

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – УНИКАЛЬНОЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЕ РЕШЕНИЕ В СЕРИИ ВЭЖХ "СКОРОХОД"

УДК: 54.07
ВАК: 1.4.2; 1.4.13

Вирясов М.Б., к.х.н., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, МГУ им. М.И.Ломоносова; **Ермилов С.С.**, ООО "НТЦ Амплитуда"; **Новожилова Н.А.**, к.х.н., **Севко А.В.**, ИП Севко А.В. (компания Sevko & Co), nan@sevko.net

Основные показатели качества любого радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), которые обеспечивают его эффективность и безопасность, и при этом отсутствуют в спецификациях других лекарственных средств – подлинность по радионуклиду, радионуклидная и радиохимическая чистота. Высокоэффективная жидкостная хроматография с радиометрическим детектированием, позволяющая эффективно и с высокой степенью достоверности отделять радионуклиды и радиохимические примеси от целевого соединения и признана одним из ведущих современных методов контроля качества РФЛП. Метод включен в нормативные регуляторные документы для фармацевтических лабораторий и предприятий, включая национальные фармакопеи, в т. ч. Государственную фармакопею РФ.

Единственное отечественное инструментальное решение в данной области – специализированная ВЭЖХ-система "Скороход" с гамма-радиометрический детектором "МУЛЬТИРАД-гамма БДКС-25-02-2А" – совместная разработка производственно-инжиниринговой компании Sevko & Co и "НТЦ Амплитуда".

Ядерная медицина – одно из самых перспективных и стремительно развивающихся направлений современной клинической медицины. Так, радионуклидные (радиоизотопные) методы, для которых используются радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), содержащие короткоживущие радионуклиды, широко применяются в диагностике и терапии широкого спектра онкологических, кардиологических, неврологических и ряда других заболеваний.

Основой РФЛП является транспортная молекула, которая при введении в организм пациента таргетно транспортирует радионуклид в целевые органы и ткани. РФЛП терапевтического назначения с альфа- или бета-радионуклидом, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов, позволяет локализовать дозу излучения непосредственно в клетках-мишенях и, соответственно, обеспечивает минимальное облучение здоровых органов и тканей.

В диагностических РФЛП присоединенный к транспортной молекуле гамма- или позитрон-излучающий радионуклид является информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистри-

руется внешними детекторами планарной или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или другими инструментами радионуклидной диагностики.

Для получения любого РФЛП необходимо химически соединить транспортную молекулу и радионуклид. В ходе синтеза в РФЛП образуются различные примесные молекулы, к которым, так же как и к транспортной молекуле, присоединяется радионуклид. Таким образом, в РФЛП могут находиться радиохимические примеси, отрицательно влияющие на качество исследований и увеличивающие дозовую нагрузку на пациента.

В соответствии с 15 изданием Государственной фармакопеей РФ [1] при изготовлении РФЛП на фармацевтических производствах и в производственных аптеках медицинских учреждений требуется надлежащий контроль качества с целью подтверждения соответствия ряда характеристик нормативным значениям. Важнейшие характеристики – содержание родственных радиохимических примесей (РХП) и радиохимическая чистота (РХЧ) препарата, т.е. отношение активности радионуклида в заявленной химической форме основного вещества к общей активности

радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах [1].

В определении РХЧ радиофармпрепаратов ведущее место занимают хроматографические методы. В первые годы развития ядерной медицины применяли тонкослойную хроматографию (ТСХ) с детектированием по автордиограмме на рентгеновской пленке и разрезанием пластины на фрагменты для счетчика радиоактивности. В настоящее время повсеместно используют сканеры ТСХ с гамма- или бета-детектором и рассчитывают РХЧ по получаемой радиосканограмме. Но, несмотря на относительную простоту и дешевизну, метод ТСХ обладает рядом существенных недостатков:

- большая доля ручных операций с радиоактивными образцами, соответственно, повышенная лучевая нагрузка на персонал;
- невысокая постоляемость и существенная погрешность результатов, зависящая от оператора и условий элюирования;
- невысокая селективность и, следовательно, невозможность полного отделения радиохимических примесей от основного компонента РФЛП;
- существенное размывание зон компонентов на пластине.

Поэтому для контроля качества РФЛП все шире используют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), которая отделяет не только свободный радионуклид, но и все радиохимические примеси от основного компонента, обеспечивает высокую точность и повторяемость измерений, максимальную автоматизацию процесса анализа и минимизирует лучевую нагрузку на персонал. РФЛП анализируют на ВЭЖХ с детектором по радиоактивности – на хроматограмме измеряют площади пиков свободного радионуклида, радиопрепарата и возможных радиохимических примесей и на основании полученных данных рассчитывают радиохимическую чистоту (РХЧ) и содержание радиохимических примесей (РХП).

С учетом сложившейся геополитической ситуации и ограниченного предложения на российском рынке высокотехнологичного оборудования западных производителей, создание и серийный выпуск доступных для отечественного пользователя качественных, надежных, с полной сервисной поддержкой ВЭЖХ-инструментов для контроля РФЛП является одной из важнейших задач в достижении стратегических национальных приоритетов – здоровья нации и снижения смертности от инфекционных заболеваний.

Опираясь на актуальные запросы и используя лучший мировой опыт и новейшие технологии, производственно-инжиниринговая компания Sevko & Co разрабо-



Рис.1. Жидкостный хроматограф «Скорход» с проточным гамма-радиометрическим детектором «МУЛЬТИРАД-гамма БДКС-25-02-2А»

тала современный жидкостный хроматограф "Скорход" с набором различных детекторов для решения широкого круга задач химического анализа и контроля. Прибор выпускается серийно на собственной производственной базе полного цикла в индустриальном парке "Алёшино" Московской области и имеет максимально высокий уровень локализации.

В специализированной ВЭЖХ-системе "Скорход" для контроля качества РФЛП установлен проточный гамма-радиометрический детектор "МУЛЬТИРАД-гамма БДКС-25-02-2А", разработанный стратегическим партнером Sevko & Co – зеленоградской компанией "НТЦ Амплитуда" (рис.1). Детектор представляет собой проточную версию спектрометрической установки "МУЛЬТИРАД-гамма" утвержденного типа средства измерений. На данный момент, ВЭЖХ-система "Скорход" для контроля качества РФЛП – единственная, доступная на российском рынке. Как и другие эксклюзивные решения в серии, ВЭЖХ-комплекс для контроля РФЛП поставляется по стабильным ценам, не подверженным колебаниям курса валют, без рисков параллельного импорта и с увеличенным стандартным гарантийным периодом – 2 года.

Табл.1. Характеристики гамма-радиометрических детекторов*

Параметр	"МУЛЬТИРАД-гамма"	Flow-RAM исп. 03/04	Gabi Nova
Детектор сцинтилляционный NaI, мм	ø25×10	ø25×25/ø50×50	2×2"/3×3"
Геометрия детектора	2п		
Регистрируемое излучение	гамма-кванты		
Диапазон энергий гамма-квантов, кэВ	30–1500	50–1500/3000	60–600/60–1300
Расстояние до капилляра ячейки	изменяемое	фиксированное	фиксированное
Предел детектирования ¹³⁷ Cs, Бк	10	250/5	20/10
Отн. эффективность регистрации (чувствительность детектора) для 661,7 кэВ (¹³⁷ Cs)	0,1	0,03/0,15	0,15/0,20
Пределы допускаемого относительного изменения выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы, %	±2%	±3 %	±3 %

* Характеристики детекторов приведены в соответствии с описаниями типа утвержденных типов средств измерений в ГРСИ РФ: "МУЛЬТИРАД-гамма" (68925-17), Flow-Ram (68043-17), Gabi Nova (74599-19)

Для управления всеми блоками ВЭЖХ-комплекса и обработки хроматографических данных используется российское ПО "Мультихром", полностью соответствующее требованиям российской и ведущих мировых фармакопей. ПО обеспечивает разграничение прав доступа пользователей, ведет журнал аудита, а результаты анализа могут быть завизированы электронной подписью. Ограничение доступа к первичным электронным данным гарантирует их целостность. Кроме того, ПО соответствует ГОСТ Р 57680, ГОСТ ИСО 17025, приложению 11 к правилам GMP EAЭС, содержащим требования, предъявляемые к компьютеризированным системам в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащей производственной и лабораторной практики. Предусмотрена валидация ПО и квалификация IQ/OQ ВЭЖХ-системы.

В состав спектрометрического блока детектирования гамма-излучения "МУЛЬТИРАД-гамма БДКС-25-02-2А" входят твердотельный сцинтиллятор на основе монокристалла NaI с фотоэлектронным множителем (ФЭУ) и кассета с капилляром от ВЭЖХ-системы, которые помещены в свинцовый кожух для защиты от постороннего гамма-излучения. Сигнал от ФЭУ поступает на амплитудно-цифровой преобразователь (АЦП), который позволяет различать регистрируемые гамма-кванты по их энергии. Таким образом, первичная измерительная информация, поступа-

ющая с блока детектирования в компьютер, представляет собой импульсные сигналы, пропорциональные активности, и энергетический спектр ионизирующего фотонного излучения от веществ, выходящих из хроматографической колонки.

В отличие от предлагаемых на мировом рынке ведущих зарубежных, в первую очередь американских и германских, решений в области проточных радиометрических детекторов, в специальной версии ПО "Мультихром" реализован не только алгоритм измерения суммарной скорости счета всех зарегистрированных импульсов для построения хроматограммы по общей гамма-активности элюата на выходе из колонки, но и спектрометрический метод обработки получаемого сигнала, позволяющий выделять в гамма-спектре отдельные диапазоны, так называемые "энергетические окна", соответствующие характеристическим энергиям гамма-квантов радионуклидов, входящих в состав исследуемых РФЛП. Возможно регистрировать сигнал по суммарной активности и по активности в выбранных диапазонах энергий (от 1 до 4). Таким образом, спектрометрический метод позволяет селективно определять вклад отдельных радионуклидов в общий сигнал (скорость счета импульсов), что невозможно в большинстве других проточных радиометрических детекторов для ВЭЖХ, представленных на мировом рынке.

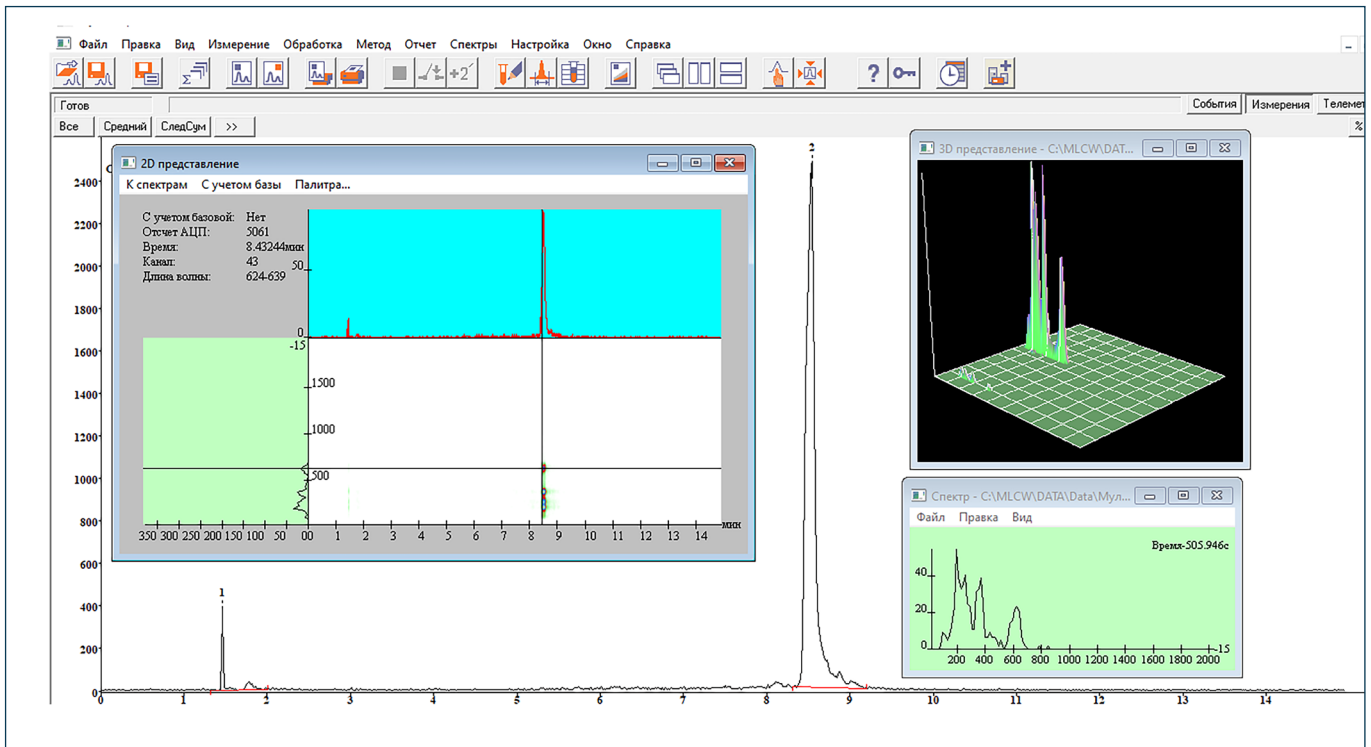


Рис.2. Хроматограмма РФЛП ^{177}Lu -DOTA-PSMA со спектральными данными в двух- и трехмерном режимах

Сравнительные характеристики "МУЛЬТИРАД-гамма" и наиболее популярных аналогов приведены в табл.1.

При анализе РФЛП гамма-спектрометрический детектор "МУЛЬТИРАД-гамма" позволяет получать в каждой точке хроматограммы полный гамма-спектр регистрируемых квантов, который можно использовать для подтверждения подлинности радионуклида в составе РФЛП. Режим регистрации гамма-спектрального сигнала практически полностью аналогичен работе с диодно-матричным детектором. На рис.2 приведена хроматограмма РФЛП со спектральными данными в двух- и трехмерном режимах.

Использование спектрометрического детектора в режиме получения сигнала хроматограммы в выбранных энергетических диапазонах значительно улучшает соотношение сигнал/шум. Возможности регулировки внутреннего диаметра и числа витков капилляра с элюентом из колонки в измерительной ячейке, а также расстояния от сцинтилляционного детектора до капилляра позволяют выполнять измерения в широком диапазоне активностей исследуемых препаратов, в том числе в полупрепаративном режиме для очистки РФЛП без необходимости разбавления или концентрирования пробы. Жидкостный хроматограф "Скорход" с УФ-спектрофотометрическим детектором может быть использован для очистки пептидного предшественника РФЛП.

Для контроля качества РФЛП можно использовать различные конфигурации ВЭЖХ "Скорход" с 4-канальным, градиентным в линии низкого давления насосом со встроенным термостатом колонок, проточным дегазатором, радиометрическим детектором, включающим ручной полуавтоматический инжектор (для ввода отбирается минимальное количество пробы, что снижает лучевую нагрузку на оператора) или автоматический дозатор с прямым вводом пробы из иглы для контроля проб РФЛП с низкой активностью (для обеспечения норм радиационной безопасности персонала нужно учитывать суммарную активность всех образцов в виалах штатива автодозатора).

Для работы с РФЛП принципиально важно прямое дозирование пробы из иглы, так как объем пробы чрезвычайно мал – обычно менее 100 мкл. Дополнительный (свободный) объем пробы, который требуется в зарубежных моделях, доступных на российском рынке, автодозаторов аспирационного типа (pulled-loop или PASA) для заполнения буферной трубки, не толькократно увеличит необходимый объем образца, но и приведет к образованию дополнительных радиоактивных отходов и резкому росту фонового загрязнения прибора. Для контроля содержания нерадиоактивных компонентов в состав прибора чаще всего включают спектрофотометрический детектор, однако, при необходимости конфигурация может быть дополнена любыми атмосферными детекторами.

Традиционно для определения РХЧ диагностических и многих терапевтических РФЛП применяют ВЭЖХ с детектором гамма-излучения. Однако с появлением большого количества новых терапевтических РФЛП на основе бета- и альфа-излучающих радионуклидов, таких, например, как лютеций-177 (бета-/гамма-излучатель), актиний-225 (альфа-излучатель) и др., возникла необходимость использования ВЭЖХ-детекторов бета- и альфа-излучения. В ТСХ для таких препаратов обычно используют сканеры с детекторами гамма- и бета-излучения для детектирования дочерних продуктов распада материнского радионуклида после хроматографического разделения РФЛП. Однако это существенно увеличивает время анализа, а результаты определения РХЧ по содержанию на пластине дочерних продуктов распада материнского радионуклида РФЛП далеко не всегда корректно отражают РХЧ по основному радионуклиду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радиофармацевтические лекарственные препараты [ОФС.1.11.0001] // Государственная фармакопея Российской Федерации 15 изд. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-11radiofarmatsevticheskie-lekarstvennye->

В ВЭЖХ подобная схема детектирования, например, для препаратов ^{225}Ac , возможна только путем сбора узких фракций элюента на выходе из колонки и измерения в них активности дочерних радионуклидов после установления радиоактивного равновесия (от 30 мин до нескольких часов) [2], что практически неприменимо в условиях реального контроля качества РФЛП.

Оптимальное решение – использовать радиометрический детектор с жидким сцинтиллятором, с которым смешивается элюент, выходящий из колонки. Затем в ячейке с прозрачным капилляром с помощью ФЭУ регистрируются испускаемые кванты света. Производителем разработана схема регистрации и изготовлены опытные образцы альфа- и бета-радиометрического детектора с жидким сцинтиллятором, которые проходят стендовые испытания и в ближайшее время альфа-/бета-радиометрический детектор будет включен в состав ВЭЖХ "Скорород".

preparaty
2. **Hooijman E.L.** et al. Ac225 radiochemistry through the lens of [^{225}Ac]AcDOTATATE // EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2025) 10:9. <https://doi.org/10.1186/s41181-025-00332-z>