



ГНЦ РФ – ФЭИ
РОСАТОМ

АО Государственный научный центр Российской Федерации –
ФИЗИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
имени А. И. Лейпунского

АКТИВНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ ^{82}Sr И ГЕНЕРАТОРЫ $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

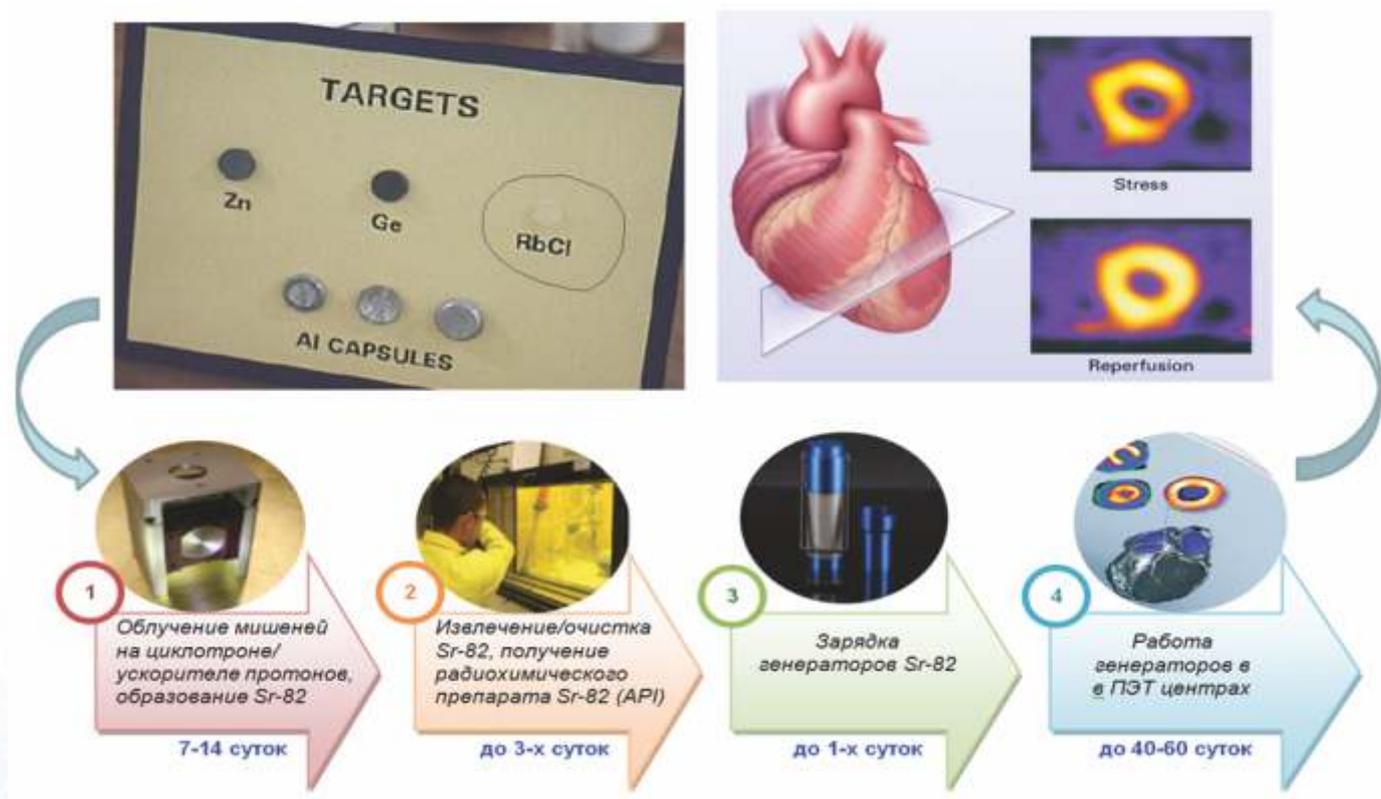


Организация полного технологического
цикла производства
на площадке АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Область применения

По данным ВОЗ, в год от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России умирают **1 миллион 300 тысяч человек**, что равно населению крупного областного центра.

Коренным образом изменить ситуацию может ранняя диагностика таких заболеваний. Эффективную раннюю диагностику ССЗ проводят на позитронно-эмиссионных томографах (ПЭТ) с использованием радиофармпрепарата (РФП) $^{82}\text{RbCl}$.



Область применения

Радиоизотоп ^{82}Rb образуется в результате распада ^{82}Sr .

Активная фармацевтическая субстанция ^{82}Sr (АФС ^{82}Sr) используется для зарядки генераторов $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, которые размещаются в лечебных учреждениях.

Элюат генератора (РФП $^{82}\text{RbCl}$) вводят пациентам внутривенно, непосредственно перед исследованием.

Также РФП $^{82}\text{RbCl}$ используют для ПЭТ исследования функций головного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени и почек.

На сегодняшний день доказано значимое влияние результатов ПЭТ с $^{82}\text{RbCl}$ на выбор тактики ведения больного с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ее экономическая эффективность, **потому динамика роста спроса на АФС ^{82}Sr , по данным открытых источников, стабильно увеличивается на 20-30% в год.**

Преимущества диагностики с РФП $^{82}\text{RbCl}$

К основным преимуществам $^{82}\text{RbCl}$ относят короткий период полураспада (78 с), а также генераторный способ производства, не требующий наличия циклотрона.

К тому же при некоторых формах ишемической болезни сердца или болезни “малых сосудов”, ПЭТ с $^{82}\text{RbCl}$ становится методом выбора.

Сравнительные характеристики

Помимо хлорида ^{82}Rb существуют другие радиофармпрепараты (РФП) для ранней ПЭТ диагностики ССЗ: ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний, [^{18}F]фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Однако для производства РФП с ^{15}O , ^{13}N и ^{18}F необходимо наличие дорогостоящего циклотрона, расположенного рядом с ПЭТ-сканером, что ограничивает их широкое применение. К тому же распределение ^{18}F -ФДГ в сердце сильно зависит от многих факторов, что осложняет интерпретацию ПЭТ результатов.

Существуют РФП для оценки кровоснабжения миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), такие как ^{201}Tl -хлорид и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Однако исследования с помощью этих РФП:

- менее информативны,
- диагностируют заболевание на более поздних стадиях, когда уже произошли структурные изменения в тканях органа,
- оказывают бóльшую лучевую нагрузку на организм пациента и персонал клиники,
- занимают большое количество времени (2 часа для ^{201}Tl -хлорид и 2 дня для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ по сравнению с 15 минутами для $^{82}\text{RbCl}$)

Технологический задел

В 2011-2013 гг. в ГНЦ РФ – ФЭИ были разработаны:

- технология облучения мишени из природного металлического рубидия (Rb) протонами (ток протонов ≥ 80 мкА, энергия протонов ≥ 50 МэВ);
- технология выделения изотопа ^{82}Sr в количестве, до 50 Ки/год в виде АФС (патент № 2522668 от 31.10.2012);
- технология получения АФС ^{82}Sr высокой объёмной активности в соответствии с требованиями производства медицинских препаратов (технология основана на сорбции ^{82}Sr из раствора солей, полученного после газофазной переработки облученного металлического рубидия);
- конструкция мишени из металлического природного рубидия;
- устройство для облучения мишенного материала;
- инжектор протонов, быстрый дефлектор и система ВЧ питания начальной части ускорителя (для облучения рубидиевой мишени и для удвоения частоты следования импульсов тока пучка (до 100 Гц ускорителя);
- были отработаны режимы облучения мишени.

Мишень из металлического Rb, используемая в проекте, по сравнению с хлоридной мишенью имеет следующие преимущества:

- большой выход целевого продукта на конец облучения,
- гораздо большая теплопроводность жидкого металлического рубидия (29,3 Вт/м·град по сравнению с 1,2 Вт/м·град для RbCl),
- образование атомарного хлора при облучении RbCl зачастую приводит к коррозии и, как следствие, к разгерметизации мишени.

Технологический задел

Производство АФС ^{82}Sr было размещено на базе научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов (НПКИ и РФП) на площадках «Горячей лаборатории» и лаборатории фармацевтических препаратов и чистых радионуклидов.

Контроль качества АФС ^{82}Sr осуществляется на основании метрологически аттестованных методик (№ 224/35-16/51 от 12.10.2012 и № 224/35-16/52 от 12.10.2012).

Разработанные технологические процессы обеспечивают следующие физико-химические характеристики выходного продукта (АФС ^{82}Sr):

- допустимый процент выхода ^{82}Sr из облученной мишени не менее 95%;
- допустимый процент выхода АФС из выделенного ^{82}Sr не менее 80%;
- срок годности АФС ^{82}Sr – 15 суток;
- общее содержание радионуклидных примесей в АФС ^{82}Sr – 0,0035 мКи на 1мКи ^{82}Sr ;
- общее содержание химических примесей не более 20 мкг/см³.

Сравнительный анализ АФС

Сравнительный анализ АФС ^{82}Sr , наработанной при проведении приемочных испытаний и препарата фирмы Nordion (Canada) Inc.

Критерии сравнения	Норма в соответствии с ТУ	Установленное значение при проведении приемочных испытаний	Препарат фирмы Nordion (Canada) Inc.*
Удельная активность радионуклида ^{82}Sr , не менее, ТБк/г, (Ки/г)	0,9 (25)	1,5(40)	0,9 (25)
Объёмная активность радионуклида ^{82}Sr , не менее, ГБк/мл, (мКи/мл)	2,2 (60)	2,2 (60)	1,8 (50)
Содержание химических примесей в сумме, не более, мкг/см ³	20	18	Не нормируется
Содержание радионуклидных примесей, не более, мКи/мКи ^{82}Sr			
– ^{85}Sr	1	1	5
– ^{83}Rb	0,0015	0,0013	0,15
– ^{84}Rb	0,0001	0,00007	0,15
– ^{83}Sr	0,0015	0,0015	0,0015
	–	–	Прочие в сумме 0,01
Молярная концентрация HCl, моль/л	0,05-0,5	0,05	0,05-0,15
Стерильность	Стерилен	Стерилен	Не тестируется
Пирогенность	Апирогенен	Апирогенен	Не тестируется
Срок службы, сутки	15	15	7

Требования

Требуемое сырье, материалы, оборудование

Облучение рубидиевых мишеней, для наработки АФС ^{82}Sr , необходимо осуществлять на циклотроне или линейном ускорителе со следующими характеристиками: ток протонов не менее 80 мкА, энергия протонов не менее 50 МэВ.

Установки с такими характеристиками в России имеются: циклотронный комплекс Ц-80 («ПИЯФ РАН», Гатчина, Россия) и линейный ускоритель (ФГБУН «ИЯИ РАН», г.Троицк). Однако рабочее время данных установок уже расписано на несколько лет вперед и запрашиваемая стоимость облучения мишеней необоснованно высока.

Требования к производственным помещениям

- Горячие камеры
- Лицензия на ЯМ и РВ
- Лицензия на производство ЛС
- Сертификация помещений для производства по GMP

Коммерческие перспективы

- На сегодняшний день в мире используется порядка 120 Ки в год АФС ^{82}Sr .
- По проведенным в 2013 году маркетинговым исследованиям (АО «В/О «Изотоп»), сейчас есть превышение спроса над предложением в Европе и США минимум на 60-80 Ки.
- В ближайшей перспективе рынок может ежегодно увеличиваться на 10-15 Ки.
- Продуктов-конкурентов, явно мешающих развитию рынка ^{82}Sr , нет, как и нет продуктов, которым мешает ^{82}Rb .

Перспективным является и Российский рынок ПЭТ диагностики, насчитывающий 53 ПЭТ-сканера в 30 медицинских учреждениях, что позволяет проводить порядка 10 тыс. исследований в год. В ближайшем будущем планируется увеличить парк ПЭТ до 95 штук. Таким образом, ежегодная потребность в АФС ^{82}Sr в России может составить 30-60 Ки.

Что касается $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ генераторов, то на сегодняшний день в промышленных масштабах за рубежом генераторы поставляет **всего 1 компания (Bracco Diagnostics Inc.)**. Поставки генераторов в РФ не производятся вследствие высокой цены последних.

Есть несколько зарубежных предприятий с новыми моделями генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ и две отечественные разработки, но ни одна из моделей, по данным на конец 2014 г., еще не получила разрешение FDA, поэтому объемы потребления новых моделей есть только на уровне пробных поставок и близки к нулю.

Предложение по сотрудничеству

Создание консорциума предприятий для совместной разработки рабочего комплекса по созданию АФС ^{82}Sr и зарядке генераторов $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

Предложения по другим работам/исследованиям, которые можно будет проводить на циклотронных пучках:

- получение дополнительных нуклидов для производства существующих и разработке новых радиофармпрепаратов для ядерной медицины (^{22}Na , ^{68}Ge , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{211}At , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac).

Контакты



ГНЦ РФ – ФЭИ
РОСАТОМ

АО Государственный научный центр Российской Федерации –
ФИЗИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
имени А. И. Лейпунского

Нерозин Николай Александрович

научный руководитель научно-производственного комплекса
изотопов и радиофармпрепаратов

Тел: +7 (484) 399-80-76

Факс: +7 (484) 396-80-08

E-mail: nerozin@ippe.ru

