



ФГУП | ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ПО ПРОЕКТИРОВАНИЮ И РАЗВИТИЮ
ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ФМБА России

«Завод «Медрадиопрепарат» – индикатор развития ядерной медицины в России



Успех в лечении онкологических заболеваний в настоящее время невозможен без развития ядерной медицины. Развитие этой высокотехнологичной области напрямую связано с развитием предприятий и организаций, которые способны производить эффективные и безопасные современные радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) для радионуклидной диагностики и терапии онкологических и других тяжелых заболеваний.

ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России – флагман в производстве терапевтических РФЛП в России – в этом году отмечает 55-летний юбилей. Предприятие стояло у истоков становления ядерной медицины в России, являлось и по настоящее время остается самым крупным производителем терапевтических РФЛП в нашей стране. Поэтому история развития предприятия – это история развития ядерной медицины в России.

С.В. Лосева, О.Н. Илющенко, А.В. Антонюк, Т.В. Кишкина, О.А. Нагурный, М.А. Золотарев, М.В. Горячева

Директор ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России
Юрий Рангаев

Директор «Завод «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России
Александр Зверев



ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России (до 2010 года ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат» ФМБА России) (далее – Предприятие) является держателем тринадцати регистрационных удостоверений (РУ) на РФЛП.

В данной статье авторы представляют анализ производственного опыта,

полученного Предприятием за годы становления и развития, – основные достижения и сложности, которые приходится преодолевать, во взаимосвязи с общими тенденциями развития ядерной медицины в нашей стране.

Отдельный раздел посвящен оценке перспектив развития предприятия в аспекте современных научных тенденций в области радионуклидной диагностики и терапии, современных законодательных и регуляторных требований к производителям лекарственных средств для медицинского применения.

Основные исторические вехи. Анализ накопленного опыта

1 апреля 1967 года на базе производственного сектора препаративной лаборатории Института биофизики МЗ СССР в соответствии с приказом министра здравоохранения СССР от 17 марта 1967 года № 45 создано производственное предприятие – Завод медицинских радиоактивных препаратов «Медрадиопрепарат» с одновременным выполнением функций опытной производственной базы Отдела радиофармпрепаратов Института биофизики. Основным назначением предприятия на тот момент была постановка на серийное производство препаратов, меченных радиоактивными изотопами, наборов реагентов, радиоизотопных генераторов и источников ионизирующего излучения для нужд отечественной медицины по технологиям, разработанным в Институте биофизики.

Завод «Медрадиопрепарат» (далее по тексту – Завод) стал первым и в течение десяти лет оставался единственным производственным предприятием, специализирующимся на выпуске радиофармацевтических лекарственных средств. Основные события за период работы Предприятия представлены в таблице 1.

В разные годы на нашем Предприятии серийно выпускались РФЛС, содержащие более тридцати четырех наименований радионуклидов. Перечень РФЛС, производимых наибольшими сериями, за период 1969–2022 годов представлен в таблице 2. Также осуществлялись внедрение и постановка на серийное производство новых препаратов, разработанных специалистами Института биофизики.

С 1970 по 1990 год Завод являлся основным поставщиком РФЛП, наборов реагентов для приготовления РФЛП в клиниках и изотопных генераторов. Осуществлялось серийное производство свыше 80 % от общего объема всех препаратов, используемых в лечебных учреждениях нашей страны. Продукция Завода направлялась в более чем 400 медицинских учреждений, а также на экспорт в Болгарию, Венгрию, Вьетнам, Германию, Кубу, Монголию, КНДР, Польшу,

Таблица 1. Основные вехи развития Предприятия

Временной период	Наименование предприятия	Основные события
1 апреля 1967	Завод медицинских радиоактивных препаратов («Медрадиопрепарат») МЗ СССР	Создание первого в СССР Завода по производству РФЛП и источников для медицинского применения на базе препаративной лаборатории Института биофизики МЗ СССР
1970–1979	«Завод «Медрадиопрепарат» МЗ СССР	Внедрение в производство и промышленный выпуск РФЛП на основе 34 видов изотопов. Поставки продукции более чем в 500 медицинских учреждений
1980–1989	«Завод «Медрадиопрепарат» МЗ СССР	Внедрение технологии получения РФЛП Галлия хлорид, ²⁰¹ Tl. Производство 134 видов продукции. Выпуск 100 тысяч упаковок РФЛС в год
1990–1999	Завод «Медрадиопрепарат» Главного управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РСФСР	Падение производства в 100 раз. Запуск производства препаратов с изотопами ¹²³ I и ⁸⁹ Sr
2000–2009	ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат» Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат» ФМБА России	Модернизация и переоснащение производства без остановки выпуска РФЛС. Подтверждение регистрации препаратов, получение бессрочных регистрационных удостоверений на наибольшее число препаратов. Разработка технологии производства терапевтического РФЛП «Натрия йодид, ¹³¹ I» в лекарственной форме капсулы
2010–2017	ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России с производственной площадкой – филиал «Завод Медрадиопрепарат», г. Москва	Образование Федерального центра, начало деятельности по проектированию объектов ядерной медицины, в том числе специализированных лечебных учреждений. Реконструкция предприятия с полной остановкой производства РФЛС (2010–2011 годы). Возобновление выпуска РФЛС. Получение бессрочной лицензии на производство лекарственных средств. Собственные разработки терапевтических РФЛС с изотопами ¹⁸⁸ Re, ¹⁷⁷ Lu

Румынию, Чехословакию. В общей сложности на Заводе было внедрено и налажено серийное производство более 100 различных РФЛС. Все препараты проходили доклинические и клинические испытания, подготовку регистрационных досье, процесс регистрации в МЗ СССР, после чего они разрабатывались к медицинскому применению и выпускались в соответствии с ВФС (Временная фармакопейная статья), срок действия которой был ограничен одним годом. В связи с этим Завод постоянно проводил работу для подтверждения разрешения к медицинскому применению выпускаемых РФЛП и получению бессрочных регистрационных удостоверений.

С 1990 года в условиях усиливающегося экономического кризиса в стране и вследствие вызванного этим значительного уменьшения применения РФЛП в лечебных учреждениях, произошло существенное снижение объемов производства – по сравнению с уровнем 1986 года уменьшилось более чем в 100 раз. Для преодоления экономического кризиса была обновлена номенклатура РФЛС и начато внедрение в производство современных и востребованных в клиниках короткоживущих диагностических препаратов, производимых нашим Предприятием, снижается, при этом востребованность терапевтических РФЛП увеличивается.

В 2000 году в ядерной медицине начинается активное развитие диагностических методов с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ и ПЭТ/КТ). При лечебных учреждениях открываются множество ПЭТ-центров, в которых изготавливают диагностические РФЛП с ультракороткоживущими изотопами – ¹⁸F, ¹¹C, ¹⁴N. Востребованность некоторых диагностических препаратов, производимых нашим Предприятием, снижается, при этом востребованность терапевтических РФЛП увеличивается.

В 2000–2009 годах для увеличения производственных мощностей осуществлен ремонт ряда помещений Предприятия, частично проведено техническое переоснащение Завода без остановки производства. Успешно подтверждена регистрация в Министерстве здравоохранения Российской Федерации всех препаратов в номенклатуре предприятия, получено 13 бессрочных

регистрационных удостоверений. Таким образом, к данному периоду времени произошла естественная оптимизация номенклатуры Предприятия – в связи с развитием ПЭТ-технологий исчезла необходимость в большой номенклатуре ультракороткоживущих диагностических препаратов, что позволило сосредоточиться на серийном выпуске наиболее востребованных лечебными учреждениями препаратов для диагностики на основе ¹²³I, ⁶⁷Ga и препаратов для терапии на основе ¹³¹I, ⁸⁹Sr.

Накопленный к этому моменту уникальный производственный, экспериментальный, методический опыт и компетенции позволили начать собственные разработки новых, в первую очередь терапевтических препаратов на основе ¹⁸⁸Re, ¹⁷⁷Lu и разработки перспективных активных фармацевтических субстанций с радионуклидами для последующего изготовления из них РФЛП в клиниках. Для проведения исследований и фармацевтической разработки в структуре Предприятия в 2000 году образован научно-исследовательский отдел.

В 2010 году на базе Завода создается ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России (далее по тексту – Центр), с производственной площадкой – филиалом «Завод «Медрадиопрепарат», г. Москва. Таким образом, Предприятие расширяет свои компетенции, добавив еще

Таблица 2. Перечень* РФЛС, производимых ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России» из различных изотопов в период 1969–2022 годов

№ п/п	Наименование РФЛС, лекарственная форма	Область применения	Даты начала и окончания производства РФЛС
1	Натрия хлорид, ²⁴ Na, раствор для инъекций	РНД в кардиологии	Выпускались в 1969–1980 годах, в настоящее время не востребованы лечебными учреждениями
2	Калия хлорид, ⁴² K, раствор для инъекций		
3	Рубидия хлорид, ⁸⁶ Rb, раствор для инъекций		
4	Натрия фосфат, ³² P, изотонический раствор для инъекций	РНД и РНТ заболеваний скелета	
5	Кофоцит, ³² P, набор для получения РФЛП	РНД и РНТ заболеваний печени	
6	Котрисилит, ⁹⁰ Y, набор для получения РФЛП	РНД и РНТ опухолей и суставов	
7	Смесь воздушно-ксеноновая, ¹³³ Xe	РНД заболеваний органов дыхания	
8	Меди хлорид изотонический раствор, ⁶⁴ Cu, раствор для инъекций	РНД головного мозга	
9	Раствор коллоидного палладия, ¹⁰³ Pd	РНД опухолей	
10	Натрия фторид б/н в изотоническом растворе, ¹⁸ F, раствор для инъекций	РНД опухолей	
11	Глициновый комплекс цинка, ^{69m} Zn	РНД и РНТ опухолей	
12	Кальция хлорид изотонический, ⁴⁵ Ca, раствор для инъекций	РНД и РНТ заболеваний скелета	
13	Раствор коллоидного золота, ¹⁹⁸ Au, раствор для внутривенного введения	Определение кровотока печени, функции РЭС, сканирование лимфатических узлов, РНТ тканей, лимфатических сосудов	
14	Изотонический раствор, ⁸⁵ Sr, раствор для инъекций	РНД заболеваний скелета	
15	Котех, ^{99m} Tc, набор для получения РФЛП	РНД заболеваний печени и селезенки	
16	Капсулы желатиновые с ⁵¹ Cr	РНД РЭС, гематология	
17	Натрия пертехнетат, ^{99m} Tc, генераторный	Приготовление различных РФЛП для РНД щитовидной железы	Выпускался в 1969–2000 годах, технология передана предприятию ГК «Росатом»
18	Цианкобаламин (Витамин В ₁₂), ⁵⁸ Co	Оценка состояния гемопоза и поджелудочной железы	Выпускался в 1970–1990 годах, в настоящее время не востребован лечебными учреждениями
19	Олитрол, ⁹¹ Y, набор для изготовления РФЛП	РНТ опухолей головного мозга	Выпускались в 1981–1990 годах, в настоящее время не востребованы лечебными учреждениями
20	Индипен, ^{113m} In, набор для получения РФЛП	Исследование функции почек, радионуклидная ангиография	
21	Натрия о-йодгиппурат, ¹²⁵ I, раствор для инъекций	Оценка функционального состояния почек	
22	Коинд, ¹¹¹ In	РНД заболеваний печени и селезенки	

№ п/п	Наименование РФЛС, лекарственная форма	Область применения	Даты начала и окончания производства РФЛС
23	Альбумин, ¹³¹ I, макроагрегаты	Исследование параметров гемодинамики	Выпускались в 1970–1990 годах, в настоящее время не востребованы лечебными учреждениями
24	Бенгальская роза, ¹³¹ I	РНД гепатобилиарной системы	
25	Натрия о-йодгиппурат, ¹³¹ I, раствор для инъекций	Оценка функционального состояния почек	
26	Корен, ^{99m} Tc, набор для изготовления РФЛП	РНД заболеваний печени и селезенки	Выпускались в 1981–1990 годах, в настоящее время не востребованы лечебными учреждениями
27	Таллия хлорид, ²⁰¹ Tl	РНД в кардиологии	
28	Железа сульфат, ⁵⁹ Fe, капсулы	Гематология	Выпускался в 1981–2000 годах, в настоящее время не востребован лечебными учреждениями
29	Галлия цитрат, ⁶⁷ Ga, раствор для инъекций	РНД системных лимфопролиферативных заболеваний	Выпускался в 1969–2017 годах, в настоящее время не востребован лечебными учреждениями
30	Натрия о-йодгиппурат, ¹²³ I, раствор для инъекций	Оценка функционального состояния почек	Выпускался в 2000–2020 годах, в настоящее время не востребован лечебными учреждениями
31	Натрия перренат, ¹⁸⁸Re, экстракционный раствор для приготовления РФЛП	Для изготовления терапевтических и диагностических РФЛП	Выпускается с 2012 года по настоящее время
32	Натрия йодид, ¹³¹I, раствор для приема внутрь	РНД и РНТ заболеваний щитовидной железы	Выпускается с 1970 года по настоящее время
33	Натрия йодид, ¹³¹I, капсулы		Выпускается с 2000 года по настоящее время
34	Стронция хлорид, ⁸⁹Sr, раствор для инъекций	РНД и паллиативная терапия при костных метастазах	Выпускаются с 2000 года по настоящее время
35	Натрия йодид, ¹²³I, изотонический, раствор для внутривенного введения и приема внутрь	РНД заболеваний щитовидной железы	
36	МИБГ, ¹²³I, раствор для внутривенного введения	Визуализация состояния симпатической нервной системы, РНД нейроэндокринных опухолей, в том числе в педиатрии	
37	Лютеция хлорид, ¹⁷⁷Lu, субстанция-раствор для приготовления РФЛП	Для изготовления терапевтических РФЛП	Выпускается с 2019 года по настоящее время
38	Натрия йодид, ¹³¹I, субстанция-раствор для приготовления РФЛП	Для изготовления терапевтических РФЛП	Выпускается с 2020 года по настоящее время

РНД – радионуклидная диагностика, РНТ – радионуклидная терапия

* Примечание: для составления таблицы использованы материалы статьи Г.Е. Кодиной «Институт биофизики – место рождения отечественной ядерной медицины», Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. № 5.

один вид деятельности – проектирование и строительство объектов ядерной медицины, к которым относятся специализированные лечебные учреждения с возможностью проведения процедур радионуклидной диагностики и терапии.

Период 2010–2017 годов стал самым непростым в истории Предприятия. В связи с расширением штата, необходимостью увеличения и модернизации производственных мощностей для наращивания объемов выпуска препаратов, связанной с меняющейся конъюнктурой рынка, а также необходимостью соответствия регулятор-

ным требованиям в 2010–2011 годах прошла масштабная реконструкция производственных площадей с остановкой выпуска РФЛС почти на год. Сохранение квалифицированного коллектива в этот период, несмотря на продолжительный простой, позволило быстро запустить производство после проведения реконструкции. В первую очередь предприятие возобновило выпуск наиболее социально значимых и востребованных лечебными учреждениями препаратов. Возобновлено и автоматизировано производство РФЛП «Натрия йодид, ¹³¹I» в лекарственной форме капсулы. Проведена

перерегистрация данного препарата, получено бессрочное РУ.

Также в этот период произошли серьезные законодательные изменения в сфере обращения и производства лекарственных средств: в 2010 году вышел Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в котором законодательно закреплены две категории РФЛС – подлежащие и не подлежащие регистрации. В 2013 году вышел Приказ Минпромторга РФ № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», в котором введены строгие требования к условиям



Фото 1. Бригада аппаратчиков по производству препаратов с йодом-131

производства РФЛС. Введение в действие этих нормативно-правовых актов отразилось на развитии всех производителей РФЛС, которым пришлось приводить в соответствие с новыми требованиями, что повлекло большие финансовые и персональные затраты и существенно замедлило внедрение новых препаратов в производство.

Наше предприятие не явилось исключением, был проведен большой объем работ – перерегистрация всей текущей номенклатуры РФЛС, пересмотр почти всей внутренней документации по системе обеспечения качества. Начата дополнительная реконструкция и переоснащение некоторых производственных помещений. Ввиду сложившейся ситуации внедрение в производство новых лекарственных средств в этот период не проводилось. Номенклатура предприятия сократилась до 12 наименований – основных, востребованных лечебными учреждениями диагностических и терапевтических лекарственных средств.

Приказ Министерства здравоохранения РФ № 211н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях», опубликованный в 2015 году, определил упрощенный порядок изготовления РФЛП без регистрации, что способствовало расширению номенклатуры изготавливаемых препаратов и количества клиник-изготовителей и ПЭТ-центров.

Коллектив – залог успеха развития нашего предприятия

Особенностями производства радиофармацевтических лекарственных средств являются особые условия труда, связанные с использованием радиоактивных веществ, небольшие по количеству единиц выпускаемые серии, высокая частота выпуска серий (более десяти выпускаемых серий в неделю), короткий по времени (от одного до нескольких часов) производственный цикл. Эти

особенности производства накладывают большую ответственность на персонал, который на предприятии всегда был высокой квалификации. Специалисты Завода стали пионерами в организации серийного производства и контроля качества РФЛС в нашей стране. С их помощью разрабатывались новые требования к организации и производству лекарственных средств с учетом специфики – радиоактивности. Сотрудники Завода оказывали большую помощь в становлении отрасли по производству РФЛС, проводили передачу технологий и обучение специалистов других предприятий.

На Предприятии всегда большое внимание уделялось обучению и повышению квалификации персонала. В результате чего сформировался высококвалифицированный сплоченный коллектив инженерного и среднего персонала (фото 1). Некоторые специалисты работают на предприятии более 40 лет. За годы работы сотрудниками предприятия разработано и внедрено в серийное производство и контроль качества множество ноу-хау. Это технологии, уникальное технологическое оборудование и приборы для контроля качества, которые позволили оптимизировать процесс производства, значительно уменьшить потери радиоактивного сырья, сократить время производства и вредное воздействие на персонал.

Настоящее. Переходный период

В настоящее время, несмотря на постоянную необходимость адаптации к быстро меняющимся реалиям, нашему Предприятию удается осуществлять стабильный выпуск РФЛС в гражданский оборот в соответствии с номенклатурой предприятия, включающей в себя шесть наименований готовых лекарственных форм и три наименования активных фармацевтических субстанций. Сегодня предприятие выпускает более 320 серий РФЛС в год. Для осуществления полноценной производственной деятельно-

сти в соответствии с законодательством РФ предприятие имеет четыре соответствующие лицензии и заключения о соответствии требованиям федеральных норм и правил в области использования атомной энергии и государственным санитарно-гигиеническим нормам и правилам. Предприятие регулярно подтверждает свое соответствие всем необходимым требованиям, затрачивая на это временные, персональные и материальные ресурсы. Несмотря на имеющиеся сложности, продолжается внедрение в производство новых, востребованных лечебными учреждениями наименований РФЛС.

В 2019–2020 годы Предприятие первым в России зарегистрировало две новые фармацевтические субстанции с радионуклидами ^{177}Lu и ^{131}I для приготовления радиофармацевтических лекарственных средств.

В период 2018–2022 годов проводится актуализация по действующей Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) всех регистрационных досье на РФЛС. Про-



Фото 2 а, б. Производственные помещения РФЛС

Таблица 3. Препараты, находящиеся в разработке и на стадии клинических исследований на 2022–2023 годы

№ п/п	Наименование РФЛС	Стадия внедрения	Область применения
1	МСА 20-40, ^{188}Re	Производство препарата для КИ	РНТ первичной гепатоцеллюлярной карциномы и метастатических образований в печени
2	МСА 5-10, ^{188}Re	Производство препарата для КИ	РНТ воспалительных заболеваний суставов
3	DOTA-PSMA, ^{177}Lu	Производство препарата для КИ	РНТ рака предстательной железы
4	DOTATATE, ^{177}Lu (дженерик Lutathera)	Разработка технологии	РНТ нейроэндокринных опухолей различных локализаций
5	Радия хлорид, ^{223}Ra (дженерик Ксофиго)	Разработка технологии	РНТ кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости скелета

дены две инспекции на подтверждение соответствия лицензионным требованиям на производство лекарственных средств для медицинского применения. Проводятся исследовательские работы по шести новым РФЛП с радионуклидами ^{223}Ra , ^{177}Lu , ^{188}Re .

В связи с переходом на законодательство ЕАЭС в части регистрации лекарственных средств, условий их производства и изменениями в законодательстве о лицензировании производства лекарственных средств, на Предприятии активно ведутся работы по подготовке к переоформлению лицензии на производство лекарственных средств и к проверке на соответствие требованиям надлежащих производственных практик (GMP) ЕАЭС.

Будущее. Перспективы развития

Основной стратегией развития нашего предприятия в сфере производства РФЛС в будущем является упор на расширение номенклатуры и объемов производства терапевтических лекарственных средств и производства АФС с радионуклидами, соответствующих требованиям Государственной фармакопеи, которые могут использоваться как в условиях «ядерной

аптеки» для изготовления персонализированных готовых лекарственных препаратов, так и для изготовления готовых лекарственных форм в специализированных отделениях лечебных учреждений, где они и будут применяться.

Задачи Предприятия на ближайшую перспективу:

- получение сертификата о Соответствии требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС;
- приведение регистрационных досье на все выпускаемые РФЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС;
- разработка и внедрение в производство новых РФЛС с применением альфа-излучателей, РФЛП с применением «таргетных носителей», «тераностических пар» (таблица 3);
- регистрация в странах ЕАЭС.

В заключение хотелось бы отметить, что за 55 лет наше Предприятие прошло путь от препаративной лаборатории – производственной площадки Института биофизики МЗ СССР, на которую передавались технологии получения и контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств, до современного предприятия полного цик-



Фото 3. Контроль качества РФЛС

ла, обладающего широкими компетенциями в области научной и фармацевтической разработки, производства, контроля качества и регистрации инновационных радиофармацевтических лекарственных средств, а также в области проектирования объектов ядерной медицины, к которым относятся лечебные учреждения для радионуклидной диагностики и терапии.

Одним из основных факторов, влияющих на дальнейшее успешное развитие нашего предприятия, является преемственность поколений, которая обеспечивает сохранение и приумножение накопленных знаний и опыта в области производства РФЛС.

Однако важно отметить, что успешное развитие таких уникальных предприятий и вместе с ними высокотехнологичной ядерной медицины требует больших вложений как в процесс совершенствования материально-технической базы и научные исследования, так и в процессы последующей регистрации РФЛС. С учетом политики государства о доступности высокотехнологичной медицинской помощи для населения производство РФЛС не является быстро окупаемой сферой деятельности и не приносит быстрой коммерческой выгоды. Поэтому для дальнейшего развития Предприятия необходимо содействие государства как в области законодательного регулирования (гармонизация законодательства и снижение излишней «зарегулированности»), так и финансовой поддержки инновационных исследований и увеличения числа лечебных учреждений, способных оказывать высокотехнологичную помощь – радионуклидную диагностику и терапию.▲

123098, г. Москва, ул. Живописная,
д. 46, стр. 15
Тел.: (499) 281-91-61
E-mail: info@fcpr.ru
www.fcpr.ru