

<https://doi.org/10.52676/1729-7885-2026-2-120-130>
УДК 615.849.2; 544.582.3

ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ^{18}F » НА ЦИКЛОТРОНЕ МАЛОЙ МОЩНОСТИ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**А. Х. Ибрагимов^{1,3*}, А. Н. Гурин¹, Г. Т. Жумашова³, А. М. Ворлитских^{1,2},
Е. Т. Чакрова¹, А. М. Турар⁴, Г. Е. Абылкасова⁵**

¹ Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан

² Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

³ Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

⁴ ТОО «НИИ «Эмирмед»

⁵ Восточно-Казахстанский государственный университет им. С. Аманжолова

* E-mail для контактов: adam_ibragimov_adam@mail.ru

В работе проведен сравнительный анализ аптечного и промышленного производства радиофармацевтического препарата 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F -ФДГ). Рассмотрены инфраструктура, технологический процесс синтеза, системы очистки и фасовки, а также контроль качества, включая радионуклидную и радиохимическую чистоту, содержание остаточных растворителей, бактериальных эндотоксинов, pH и стерильность. Показано, что маломасштабное аптечное производство на базе компактного циклотронного комплекса с кассетными модулями синтеза обеспечивает сопоставимое качество препарата с централизованным промышленным производством на высокоэнергетическом циклотроне с расширенной аналитической инфраструктурой. Аптечная модель позволяет реализовать принцип «доза по требованию», снижая потери активности и обеспечивая гибкую доставку для пациентов конкретного центра. Промышленная модель обеспечивает высокую производительность и централизованное снабжение сети ПЭТ-центров. Результаты подчеркивают, что обе организационные модели способны поддерживать высокие стандарты качества и безопасности ^{18}F -ФДГ, а выбор подходящей схемы производства зависит от масштаба центра, потоков пациентов и логистических особенностей региона.

Ключевые слова: ^{18}F -ФДГ, ПЭТ, аптечное производство, промышленное производство, радиофармацевтический препарат, контроль качества, ядерная медицина

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире активно разрабатываются и внедряются различные медицинские технологии. Особое внимание уделяется использованию инновационных подходов в лечении онкологических заболеваний. Ежегодно фиксируется около 14 миллионов новых случаев рака, а число летальных исходов превышает 9 миллионов [1].

Ядерная медицина использует радионуклиды для диагностики и лечения различных заболеваний, занимая важное место в современной медицинской практике [2].

В разных странах уровни обеспеченности ядерной медицины значительно различаются, что позволяет выделить несколько групп государств по степени ее развития. В таких государствах, как США, Япония, Германия, Бельгия и северные регионы Италии, эта область медицины достигла высокого уровня. Во Франции, Испании и Турции наблюдается активное внедрение передовых технологий [3].

В Казахстане функционирует 12 центров и отделений ядерной медицины (рисунок 1).

В Алматы работают Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Науч-

но-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, РГП на ПХВ «Институт ядерной физики», а также частные медицинские учреждения: ТОО «Орхун медикал», АО «Сункар» и ТОО «МедИнвестГрупп Казахстан», ТОО «HiLife» и ТОО «НИИ «Эмирмед» [4]. В Астане находятся такие центры ядерной медицины как Республиканский диагностический центр (РДЦ) и Больница Медицинского центра Управления Делами Президента. В городе Семей функционирует Центр ядерной медицины с лабораторией радионуклидной диагностики и отделением радионуклидной терапии. Национальный научный онкологический центр (ННОЦ) в городе Астана, в котором с 2025 года пациенты начали получать терапию йодом-131 [5].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является высокочувствительным методом функциональной визуализации, широко применяемым в онкологии, кардиологии и неврологии для оценки метаболических процессов *in vivo* [6–8].

Фтор-18 занимает ведущую позицию среди позитрон-излучающих радионуклидов благодаря оптимальному периоду полураспада (~110 мин) и благоприятным радиофизическим характеристикам,



Рисунок 1. Данные по расположению учреждений, занимающихся диагностикой и терапией в области ядерной медицины

обеспечивающим высокое качество ПЭТ-изображений [8–11]. Радиохимически он удобен для получения соединений с высокой молярной активностью, что обусловило широкое применение ^{18}F -меченых препаратов, прежде всего ^{18}F -ФДГ, в клинической практике [9–12, 13].

Современные международные рекомендации International Atomic Energy Agency и European Association of Nuclear Medicine указывают на устойчивый рост интереса к децентрализованным моделям производства радиофармацевтических препаратов, основанным на использовании компактных циклотронных комплексов и автоматизированных модулей синтеза. При этом централизованные производственные площадки продолжают играть ключевую роль в обеспечении крупных сетей ПЭТ-центров за счет высокой производительности и стандартизации процессов.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных технологическим аспектам синтеза ^{18}F -ФДГ и вопросам контроля качества, в литературе недостаточно систематизированы сравнительных данных по аптечной и промышленной моделям производства, особенно в контексте их организационно-технологической эквивалентности и применимости в различных системах здравоохранения. Данный аспект определяет актуальность настоящего исследования.

Научная новизна исследования заключается в обосновании функциональной эквивалентности аптечной и промышленной моделей производства ^{18}F -ФДГ при

различии масштабов и технологической инфраструктуры.

Научная новизна.

1. Впервые для Республики Казахстан проведено прямое сопоставительное исследование двух организационных моделей производства ^{18}F -ФДГ — аптечной (на компактном циклотроне BG-75, 7,5 МэВ) и промышленной (на высокоэнергетическом циклотроне C-30, 18–30 МэВ) — с оценкой по единому набору фармакопейных критериев качества.

2. Впервые показано, что использование циклотрона малой мощности (7,5 МэВ) в аптечной модели позволяет достичь радионуклидной чистоты ($\geq 99,9\%$) и радиохимической чистоты ($\geq 95\%$), полностью соответствующих требованиям Государственной фармакопеи РК, что не является тривиальным ввиду потенциального риска образования радионуклидных примесей при низкоэнергетическом облучении.

3. Впервые для Казахстана количественно охарактеризована аптечная модель производства («доза по требованию», производительность до 3 доз за цикл) как альтернатива централизованному промышленному производству (20–25 доз за цикл), что имеет прямое значение для оптимизации радиофармацевтического обеспечения в регионах с низким потоком пациентов и ограниченными логистическими возможностями.

Научный пробел и исследовательская проблема. В мировой практике производства ^{18}F -ФДГ сложились две основные организационные модели: централизованное промышленное производство на высокоэнер-

гетических циклотронах и децентрализованное (аптечное/госпитальное) производство на компактных циклотронах малой мощности. Для стран с развитой ядерной медициной сравнительные характеристики этих моделей подробно описаны в руководствах IAEA и EANM. Однако для Республики Казахстан, где сеть ПЭТ-центров активно развивается, а логистические условия (протяженная территория, неравномерное распределение центров) накладывают жесткие ограничения на доставку короткоживущих РФП, систематическое сравнение двух моделей производства с позиций достижимого качества препарата, масштабируемости и логистической эффективности не проводилось. Остается нерешенным вопрос: обеспечивает ли локальное аптечное производство на маломощном циклотроне качество ^{18}F -ФДГ, сопоставимое с централизованным промышленным или же требования к качеству вынуждают полагаться исключительно на крупные производственные площадки? Настоящая работа впервые для Казахстана представляет прямое сравнение двух моделей на основе реально функционирующих производственных линий (BG-75 vs C-30) с оценкой по единому набору фармакопейных критериев качества.

Цель исследования – провести комплексный анализ особенностей аптечного изготовления радиофармацевтического препарата 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) в сравнении с промышленной моделью производства с позиций инфраструктуры, технологии радиохимического синтеза и системы контроля качества.

Задачи исследования: описать инфраструктуру аптечного производства ^{18}F -ФДГ; охарактеризовать технологическую схему радиохимического синтеза и контроль качества ^{18}F -ФДГ в условиях аптечной радиофармации с указанием применяемых методов анализа и нормативных требований; привести в качестве сравнительного примера ключевые параметры промышленной модели производства ^{18}F -ФДГ; сопоставить перечень и методики испытаний качества ^{18}F -ФДГ в аптечной и промышленной моделях.

В рамках настоящего исследования сформулирована следующая научная гипотеза: аптечная (маломасштабная) модель производства 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкозы при соблюдении требований Государственной фармакопеи Республики Казахстан и принципов GMP/GPP обеспечивает качество радиофармацевтического препарата, сопоставимое с промышленным производством, несмотря на различия в инфраструктуре, масштабах и аналитическом обеспечении.

В представленной работе проводится комплексный анализ инфраструктуры производства радиофармацевтического препарата «Фтордезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций» с сопоставлением двух организационных моделей — промышленного и аптечно-

го (госпитального) изготовления. Описаны ключевые этапы технологического процесса, включая методики радиохимического синтеза, параметры очистки, фасовки и хранения, а также система контроля качества в соответствии с действующими фармакопейными требованиями и принципами GMP. На основе проведенного анализа определяются перспективы развития маломасштабного и промышленного производства 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) в Казахстане и его вклад в повышение доступности ПЭТ-диагностики за счет оптимизации моделей изготовления и логистики препарата.

Методы

Объекты исследования:

Радиофармацевтический препарат. Радиофармацевтический препарат 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), получаемый по стандартной схеме нуклеофильного замещения с использованием циклотронно-модульных комплексов.

Условия аптечного производства. Рассматривались условия маломасштабного аптечного производства ^{18}F -ФДГ на базе компактного циклотронного комплекса малой мощности и автоматического модуля синтеза кассетного типа, включая особенности организации технологического процесса и контроля качества в формате аптечной радиофармации.

Условия промышленного производства. В качестве сравнения анализировались условия промышленного производства ^{18}F -ФДГ на циклотронной установке с использованием модулей автоматического синтеза, ориентированных на выпуск высокоактивных серий и расширенный набор методов контроля качества.

Методы исследования:

При работе с радиофармацевтическим препаратом ^{18}F -ФДГ в условиях аптеки применялись методы, согласно государственной фармакопее Республики Казахстан.

Дизайн исследования и объем анализируемых данных. Исследование выполнено в формате сравнительного описательного анализа двух организационных моделей производства ^{18}F -ФДГ на основе реальных данных от двух производственных площадок, расположенных в г. Алматы.

Аптечная модель (ТОО «НИИ «Эмирмед», циклотрон BG-75): проанализированы 15 последовательных производственных серий, выпущенных в период с января 2026 г. по март 2026 г. Все данные – собственные, получены авторами непосредственно в ходе рутинного производства и контроля качества. Для каждой серии зафиксированы показатели: радионуклидная чистота, радиохимическая чистота, pH, содержание криптофикса, остаточные растворители, уровень бактериальных эндотоксинов, стерильность.

Промышленная модель (РГП на ПХВ «Институт ядерной физики», циклотрон Cyclone-30): использо-

ваны паспорта качества на 15 промышленных серий ^{18}F -ФДГ, выпущенных в аналогичный период (январь 2026 г. – март 2026 г.). Часть данных (методы высокоэффективной жидкостной хроматографии -ВЭЖХ, радионуклидная чистота) получена авторами в ходе совместных измерений на базе ИЯФ, часть (газовая хроматография, радио-тонкослойная хроматография) – предоставлена в виде протоколов контроля качества ИЯФ. Все использованные данные являются первичными документальными (не заимствованы из литературы).

Критерии сопоставимости сравнения. Для обеспечения корректности сравнения между разными площадками и оборудованием:

- оценка проводилась по идентичному перечню фармакопейных показателей (ГФ РК);
- методы контроля (гамма-спектрометрия, ВЭЖХ, LAL-тест) предварительно валидированы на каждой площадке согласно требованиям;

Ограничения исследования. Исследование не является статистическим: анализируются не вариационные выборки, а совокупность последовательных серий, соответствующих фармакопейным критериям. Статистическое сравнение средних не проводилось, так как все показатели находятся внутри нормативных пределов, а различие между значениями (например, 98,2% vs 98,7% радиохимической чистоты) не имеет научного смысла при пороге приемлемости 95%. Воспроизводимость подтверждается стабильностью показателей внутри допустимого диапазона на протяжении 5 месяцев.

Методы контроля качества радиофармацевтического препарата: гамма-спектрометрия для оценки радионуклидной чистоты и идентификации ^{18}F , высокоэффективная жидкостная хроматография для определения радиохимической и химической чистоты, содержания криптофикса и остаточных растворителей, радио-ТСХ (в ИЯФ) для дополнительной оценки радиохимической чистоты, LAL-тест для определения содержания бактериальных эндотоксинов, потенциометрическое измерение pH и микробиологический метод прямого посева для исследования стерильности [14,15].

В ТОО «НИИ «Эмирмед» применяется циклотронный комплекс BG-75, оптимизированный для задач клинического радиофармацевтического производства. Радиоактивный фторид-ион ^{18}F - получают на компактном медицинском циклотроне BG-75 (Best ABT Molecular Imaging, США) с энергией протонов 7,5 МэВ; скорость наработки составляет в среднем 2,0 мКи/мин ^{18}F при токе пучка 5,5 мкА, продолжительность облучения мишени с обогащенной ^{18}O -водой достигает 90 мин в зависимости от планируемого числа доз. Облученная мишень подается к модулю синтеза кассетного типа Biomarker Generator (Best ABT Molecular Imaging). Синтез ^{18}F -ФДГ осуществлялся по

стандартной нуклеофильной схеме представленной на рисунке 2, на защищенном предшественнике с последующим деацетилизированием 2 М раствором хлороводородной кислоты, многоступенчатой картриджной очисткой с финальной стерилизующей фильтрацией (0,22 мкм) и фасовкой.

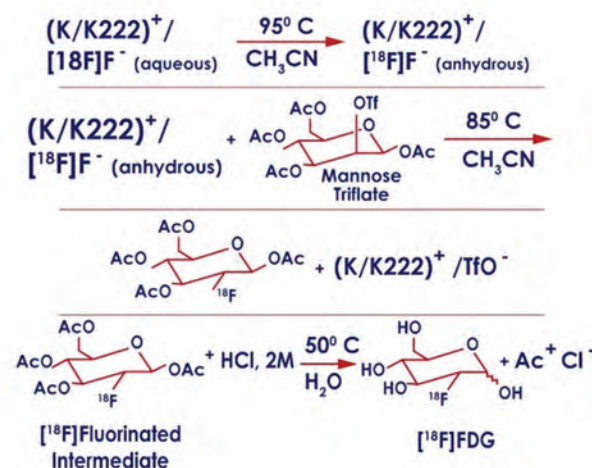


Рисунок 2. Схема химического синтеза ^{18}F -ФДГ

Контроль качества каждой серии включает определение радионуклидной чистоты и идентификации ^{18}F по периоду полураспада и энергетическому спектру методом гамма-спектрометрии на приборе CAPRAC-t (США); оценку химической чистоты, в том числе содержания межфазного катализатора криптофикса, остаточных органических растворителей, а также радиохимической чистоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на системе KNAUER (Германия). Содержание бактериальных эндотоксинов определяли с использованием LAL-теста на анализаторе Endosafe Nexgen-PTS (США). Определение pH проводили потенциометрическим методом на приборе pH-150МИ (Россия). Исследование на стерильность осуществляется на аутсорсинговой основе в Научно-практическом центре санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга. Все операции синтеза и контроля качества выполняются в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами, требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан, принципами GMP и GPP, а также действующими нормативными приказами Министерства здравоохранения Республики Казахстан [14,15].

В рамках настоящего исследования использован сравнительно-описательный подход к анализу аптечной и промышленной моделей производства 2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-2-дезоксид-D-глюкозы. Сравнение проводилось не на основе вариационных выборок, а на уровне технологических процессов, инфраструктурных решений и нормативно регламентированных показателей качества.

Поскольку исследование направлено на сравнение валидированных технологических схем и нормативных диапазонов показателей, а не на оценку статистически значимых различий между выборками серий, применение методов статистической обработки не предусмотрено. Проверка гипотезы осуществляется через подтверждение соответствия каждой серии критическим показателям качества согласно фармакопейным критериям «приемлемо/неприемлемо».

В качестве основных критериев сопоставления использованы:

- показатели качества готового радиофармацевтического препарата (радионуклидная и радиохимическая чистота, содержание химических примесей, pH, стерильность, уровень бактериальных эндотоксинов);
- применяемые методы и полнота аналитического контроля качества;
- характеристики технологического процесса (тип циклотронного оборудования, схема радиохимического синтеза, способы очистки и фасовки);
- масштаб производства (суммарная активность серии, количество доз за цикл);
- организационно-логистические особенности (централизованная модель распределения и модель «доза по требованию»).

Оценка проводилась на основе сопоставления полученных значений показателей качества с установленными фармакопейными требованиями и анализа их воспроизводимости в рамках каждой из рассматриваемых моделей.

В качестве сравнительного примера рассмотрен опыт производства ^{18}F -фтордезоксиглюкозы на площадке РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» (г. Алматы), ориентированной преимущественно на промышленное и исследовательское применение. В ИЯФ используется циклотрон Cyclone-30, обеспечивающий формирование одного или двух протонных пучков с энергией 18–30 МэВ и интенсивностью до 400 мкА, что позволяет реализовывать режимы облучения с более высоким уровнем наработки ^{18}F . Для радиосинтеза ^{18}F -ФДГ используются автоматические модули Synthra RNPlus и Synthra (Synthra GmbH, Германия), а также модули фирмы Neptis, работающие по кассетной технологии. Как и при аптечном изготов-

лении, применяются коммерческие кассеты и наборы реагентов, при этом технологическая схема в каждом случае адаптирована к особенностям используемого оборудования и выбранным режимам облучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан, на момент проведения исследования зарегистрированы несколько наименований радиофармацевтических лекарственных препаратов, из которых четыре производятся РГП на ПХВ «Институт ядерной физики». К ним относятся натрия йодид (^{131}I), раствор для перорального применения; натрия пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), раствор для инъекций; а также фтордезоксиглюкоза (^{18}F), выпускаемая в форме раствора для инъекций. В 2024 году Больницей Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан осуществлена государственная регистрация препарата «Фтордезоксиглюкоза (^{18}F)», кроме того, в 2021 году был зарегистрирован препарат «Натрия йодид (^{131}I)», производимый ТОО «Институт изотопов».

Анализ действующей Государственной фармакопеи Республики Казахстан показал, что в ней представлены 10 частных монографий, посвященных радиофармацевтическим препаратам. Для аптечного изготовления 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-глюкозы спецификации качества формируются на основе общих и частных статей ГФ РК, определяющих перечень обязательных испытаний и предельные нормы. Для промышленного производства дополнительно могут использоваться гармонизированные требования Фармакопеи ЕАЭС и ведущих зарубежных фармакопей.

В ходе исследования установлено, что ^{18}F -фтордезоксиглюкоза обладает как «аптечной», так и промышленной доступностью. Аптечная модель обеспечивает выпуск серий с суммарной активностью, достаточной для обслуживания потока пациентов одного центра, при этом объемная активность готового препарата находилась в пределах, регламентированных фармакопей, а pH – в диапазоне, соответствующем требованиям к инъекционным растворам. Радионуклидная чистота по данным гаммаспектрометрии составляет не менее 99,9 %, а радио-

Таблица 1. Преимущества и недостатки централизованного и аптечного изготовления ^{18}F -ФДГ

Модель организации	Преимущества	Недостатки
Аптечное изготовление ^{18}F -ФДГ	1) Не требуется государственная регистрация препарата; 2) Возможность развернуть производство с минимальным штатом; 3) Введение препарата пациенту практически сразу после изготовления	Относительно низкий уровень суммарной активности серии, что ограничивает число пациентов в одном производственном цикле
Крупные производственные площадки	1) Выпуск высокоактивных серий; 2) Возможность централизованного снабжения сети ПЭТ-центров	1) Требуется значительные капитальные вложения в инфраструктуру и оборудование; 2) Более крупный штат персонала; 3) Длительные регуляторные процедуры (регистрация радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП))



Рисунок 3. – Пример циклотрона централизованного производства C-30

химическая чистота, определяемая методом ВЭЖХ, составляла, как правило, не менее 95%, что соответствует фармакопейным критериям приемлемости. Содержание межфазного катализатора (криптофикса) и остаточных органических растворителей находилось ниже установленных предельных значений, а уровень бактериальных эндотоксинов не превышал допустимые нормативы, что подтверждает микробиологическую безопасность препарата.

Сравнительный анализ показал, что в промышленной модели достигаются более высокие значения суммарной активности серии, при сохранении сопоставимых показателей качества: радионуклидная чистота также превышает 99,9%, радиохимическая чистота соответствует фармакопейным требованиям, а параметры pH, химической чистоты и микробиологической безопасности находятся в установленных нормативных диапазонах. Таким образом, различия между моделями касаются преимущественно масштабов производства и используемой аналитической инфраструктуры, но не приводят к ухудшению качества готового радиофармацевтического препарата.

Сопоставление применяемых схем контроля качества показало (таблица 2) их принципиальную эквивалентность по перечню критических показателей. В обоих случаях выполняются испытания на идентификацию радионуклида ^{18}F по периоду полураспада и характерному гамма-спектру, подтверждение под-

линности 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы и определение ее содержания методом ВЭЖХ, измерение объемной активности, контроль pH, визуальный контроль прозрачности и отсутствия механических включений, а также микробиологические испытания на стерильность и содержание бактериальных эндотоксинов (рисунок 3, 4). Отличия заключаются в использовании дополнительных методов (газовая хроматография,

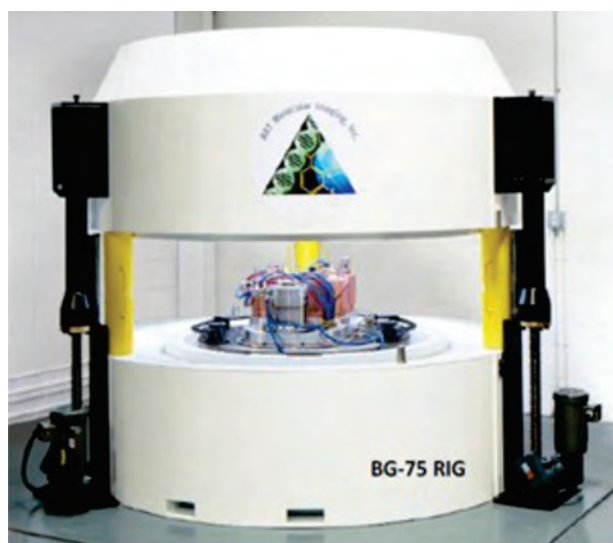


Рисунок 4. Пример циклотрона аптечного изготовления BG-75

**ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
«ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ 18F» НА ЦИКЛОТРОНЕ МАЛОЙ МОЩНОСТИ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Таблица 2. Испытания, методы и критерии приемлемости

Испытания	Изготовление ¹⁸ F-ФДГ Циклотрон BG-75	Производство ¹⁸ F-ФДГ Циклотрон С-30	Критерии приемлемости
Описание	Визуально	Визуально	Прозрачный раствор, бесцветный или слегка желтого цвета
Идентификация ¹⁸ F	Гамма-спектрометрия	Гамма-спектрометрия	Основной пик гамма-излучения должен соответствовать энергии 0.511 МэВ
Идентификация 2-[¹⁸ F]фтор-2-дезоксид-глюкоза	ВЭЖХ	ВЭЖХ	При проведении испытаний «Радиохимическая чистота» на хроматограмме испытуемого раствора, полученной с помощью гамма-детектора, время удерживания основного пика на хроматограмме гамма-детектора не должно отличаться от времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения полученного при помощи рефрактометрического детектора.
Содержание 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза, мг/мл	ВЭЖХ	ВЭЖХ	При проведении испытаний «Радиохимическая чистота» на хроматограмме испытуемого раствора, полученной с помощью рефрактометрического детектора, площадь основного пика 2-фтор-2-дезоксид-глюкозы не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.
pH	Потенциометрия /pH индикаторные полоски	Потенциометрия /pH индикаторные полоски	От 4.5 до 8.5
Стерильность	Метод прямого посева	Метод прямого посева	Препарат должен быть стерильным
Радионуклидные примеси	Гамма-спектрометрия	Гамма-спектрометрия	Не должны превышать 0,1% от общей радиоактивности
Содержание криптофикса	ВЭЖХ	Бумажная хроматография	<2.2 мг/V, где V, максимальный объем введения пациенту
Остаточные растворители - ацетонитрила - этанола	ВЭЖХ	ГХ	не более 410/V мкг ацетонитрила не более 5000 мкг/V этанола - где V, максимальный объем введения пациенту
Бактериальные эндотоксины, МЕ/мл	LAL-тест	LAL-тест	не более 175 МЕ/V - где V, максимальный объем введения пациенту
Радиохимическая чистота	ВЭЖХ	ВЭЖХ/Тонкослойная хроматография	не менее 95% от общей радиоактивности.

радио-ТСХ) в промышленной модели для расширенного профиля примесного состава.

В целом полученные результаты показывают (таблица 3), что как аптечное, так и промышленное производство ¹⁸F-ФДГ обеспечивают стабильное получение препарата с воспроизводимыми показателями качества, соответствующими требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан и гармонизированным фармакопейным подходам.

В условиях аптечного производства на компактном циклотроне малой мощности один цикл синтеза ¹⁸F-ФДГ обычно обеспечивает дозы для 3 пациентов,

тогда как промышленный комплекс позволяет выпускать серийно до 20–25 доз за цикл. Реальное число доз зависит от фасовки, массы пациента и выбранного протокола сканирования, что определяет планирование производственного цикла и логистику доставки препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов контроля качества показал, что аптечное изготовление 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкозы обеспечивает полный набор критических показателей в объеме, требуемом Государственной

Таблица 3. Основные показатели качества ¹⁸F-ФДГ по сериям

Показатель	Изготовление ¹⁸ F-ФДГ		Производство ¹⁸ F-ФДГ		Соответствует / Не соответствует
	Результат (n = 15)	Критерий (при V = 3,5)	Результат (n = 15)	Критерий (при V = 8)	
Радионуклидная примеси, %	Не обнаружены (< 0.1)	< 0.1	Не обнаружены (< 0.1)	< 0.1	Соответствует
Радиохимическая чистота (ВЭЖХ), %	98,6	≥ 95	97,9	≥ 95	Соответствует
pH	7.0	От 4.5 до 8.5	5.5	От 4.5 до 8.5	Соответствует
Содержание криптофикса, мкг/мл	< 629	Не более 629	< 280	Не более 280	Соответствует
Бактериальные эндотоксины, МЕ/мл	5-48 (медиана 23)	Не более 50	< 2.00	Не более 22	Соответствует
Стерильность	Стерильно	Должен быть стерильным	Стерильно	Должен быть стерильным	Соответствует

фармакопеей Республики Казахстан. Радионуклидная и радиохимическая чистота, содержание криптофиска и остаточных растворителей, объемная активность, pH, стерильность и уровень бактериальных эндотоксинов соответствуют установленным предельным нормам. Это позволяет говорить о соответствии получаемого препарата как национальным требованиям, так и общепринятым международным нормам к оценке качества радиофармацевтических препаратов. Существенное значение имеет не только достижение нормативных показателей, но и воспроизводимость результатов между сериями, что свидетельствует о стабильности и управляемости аптечной технологической схемы.

Сопоставление с централизованной моделью производства на базе более энергоемкой циклотронной установки и расширенной аналитической инфраструктуры показывает, что по основным показателям качества аптечное изготовление ^{18}F -ФДГ полностью отвечает установленным требованиям. Выявленные различия касаются, прежде всего, набора применяемых аналитических методов и приборного оснащения (например, использование газовой хроматографии и радио-ТСХ в промышленной схеме), тогда как результирующие значения радионуклидной и радиохимической чистоты, уровни примесей и микробиологических показателей находятся в сопоставимых диапазонах. Таким образом, масштаб и сложность инфраструктуры сами по себе не являются определяющим фактором качества конечного продукта при условии, что технологический процесс валидирован, а система контроля качества построена в соответствии с фармакопейными требованиями.

В этом контексте аптечное производство следует рассматривать не как упрощенную альтернативу централизованному, а как самостоятельную организационную модель, ориентированную на решение иных практических задач. Ключевым преимуществом аптечной модели является реализация принципа «доза по требованию» (dose-on-demand), при котором объем синтеза и время выпуска серии могут гибко адаптироваться под фактический поток пациентов конкретного центра ядерной медицины. Это позволяет минимизировать потери активности, связанные с транспортировкой и вынужденным хранением, снизить риск дефицита препарата при изменении расписания исследований, а также оптимизировать использование ресурсов циклотронно-модульного комплекса и рабочего времени персонала. В условиях протяженности территории и неравномерного распределения ПЭТ-центров по регионам модель локального аптечного изготовления ^{18}F -ФДГ может рассматриваться как важный инструмент расширения доступности ПЭТ-диагностики без компромисса по качеству радиофармацевтического препарата.

Ограничение на количество доз за один цикл связано с коротким периодом полураспада ^{18}F (≈ 110 мин), что накладывает пределы на хранение и транспортировку препарата. Планирование производственного цикла должно учитывать логистику, число пациентов, массу пациента и протокол сканирования, а также минимизацию потерь активности.

Сопоставимость показателей качества аптечной и промышленной моделей производства ^{18}F -ФДГ может быть объяснена тем, что в обоих случаях используется единый радиохимический принцип нуклеофильного замещения с последующей многоступенчатой очисткой и стерилизующей фильтрацией, что обеспечивает устранение критических примесей независимо от масштаба синтеза. Таким образом, ключевым фактором, определяющим качество конечного продукта, является не масштаб циклотронной установки, а степень валидированности технологического процесса и эффективность системы внутрипроцессного и финального контроля качества.

В соответствии с рекомендациями International Atomic Energy Agency и European Association of Nuclear Medicine, именно стандартизация процессов радиохимического синтеза и контроль критических параметров (радиохимическая чистота, содержание криптофиска, остаточные растворители) являются определяющими для обеспечения воспроизводимого качества ^{18}F -ФДГ вне зависимости от типа производственной инфраструктуры. Полученные результаты подтверждают, что эквивалентность качества между рассматриваемыми моделями носит функциональный характер и определяется технологической воспроизводимостью процессов, а не различиями в мощности циклотронов или масштабе серий.

Полученные результаты согласуются с современными тенденциями развития радиофармацевтического производства, в рамках которых, наряду с централизованными высокопроизводительными площадками, активно развиваются децентрализованные (госпитальные) модели изготовления радиофармацевтических препаратов. Согласно данным European Association of Nuclear Medicine и International Atomic Energy Agency, применение автоматизированных модулей синтеза и стандартизированных кассетных технологий позволяет обеспечивать воспроизводимое качество радиофармацевтических препаратов, включая ^{18}F -ФДГ, в условиях маломасштабного производства при соблюдении требований GMP [16,17].

В ряде публикаций показано, что госпитальное производство ^{18}F -ФДГ способно обеспечивать радионуклидную и радиохимическую чистоту на уровне, сопоставимом с промышленными сериями, при одновременном снижении логистических потерь, обусловленных коротким периодом полураспада ^{18}F (~ 110 мин) и необходимостью оперативной доставки препа-

рата в ПЭТ-центры [16,17]. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования, в котором также показана эквивалентность ключевых показателей качества при различии масштабов производства.

В то же время, централизованное производство остается основой обеспечения крупных сетей ПЭТ-центров за счет высокой производительности, стандартизации процессов и расширенной аналитической инфраструктуры, что также подчеркивается в международных руководствах [16]. Таким образом, полученные результаты подтверждают, что аптечная и промышленная модели не являются взаимоисключающими, а представляют собой взаимодополняющие подходы к организации радиофармацевтического обеспечения.

Полученные результаты соответствуют современным тенденциям развития радиофармации, характеризующимся переходом к гибридной модели организации производства радиофармацевтических препаратов, сочетающей централизованные и децентрализованные подходы. Согласно современным концепциям International Atomic Energy Agency и European Association of Nuclear Medicine, ключевыми направлениями развития являются повышение доступности ПЭТ-диагностики, внедрение компактных циклотронных комплексов и стандартизация кассетных технологий синтеза.

В этом контексте показанная в настоящей работе эквивалентность качества ^{18}F -ФДГ при различных масштабах производства имеет практическое значение, поскольку подтверждает возможность выбора организационной модели на основе инфраструктурных и логистических факторов без компромисса по качеству конечного радиофармацевтического препарата. Это расширяет существующие представления о гибкости систем радиофармацевтического обеспечения и может быть использовано при планировании развития региональных ПЭТ-центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен комплексный анализ двух организационных моделей производства радиофармацевтического препарата 2- ^{18}F фтор-2-дезоксиглюкозы — аптечной (госпитальной) и промышленной — с позиций инфраструктуры, технологической схемы радиохимического синтеза и системы контроля качества. Показано, что при соблюдении требований Государственной фармакопеи Республики Казахстан, принципов GMP/GPP и использовании валидированных методик контроля качества аптечное изготовление ^{18}F -ФДГ обеспечивает достижение всех критических показателей качества на уровне, сопоставимом с централизованным промышленным производством.

Установлено, что различия между рассматриваемыми моделями касаются главным образом масштабов производства, уровня исходной активности и

набора применяемых аналитических методов, тогда как ключевые параметры качества готового препарата — радионуклидная и радиохимическая чистота, содержание примесей, микробиологические показатели и физико-химические характеристики — находятся в пределах, регламентированных фармакопейными требованиями. Это подтверждает, что при корректной организации процесса и функционирующей системе качества инфраструктурные различия не являются определяющим фактором для обеспечения надлежащего качества радиофармацевтического препарата.

Аптечная модель производства ^{18}F -ФДГ обладает важными практическими преимуществами, связанными с возможностью гибкой адаптации объемов и времени выпуска серий под реальный клинический поток пациентов, снижением логистических потерь активности и повышением устойчивости обеспечения ПЭТ-диагностики в отдельных регионах. В то же время централизованное промышленное производство остается ключевым элементом для масштабного снабжения сети ПЭТ-центров и реализации стратегий расширения номенклатуры радиофармацевтических препаратов.

Таким образом, обе модели — аптечная и промышленная — следует рассматривать как взаимодополняющие элементы единой системы ядерной медицины, совместное развитие которых способствует повышению доступности ПЭТ-диагностики и дальнейшему совершенствованию радиофармацевтического обеспечения в Республике Казахстан.

Исследование, приведшее к этим результатам, финансировалось Министерством энергетики Республики Казахстан в рамках Соглашения о гранте № BR23891691.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Малыгин Д.С., Хайретдинов А.Х., Шевяков И.С. Развитие ядерной медицины в XXI веке // Ядерные технологии: от исследований к внедрению. – 2021. – С. 123-124.
[Malygin D. S., Khayretdinov A. Kh., Shevyakov I. S. Razvitie yadernoy meditsiny v XXI veke // Yadernye tekhnologii: ot issledovaniy k vnedreniyu. – 2021. – P. 123-124. (In Russ.)]
2. Бекман И. Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты // Радиохимия. – 2012. – Т. 7. – С. 400.
[Bekman I. N. Radiatsionnaya i yadernaya meditsina: fizicheskie i khimicheskie aspekty // Radiokhimiya. – 2012. – Т. 7. – С. 400. (In Russ.)]
3. Кодина Г.Е., Власова О.П., Тищенко В.К., Дороватовский С.А., Рыжикова Т.П., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д., Трапкова А.А. Регуляторные требования к аптечному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2025. – Т. 15, № 4. – С.

- 404–420. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-404-420>.
- [Kodina G. E., Vlasova O. P., Tishchenko V. K., Dorovatskiy S. A., Ryzhikova T. P., Ivanov S. A., Shegay P. V., Kaprin A. D., Trapkova A. A. Regulaturnye trebovaniya k apotechnomu izgotovleniyu radiofarmatsevticheskikh lekarstvennykh preparatov // Regulaturnye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv. – 2025. – Т. 15, № 4. – Р. 404–420. (In Russ.)]
4. Гурин А.Н., Чакрова Е.Т., Медведева З.В., Солонинкина С.Г. Перспективы развития ядерной медицины в Республике Казахстан: реакторные изотопы редкоземельных элементов для терапии // Вестник НЯЦ РК. – 2022. – № 2. – С. 46–52. <https://doi.org/10.52676/1729-7885-2022-2-46-52>
- [Gurin A. N., Chakrova E. T., Medvedeva Z. V., Soloninkina S. G. Perspektivy razvitiya yadernoy meditsiny v Respublike Kazakhstan: reaktornye izotopy redkozemel'nykh elementov dlya terapii // Vestnik NYaTs RK. – 2022. – № 2. – Р. 46–52. (In Russ.)]
5. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-220-231>
- [Chernov V. I., Medvedeva A. A., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V., Bragina O. D., Choyznzonov E. L. Yadernaya meditsina v diagnostike i adresnoy terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy // Byulleten' sibirskoy meditsiny. – 2018. – Т. 17, № 1. – Р. 220–231. (In Russ.)]
6. Yang H., Bai J., Li X., et al. Clinical Application of Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Pelvic Malignant Tumors // iRADIOLOGY. – 2025. – Vol. 3, No. 6. – P. 421–433. <https://doi.org/10.1002/ird3.70033>
7. Nanni C., Farolfi A., Castellucci P., Fanti S. Total Body Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Current Status in Oncology // Seminars in Nuclear Medicine. – 2025. – Vol. 55, No. 1. – P. 31–40. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.10.006
8. Долгушин М. Б., Стилиди И. С. ПЭТ/КТ в практической онкологии. – М.: Издательский дом Видар, 2021. – 552 с.
- [Dolgushin M. B., Stilidi I. S. PET/КТ v prakticheskoy onkologii. – М.: Izdatel'skiy dom Vidar, 2021. – 552 p. (In Russ.)]
9. Periodictable.com. Isotopes of Gadolinium (Gd) [Internet]. – Режим доступа: <https://periodictable.com/Isotopes/064.158/index.full.prod.html>
10. Ремизов П. Д., и др. Современные медицинские радионуклиды для иммуно-ПЭТ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 67–74. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-67-74
- [Remizov P.D., i dr. Sovremennye meditsinskie radionuklidy dlya immuno-PET // Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. – 2022. – Т. 67, № 3. – Р. 67–74. (In Russ.)]
11. Климанов В. А. Радионуклидная диагностика: физические принципы и технологии. – М.: Интеллект, 2013. – 332 с.
- [Klimanov V. A. Radionuklidnaya diagnostika: fizicheskie printsipy i tekhnologii. – М.: Intellect, 2013. – 332 p. (In Russ.)]
12. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice. – Vienna: IAEA, 2008. – 465 p.
13. Коченгин А. Е. Оборудование для синтеза радиофармпрепаратов // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 64–65.
- [Kochengin A. E. Oborudovanie dlya sinteza radiofarmpreparatov // Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. – 2018. – Т. 2, № 1. – Р. 64–65. (In Russ.)]
14. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Жибек жолы, 2008. – Т. 1. – 592 с.
- [Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan. – Almaty: Zhibek zholy, 2008. – Т. 1. – 592 p. (In Russ.)]
15. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Жибек жолы, 2009. – Т. 2. – 804 с.
- [Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan. – Almaty: Zhibek zholy, 2009. – Т. 2. – 804 p. (In Russ.)]
16. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [18F]FDG. – Vienna: IAEA, 2012.
17. Gillings N., Hjelstuen O., Ballinger J., Behe M., Decristoforo C., Elsinga P., Ferrari V., Peitl P. K., Koziorowski J., Laverman P., Mindt T. L., Neels O., Ocaik M., Patt M., Todde S. Guideline on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) for the Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals // EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. – 2021. – Vol. 6, No. 1. – P. 8. doi: 10.1186/s41181-021-00123-2

АЗ ҚҰАТТЫ ЦИКЛОТРОНДА «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F» РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ
ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫН ӨНДІРУДІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ТӘЖІРИБЕ ЖӘНЕ ДАМУ
ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

А. Х. Ибрагимов^{1,3*}, А. Н. Гурин¹, Г. Т. Жумашова³, А. М. Ворлитских^{1,2}, Е. Т. Чакрова¹, А. М. Турар⁴, Г. Е. Абылкасова⁵

¹Ядролық физика институты, Алматы, Қазақстан

²Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

³С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

⁴«Эмирмед» ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан

⁵Сәрсен Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті, Өскемен, Қазақстан

* Байланыс үшін E-mail: adam_ibragimov_adam@mail.ru

Жұмыста радиофармацевтикалық дәрілік препарат 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкозаның (¹⁸F-ФДГ) дәріханалық және өнеркәсіптік өндірісі салыстырмалы түрде талданды. Инфрақұрылым, синтездің технологиялық үдерісі, тазарту және құю жүйелері, сондай-ақ сапаны бақылау көрсеткіштері, оның ішінде радионуклидтік және радиохимиялық тазалық, қалған еріткіштердің мөлшері, бактериалды эндотоксиндер деңгейі, рН және стерильдік мәселелері қарастырылды. Ықшам циклотрондық кешен мен кассеталық синтез модульдеріне негізделген шағын көлемді дәріханалық өндіріс кеңейтілген талдамалық инфрақұрылымы бар жоғары энергиялы циклотронда жүзеге асырылатын орталықтандырылған өнеркәсіптік өндіріспен салыстырғанда препараттың сапасын қамтамасыз ету тұрғысынан салыстырмалы деңгей көрсететіні дәлелденді. Дәріханалық модель «сұранысқа сәйкес доза» қағидатын іске асыруға мүмкіндік береді, бұл радиобелсенділіктің жоғалуын азайтып, нақты бір орталықтың пациенттерін икемді түрде қамтамасыз етуге жағдай жасайды. Өнеркәсіптік модель, өз кезегінде, жоғары өнімділікті және ПЭТ-орталықтар желісін орталықтандырылған түрде қамтамасыз етуді жүзеге асырады. Нәтижелер ¹⁸F-ФДГ үшін сапа мен қауіпсіздіктің жоғары стандарттарын екі ұйымдастыру үлгісі де қолдай алатынын, ал қолайлы өндіріс схемасын таңдау орталықтың ауқымына, пациенттер ағынына және өңірдің логистикалық ерекшеліктеріне байланысты екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: ¹⁸F-ФДГ, ПЭТ, дәріханалық өндіріс, өнеркәсіптік өндіріс, радиофармацевтикалық дәрілік препарат, сапаны бақылау, ядролық медицина

FEATURES OF PRODUCING THE RADIOPHARMACEUTICAL DRUG “FLUORODEOXYGLUCOSE
18F” USING A LOW-POWER CYCLOTRON: EXPERIENCE AND PERSPECTIVES

А. Х. Ибрагимов^{1,3*}, А. Н. Гурин¹, Г. Т. Жумашова³, А. М. Ворлитских^{1,2}, Е. Т. Чакрова¹, А. М. Турар⁴, Г. Е. Абылкасова⁵

¹Institute of Nuclear Physics, Almaty, Kazakhstan

²Al-Farabi Kazakh National university, Almaty, Kazakhstan

³Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

⁴Emirmed Research Medical Institute

⁵Sarsen Amanzholov East Kazakhstan University

* E-mail for contacts: adam_ibragimov_adam@mail.ru

The study presents a comparative analysis of pharmacy-based and industrial production of the radiopharmaceutical 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG). The study compares the infrastructure, synthesis process, purification and dispensing systems, as well as quality control procedures, including radionuclidic and radiochemical purity, residual solvents, bacterial endotoxins, pH and sterility. The study demonstrates that small-scale pharmacy production based on a compact cyclotron complex with cassette synthesis modules provides product quality comparable to centralized industrial production on a high-energy cyclotron with an extended analytical infrastructure. The pharmacy model allows implementation of a “dose-on-demand” principle, reducing activity losses and ensuring flexible supply for patients of a specific center. The industrial model provides high throughput and centralized supply for a network of PET centers. The results emphasize that both organizational models are capable of maintaining high quality and safety standards for ¹⁸F-FDG, while the choice of an appropriate production scheme depends on the size of the center, patient flow, and regional logistic conditions.

Keywords: ¹⁸F-FDG, PET, pharmacy production, industrial production, radiopharmaceutical, quality control, nuclear medicine