированными медицинскими организациями, имеющими соответствующую инфраструктуру, квалифицированный персонал и разрешительную документацию. Соответственно, уменьшаются риски неблагоприятных последствий при ненормативном медицинском применении РФЛП.

Финансовые аспекты медицинского применения РФЛП и обычных ЛП также различны. В последние годы большая часть процедур, предусматривающих применение РФЛП, финансируется из средств системы обязательного медицинского страхования и государственных фондов,

более того, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению этой доли. Так, более 70% обследований, проведенных в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (далее РНЦРХТ им. А.М. Гранова) методом ПЭТ/КТ, и около 90% обследований, проведенных методом ОФЭКТ, оплачиваются через фонды обязательного медицинского страхования. Практически 100% процедур радионуклидной терапии финансируется из государственных фондов. Таким образом, пациент в подавляющем большинстве случаев не несет расходов на лечение и диагностику с использованием РФЛП, в отличие от ситуации с обычными ЛП. Дополнительной защитой от финансовых потерь пациента, связанных с применением РФЛП, является принятая практика бесплатного повторения процедуры в случае, если она оказалась неэффективной из-за ненормативного качества применявшегося РФЛП.

Все упомянутые выше аспекты позволяют выделить РФЛП в особую группу и в плане нормативного государственного контроля за их производством. Если для ЛП, не содержащего радионуклид, медицинское применение возможно только в случае проведения в той или иной форме его государственной регистрации (в России – получения регистрационного удостоверения на ЛП, наличия у производителя ЛП лицензии Министерства промышленности и торговли Российской Федерации на производство лекарственных средств; за рубежом – получение на ЛП торговой лицензии – аналога отечественного регистрационного удостоверения), то для РФЛП возможно изготовление и медицинское применение без государственной регистрации⁶. В России законодательство определяет, что «радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти», не подлежат государственной регистрации⁷.

В Европейском союзе (ЕС) малосерийное изготовление РФЛП [3] разрешено в аптеках, ПЭТ-центрах, отделениях ядерной медицины медицинских организаций⁸. Нормативные документы, регулирующие обращение РФЛП, устанавливают минимальные требования к процедурам

⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13. 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>

⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

⁸ Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-1. 2008.

изготовления, контроля качества, маркировки РФЛП, документированию процессов, персоналу, помещениям, оборудованию, используемым материалам⁹. Подразумевается, что изготовление РФЛП осуществляется непосредственно в том же медицинском учреждении, что и их медицинское применение. Такое ограничение позволяет сосредоточить всю ответственность перед пациентом в рамках одного юридического лица. Широко распространенная мировая практика медицинского применения экстемпорально изготавливаемых РФЛП на протяжении 15 лет, с момента принятия в ЕС Руководства по современной надлежащей радиофармацевтической практике (CGRPP) для изготовления радиофармпрепаратов¹⁰, доказала достаточную безопасность и высокую эффективность такого режима изготовления и использования РФЛП в медицинских организациях.

Порядок изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях утвержден Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2020 г. № 1218н. Следует отметить, что принятие подобного режима изготовления и медицинского применения РФЛП¹¹ позволило значительно ускорить разработку и внедрение новых препаратов в медицинскую практику, существенно расширить спектр предоставляемых населению медицинских диагностических и терапевтических услуг в области ядерной медицины. За 12 лет, прошедших с разрешения такого режима в России, в РНЦРХТ им. А.М. Гранова было разработано и введено в медицинскую практику 10 новых РФЛП: «L-Метионин [метил ¹¹C]», «Холин [метил ¹¹C]», «ДОТАНОК, ⁶⁸Ga», «ФАПИ 04, ⁶⁸Ga», «ДОТАТАТЕ, ⁶⁸Ga», «ПСМА-617, ⁶⁸Ga», «ДОТАТАТЕ, ²²⁵Ac», «ПСМА-617, ²²⁵Ac», «Фторэтилтирозин, фтор-18», «7-Фтор-L-триптофан, ¹⁸F». С использованием этих РФЛП было проведено около 15 000 диагностических процедур методом ПЭТ-КТ.

В последние годы можно наблюдать тенденцию к дальнейшей либерализации ядерной медицины. Примером может служить документ, опубликованный Управлением по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского

назначения Австралии в 2020 г.¹², в котором предусматривается разрешение медицинским организациям, изготавливающим РФЛП без лицензии на производство ЛП, поставлять указанные РФЛП в другие медицинские организации для медицинского обслуживания пациентов. Также медицинским организациям, которые не могут получить необходимые РФЛП от лицензированных производителей, разрешается получать их от организаций, изготавливающих необходимые РФЛП без лицензии на производство ЛП.

С нашей точки зрения, многолетний успешный опыт изготовления в России РФЛП непосредственно в медицинских организациях¹³ позволяет инициировать внесение подобных законодательных изменений и в российскую законодательную базу, регулирующую обращение РФЛП, не прошедших государственную регистрацию. Это позволит значительно расширить доступ учреждений здравоохранения, работающих в области ядерной медицины, к наиболее современным и эффективным РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии тяжелых и крайне социально значимых заболеваний.

В этом отношении было бы целесообразно предусмотреть возможность отпуска РФЛП, изготовленного непосредственно в медицинской организации и успешно применявшегося в этой организации, в другие медицинские организации, соответствующие требованиям по медицинской инфраструктуре и радиационной безопасности по применению таких РФЛП в рамках маломасштабного клинического применения. Возможно, имело бы смысл определить процедуру получения разрешения на такой отпуск РФЛП в уполномоченном органе федеральной власти (Минздрав России, Росздравнадзор и т.п.). Кроме того, представляется целесообразным разработать документ, определяющий порядок не только изготовления, но и применения РФЛП в медицинских учреждениях, в котором следует уточнить правила медицинского применения указанных РФЛП как в тех организациях, в которых они изготавливаются, так и правила отпуска и получения таких РФЛП

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. Version 2, 2007. EANM Radiopharmacy Committee.

Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: PIC/S guide to good practices for preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-1. 2008.

¹⁰ Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. Version 2, 2007. EANM Radiopharmacy Committee.

¹¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

¹² Therapeutic goods amendment (radiopharmaceuticals and radiopharmaceutical active ingredients) regulations 2020 (F2020I00544). Explanatory statement. Minute No. 16 of 2020 – Minister for Health.

¹³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 6, ч. 5, ст. 13.

в других медицинских организациях. С другой стороны, для того чтобы медицинские организации, не имеющие возможности самостоятельно изготавливать необходимые РФЛП, могли получать их от медицинских организаций-изготовителей и принимать их на баланс, из имеющегося в настоящее время в нормативных документах правила о необходимости наличия регистрационных удостоверений у всех принимаемых ЛП было бы целесообразно сделать исключение для РФЛП, отпускаемых в рамках предлагаемого выше режима маломасштабного медицинского применения по специальному разрешению уполномоченного органа федеральной власти.

Заключение

Таким образом, риски, связанные с возможностью получения и медицинского применения препарата ненадлежащего качества, а также наступления неблагоприятных последствий для принимавшего его пациента, существенно

снижены для РФЛП по сравнению с ЛП, не содержащими радионуклиды. Достаточно длительная практика изготовления РФЛП в отсутствие их государственной регистрации в медицинских организациях, не имеющих лицензии на производство ЛП, как за рубежом, так и в России показывает вполне приемлемый уровень безопасности такого режима при достижении очень быстрого прогресса во введении в медицинскую практику новых высокоэффективных РФЛП и расширении доступа населения к новейшим технологиям ядерной медицины. Принятие, по примеру некоторых иностранных государств, новых регуляторных решений в направлении дальнейшего смягчения ограничений в применении РФЛП, изготавливаемых непосредственно в медицинских организациях, с условием разработки соответствующих контрольных процедур может дать дополнительный импульс развитию ядерной медицины в России и повышению продолжительности и качества жизни населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Trends in radiation sterilization of health care products*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2008.
2. Чудаков ВМ, Жуйков БЛ, Ермолаев СВ, Куханюк ВМ, Мостова МИ, Зайцев ВВ и др. Исследование характеристик генератора ^{82}Rb для позитронно-эмиссионной томографии. *Радиохимия*. 2014;56(5):455–61. [Chudakov VM, Zhukov BL, Ermolaev SV, Kokhanyuk VM, Mostova MI, Zaitsev VV, et al. Characterization of a ^{82}Rb generator for positron emission tomography. *Radiochemistry*. 2014;56(5):455–43] <https://doi.org/10.1134/S1066362214050142>
3. Pijarowska-Kruszyna J, Garnuszek P, Decristoforo C, Mikołajczak R. Radiopharmaceutical precursors for theranostics. In: Eppard E, ed. *Theranostics: an old concept in new clothing*. IntechOpen; 2021. P. 3–22.

Вклад авторов. С.В. Шатик — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи; Д.Н. Майстренко, А.А. Станжевский — разработка концепции статьи, обсуждение, редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. Sergey V. Shatik — writing, discussion, and editing of the text of the manuscript; Dmitry N. Maystrenko, Andrey A. Stanzhevskiy — elaboration of the article concept, discussion and editing of the text of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шатик Сергей Васильевич, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1718-9335>
sv_shatik@rrcrst.ru

Майстренко Дмитрий Николаевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
dn_maistrenko@rrcrst.ru

Станжевский Андрей Алексеевич, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
aa_stanzhevskii@rrcrst.ru

Статья поступила 11.10.2022
После доработки 17.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Sergey V. Shatik, Cand. Sci. (Biol.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1718-9335>
sv_shatik@rrcrst.ru

Dmitry N. Maystrenko, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>
dn_maistrenko@rrcrst.ru

Andrey A. Stanzhevskiy, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
aa_stanzhevskii@rrcrst.ru

Article was received 11 October 2022
Revised 17 October 2022
Accepted for publication 21 November 2022