

**« Астана медицина университеті» КеАҚ**

ӘӨЖ: 615.012/.014:615.849.2:615.072

ХПЖ: А61К51/04, А61К103/10, G21G4/08

**Қайыржанова Айгерім Әзмұханқызы**

**GMP СТАНДАРТЫ БОЙЫНША РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ  
ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР АЛУ ҮШІН ҚОЛДАНЫЛАТЫН <sup>99</sup>МО/<sup>99</sup>МТС  
ГЕНЕРАТОРЫН ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ АСПЕКТІЛЕРІ**

**7М10104 – «Фармация»**

медицина ғылымдарының магистрі дәрежесін алуға арналған  
магистрлік диссертация

Ғылыми жетекші: б.ғ.к Төлепбергенова А.Д.

Ғылыми кеңесші: м.ғ.м Әмренова А.О.

**Астана, 2025**

## МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	3
АНЫҚТАМАЛАР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ.....	7
КІРІСПЕ.....	8
1. <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc ГЕНЕРАТОРЫН ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ (Әдеби шолу).....	12
1.1 Технеций-99m диагностикалық изотопын алуға арналған қолданыстағы әдістер мен құрылғылардың жалпы сипаттамасы.....	12
1.2 <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторлық жұбының сипаттамасы мен қасиеттері.....	13
1.2.1 Ядролық реакторларда молибден-99 алу технологиясы.....	15
1.3 <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторлық жұбын бөлу әдістері мен құрылғылары.....	27
1.3.1 Сублимациялық технеций-99m генераторлары.....	28
1.3.2 Экстракциялық технеций-99m генераторлары.....	29
1.3.3 Технеций-99m сорбциялық генераторлары.....	31
1.4 Әр түрлі типтегі молибден-технеций генераторларының салыстырмалы сипаттамалары және олардың конструкциясы.....	35
1.5 Радиофармацевтикалық препараттар мен генераторларды өндіруді реттейтін халықаралық GMP құжаттары.....	38
1.5.1 Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының техникалық есептер сериясында TRS 1025 және TRS 1044 бойыншы <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторларын өндіру технологиясына қойылатын талаптар.....	40
1.6 <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторларын өндіруде GMP стандартын қолданудың халықаралық және Қазақстандық тәжірибесі мен ерекшеліктері.....	47
1.7 Қазақстанда мамандарды даярлау бойынша білім беру бағдарламасы аясында GMP негізінде жалпыға қолжетімді әдістемелік нұсқаулықтар мен SOP әзірлеудің қажеттілігі.....	49
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	51
2.1 Зерттеуде қолданылған әдістер мен материалдар.....	51
2.2 Зерттеу нәтижелері мен талқылау.....	53
3 СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМДЕР МЕН ОҚУ- ӘДІСТЕМЕЛІК НҰСҚАУЛЫҚТЫ ӨЗІРЛЕУ.....	60
3.1 <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторының өндірісі үшін GMP стандарты негізінде SOP әзірлеу.....	60
3.2 <sup>99</sup> Mo/ <sup>99</sup> mTc генераторының өндірісі үшін оқу бағдарламасына арналған GMP стандарты негізінде оқу-әдістемелік нұсқаулық әзірлеу.....	69
ҚОРЫТЫНДЫ.....	74
НӘТИЖЕЛЕР.....	75
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	76
ҚОСЫМШАЛАР.....	83

## НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертациялық жұмыста келесі стандарттарға сілтемелер пайдаланылды:

1. GMP – Good Manufacturing Practice – Тиісті өндірістік тәжірибе стандарттары.
2. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (WHO), TRS 986, TRS 961, TRS 1025, TRS 1044 техникалық есептер сериялары бойынша.
3. ISO 9001:2015 – Сапа менеджменті жүйесі. Талаптар.
4. ISO 13485:2016 – Медицина өнімдеріне арналған сапа менеджменті жүйелері. Талаптар және реттеу мақсатында қолдану бойынша нұсқаулықтар.
5. ICH Q9 – Quality Risk Management (Сапалық тәуекелдерді басқару).
6. ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System (Фармацевтикалық сапа жүйесі).
7. ФСП 42-0018-2694-02 – "Натрий пертехнетаты,  $^{99m}\text{Tc}$  (генератордан алынған), көктамыр ішіне енгізуге арналған ерітінді" үшін радиофармацевтикалық препараттарға арналған мемлекеттік фармакопея стандарты (Ресей Федерациясы).
8. ҚР ДСМ-нің № 736 бұйрығы – "Фармацевтикалық өндіріс орындарына GMP талаптарын міндетті енгізу туралы" (Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, 2013 ж.).
9. ҚР ДСМ № -4/2021 бұйрығы – "Дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз ету жүйесін енгізу туралы" (жаңартылған нұсқасы).
10. USP 43–NF 38 – United States Pharmacopeia and National Formulary – Радиофармацевтикалық препараттар сапасына арналған стандарттар жинағы.
11. European Pharmacopoeia 10.0 – Еуропалық фармакопея, радионуклидтік және радиофармацевтикалық өнімдерге арналған бөлімдер.
12. MAGATE (IAEA) TECDOC-1004 – Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m.
13. ҚР ДСМ №ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы "Денсаулық сақтау саласындағы мамандықтар мен мамандандырулардың номенклатурасы туралы"
14. ҚР ДСМ 2023 жылғы 10 қаңтардағы № 6 бұйрығы "Қазақстан Республикасы халқының ядролық медицина саласындағы медициналық көмекті ұйымдастыру стандартының бекітілуі туралы"
15. ҚР ДСМ 2015 жылғы 29 қыркүйектегі № 768 бұйрығы "Радиофармацевтикалық препараттарға қойылатын талаптарды бекіту туралы" (Әділет министрлігінде тіркелген №12212)

## АНЫҚТАМАЛАР

Осы диссертациялық жұмыста келесі терминдер тиісті анықтамаларымен бірге қолданылады:

*Лиофилизат* – дәрілік заттарды немесе ерітінділерді төмен температурада мұздатып кептіру арқылы алынатын құрғақ форма.

*Элюация* – сорбциялық колонкадан еріткіш көмегімен радионуклидті алу процесі.

*Стерильділік* – дәрілік немесе медициналық өнімде тірі микроорганизмдердің толықтай болмауы.

*Радиациялық қауіпсіздік* – иондаушы сәулеленудің адам мен қоршаған ортаға зиянды әсерін болдырмауға бағытталған шаралар жүйесі.

*GMP* – дәрілік препараттарды өндіру, сапа бақылау және сақтау талаптарын реттейтін халықаралық стандарттар жиынтығы.

*Стандартты операциялық рәсім* – өндірістік процесстер мен бақылау әдістерін тұрақты түрде орындауды қамтамасыз ететін құжатталған нұсқаулық.

*Радиофармацевтикалық дәрілік препарат* – диагностикалық немесе терапевтикалық мақсатта қолданылатын радиоактивті изотоптармен таңбаланған дәрілік зат.

*Мишень материалы* – ядролық реакция нәтижесінде қажетті радионуклидтерді алу үшін қолданылатын арнайы дайындалған зат.

*Нейтрондық активация* – нейтрондармен сәулелендіру арқылы материалдардың атомдық құрылымын өзгерту процесі, көбінесе радионуклидтер өндіру үшін қолданылады.

*Гамма-сәулелену* – электромагниттік сәулеленудің түрі, радионуклидтер ыдырағанда пайда болады және диагностикалық визуализацияда қолданылады.

*Радионуклид* – ядросы тұрақсыз және ыдырау кезінде иондаушы сәулелену шығаратын атом түрі.

*Сцинтиграфия* – радиофармацевтикалық препараттарды қолдана отырып мүшелердің бейнесін алатын ядролық медицина әдісі.

*Элюент* – сорбцияланған затты колонкадан шаю үшін қолданылатын сұйықтық.

*Беккерель (Бк)* – радиоактивтіліктің халықаралық жүйедегі (СИ) өлшем бірлігі; бір секундта бір ядролық ыдырауға тең.

*Қалдықтарды басқару* – радиациялық және өндірістік қалдықтардың қауіпсіз жиналуын, сақталуын және кәдеге жаратылуын қамтамасыз ететін шаралар жүйесі.

*Реакторлық нейтрондар* – ядролық реакторда пайда болатын және әртүрлі ядролық реакцияларды іске қосуға пайдаланылатын нейтрондар.

*Апирогендік* – препараттың құрамында пирогенді заттардың (бактериялық токсиндердің) болмауы.

*Мегаватт* – ядролық реакторлардың жалпы жылулық немесе электрлік қуатын сипаттау үшін қолданылады.

*Ватт* – қуаттың СИ жүйесіндегі бірлігі. Реакторлар мен үдеткіштердегі сәулелендіру қуатын өлшеу үшін пайдаланылады.

*Радиохимиялық тазалық* – радионуклидтік өнімдегі негізгі радионуклидтен басқа радионуклидтердің болмау деңгейі.

*Генератор колонкасы* – сорбциялық әдіспен  $^{99}\text{Mo}$ -дан  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  бөліп алу үшін қолданылатын арнайы толтырылған түтікше.

*Жартылай ыдырау кезеңі* – радиоактивті заттың белсенділігінің бастапқы мәнінен екі есе төмендейтін уақыт аралығы.

*Сорбент* – сұйық немесе газ қоспаларынан белгілі бір заттарды сіңіруге қабілетті материал.

*Реакторлық сәулелендіру* – мишен материалдарын ядролық реакторда нейтрондар ағынымен әсер ету процесі.

*Радиоактивті қалдықтар* – ядролық өндіріс процестерінен немесе қолданылған радионуклидтерден пайда болатын қауіпті заттар.

*Процесс валидациясы* – белгілі бір технологиялық процестің талап етілген нәтижелерді тұрақты түрде беретіндігін дәлелдеу.

*Генератор элюаты* – генератордан алынған технеций- $^{99\text{m}}$  ерітіндісі.

*Тұрақсыз радионуклид* – уақыт өте келе радиоактивті ыдырауға ұшырайтын ядролық изотоп.

## БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

- ТБУ – Төмен байытылған уран  
ЖБУ – Жоғары байытылған уран  
GMP – Good Manufacturing Practice  
ҚР ДСМ – Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі  
мкм – Микрометр  
Ки/г – Кюри бойынша грамм  
ГБк – Гигабеккерель  
МэВ – Мегаэлектронвольт  
ANSTO – Australian Nuclear Science and Technology Organisation (Австралия ядролық ғылым және технологиялар ұйымы)  
BR2 – Belgian Reactor 2 (Бельгиялық реактор-2)  
CFR – Code of Federal Regulations (Федералдық ережелер кодексі (АҚШ))  
CNNC – China National Nuclear Corporation (Қытай ұлттық ядролық корпорациясы)  
EMA – European Medicines Agency (Еуропалық дәрі-дәрмек агенттігі)  
FDA – Food and Drug Administration (Азық-түлік және дәрі-дәрмек әкімшілігі (АҚШ))  
ФСП – Фармакопея Стандартты  
HFR – High Flux Reactor (Жоғары ағынды реактор)  
IAEA – International Atomic Energy Agency (Халықаралық атом энергиясы агенттігі)  
ISO – International Organization for Standardization  
ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System  
ICH Q9 – Quality Risk Management  
MIPS – Medical Isotope Production System (Медицина изотоптарын өндіру жүйесі)  
TRS – Technical Reports Series (Техникалық есептер сериясы)  
WHO – World Health Organization (Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы)  
WWER – Water Energetic Reactor (Су энергетикалық реактор)

## КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ

Сызба 1	Зерттеуді жүргізу жоспары.....	51
Сызба 2	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератор өндірісінің толық технологиялық тізбегі мен молибденді қайта өңдеу процесінің біріктірілген схемасы...	68
Сызба 3	Генераторларды зарядтау процесін басқарудың аппараттық схемасы.....	68
Кесте 1	$^{99}\text{Mo}$ өндірісіне арналған зерттеу, сынақ және изотоптық реакторлары.....	18
Кесте 2	Молибден өндірісінде қолданылатын уран мишендері.....	23
Кесте 3	$^{99}\text{Mo}$ өндіру тәсілдерінің салыстырмалы сипаттамасы (ыдырау жолымен және активациялық әдіс арқылы).....	24
Кесте 4	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератор өндірісі процесінде $^{99}\text{Mo}$ изотопының ыдырау динамикасы.....	27
Кесте 5	Персоналдың міндеттері мен жауапкершілігі.....	43
Кесте 6	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторларының сапасын бақылау параметрлері мен сынақтары.....	44
Кесте 7	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторы өндірісіндегі құжаттамалық қамтамасыз етудің салыстырмалы талдауы.....	53
Кесте 8	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторларын өндіру технологиясының SWOT-талдауы (күшті және әлсіз жақтары).....	58
Кесте 9	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторларын өндіру технологиясының SWOT-талдауы(мүмкіндіктер және қауіптер).....	59
Кесте 10	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторын өндірудің жалпы технологиялық сатылары.....	67
Сурет 1	$^{99}\text{Mo}$ изотопының радиоактивті ыдырау сызбасы.....	14
Сурет 2	MIPS реакторының кесілуі.....	20
Сурет 3	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ реакциясының қимасының нейтрон энергиясына тәуелді өзгерісі.....	25
Сурет 4	$^{99}\text{Mo}$ -ны бөліп алу процесіндегі операциялар тізбегі.....	26
Сурет 5	Фазаларды механикалық араластыру жүйесімен жабдықталған экстракциялық генератордың принциптік сызбасы.....	30
Сурет 6	Технеций-99m сорбциялық генераторының схемасы.....	32
Сурет 7	«GE Healthcare Ltd» компаниясының хроматографиялық $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторының схемасы.....	34

## КІРІСПЕ

**Тақырыптың өзектілігі** Қазіргі уақытта медициналық диагностиканың әртүрлі әдістерін дамытуға үлкен көңіл бөлінуде. Бұл әдістер аурулардың ошағын ең ерте кезеңдерінде анықтауға мүмкіндік береді. Диагностиканың ең ақпараттық әрі дәл әдістерінің қатарына радиоактивті изотоптарды қолдануға негізделген әдістер жатады [1]. Осындай изотоптармен таңбаланған биоактивті қосылыстар әртүрлі мүшелер мен тіндердің жасушалық деңгейде сапалы визуализациясын қамтамасыз етеді. Бұл өз кезегінде оларды онкология, кардиология, эндокринология, неврология, пульмонология және медицинаның басқа да салаларында кеңінен қолдануға мүмкіндік береді [2].

Ядролық медицинаның жаһандық деңгейдегі ең маңызды радионуклидтерінің бірі – технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), ол молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) радиоизотопының  $\beta$ -ыдырауынан түзілетін өнім болып табылады. Қазіргі таңда әлем бойынша аптасына 20 мың Ки-ден астам  $^{99}\text{Mo}$  өндіріледі [3]. Бұл процесс Оңтүстік Африка Республикасы, Бельгия, Нидерланд, Аустралия, Ресей және басқа елдердің ядролық реакторларында жүзеге асырылады [4].

$^{99m}\text{Tc}$ -тің ядро-физикалық сипаттамалары, атап айтқанда, оның жартылай ыдырау кезеңінің қысқалығы (6,02 сағат) және гамма-сәулеленуінің төмен энергиясы (0,1405 МэВ), зерттелетін ағзалар мен оларды қоршаған тіндерге түсетін дозалық жүктемені, мысалы, рентгендік тексерулермен салыстырғанда, 100 есе азайтуға мүмкіндік береді [5]. Сонымен қатар,  $^{99m}\text{Tc}$ -тің химиялық қасиеттері медицинада қолдануға жарамды әртүрлі қарапайым және кешенді қосылыстарды алуға жағдай жасайды [6]. Әлем бойынша  $^{99m}\text{Tc}$  негізіндегі препараттарды қолдана отырып, күн сайын шамамен 60 мың диагностикалық зерттеу жүргізіледі [7].

$^{99m}\text{Tc}$  және оның препараттарын медициналық зертханаларда алу үшін арнайы құрылғылар – технеций-99m генераторлары пайдаланылады. Көбінесе бұлар сорбциялық типтегі генераторлар болып табылады. Оларды «зарядтау» үшін уран-235-тің бөліну өнімі ретінде ядролық реакторларда алынатын жоғары активті (400 Ки/г және одан жоғары)  $^{99}\text{Mo}$  қолданылады [8]. Бұл үдеріс барысында айтарлықтай көлемде радиоактивті қалдықтар түзіледі, оларды міндетті түрде қайта өңдеу және кәдеге жарату қажет [9].

$^{99}\text{Mo}$  алудың баламалы және іс жүзінде қалдықсыз әдісі ретінде молибден-98 немесе молибден-100 изотоптарымен байытылған мишеньдерді ядролық реакторларда немесе циклотрондарда сәулелендіру әдісі қарастырылады. Алайда, бұл технологиямен алынатын өнімнің меншікті активтілігі салыстырмалы түрде төмен (5–10 Ки/г) болып табылады және оның құрамында көп мөлшерде инертті молибден болады. Мұндай бастапқы шикізат негізінде жасалатын генераторлар үлкейтілген хроматографиялық колонкаларды талап етеді. Бұл өз кезегінде генератордың элюациялық профилінің «кеңеюіне» алып келіп, нәтижесінде  $^{99m}\text{Tc}$  препаратының көлемдік активтілігін төмендетеді.

Технеций-99m хроматографиялық генераторларын дайындауда негізгі сорбент ретінде белсендірілген алюминий оксиді қолданылады. Практикада бұл

сорбентке молибденді жоғары мөлшерде жүктеу міндеті  $Al_2O_3$ -ты қышқылмен алдын ала өңдеу арқылы шешіледі. Бұл әдіс сорбент бетінде қосымша адсорбциялық белсенді орталықтардың түзілуін қамтамасыз етеді. Зерттеулер нәтижелері бойынша [9,10], генератор колонкасынан  $^{99m}Tc$  шығымы молибденнің бұл белсенді орталықтарға толық адсорбциялануына тікелей байланысты. Белсенді орталықтардың артық болуы радионуклидтің жуылып шығуын тежейді. Осыған байланысты, әртүрлі тұтынушылық сипаттамаларға ие генераторларды өндіру үшін алюминий оксидтеріне түрлі алдын ала сорбциялық өңдеу әдістерін қолдану немесе генератор колонкаларына қымбат байытылған молибден-98-дің артық мөлшерін енгізу қажет болады.

Осы айтылған ғылыми және өндірістік негіздерге сүйене отырып,  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторы арқылы радиофармацевтикалық препараттарды алу және оларды диагностикада қолданудың маңыздылығы айқын байқалады. Алайда, бұл генераторларды өндіру технологиялары мен қолдану талаптары GMP стандарты бойынша қатаң реттелетін құпия ақпарат болып табылады және көптеген елдерде тек шектеулі қолжетімділікте болады. Сол себепті, жалпыға ортақ, теориялық негізге сүйенген әдістемелік нұсқаулық пен стандартты операциялық рәсімдерді (SOP) әзірлеу – ғылыми және практикалық тұрғыда өзекті мәселе болып отыр.

#### **Зерттеудің мақсаты:**

GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттар алу үшін қолданылатын  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторы өндірісінің технологиялық аспектілерінің фармацевтикалық жоғары оқу орындарының оқу бағдарламасына арналған оқу-әдістемелік нұсқаулығын және SOP-ді әзірлеу.

#### **Зерттеу объектісі:**

$^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторы.

#### **Зерттеу пәні:**

$^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторын өндіру технологиясы.

#### **Зерттеудің міндеттері:**

1. GMP стандарты бойынша  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторының өндіру орнына, технологиясына қойылатын талаптарды теориялық тұрғыдан зерттеп білу;
2.  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторынан радиофармацевтикалық препараттар дайындау технологиясын әдеби шолу бойынша зерттеу;
3. GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттар алу үшін қолданылатын  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  генераторы өндірісінің технологиялық аспектілерінің оқу бағдарламасына арналған оқу-әдістемелік нұсқаулығын және SOP-ді әзірлеу.

### **Зерттеу әдістері:**

GMP стандарты, фармакопея талаптары және басқа да халықаралық және ұлттық нормативтік актілерді салыстырмалы талдау, ғылыми мақалалардан алынған деректерді жүйелеу, SWOT талдау.

### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

Қазақстанда алғаш рет GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттарды дайындауда қолданылатын  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторының технологиялық процестеріне арналған жалпыға ортақ қол жеткізу мүмкіндігі бар оқу-әдістемелік нұсқаулық және SOP-лер құрастырылды.

### **Практикалық маңыздылығы:**

GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттарды дайындауға арналған  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторының технологиялық процестеріне әзірленген оқу-әдістемелік нұсқаулықты және SOP-лерді «Радиофармация» мамандарын дайындауға арналған оқу бағдарламасында қолдануға мүмкіндік береді.

### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

- $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясы бойынша жасалған оқу-әдістемелік нұсқаулықты оқу бағдарламасына енгізу тиімділігінің SWOT-талдауының нәтижелері;
- $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторларын өндірудің GMP талаптарына сай технологиялық сатылары теориялық негізде талданған салыстырмалы талдау әдісінің нәтижесі;
- $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторы өндірісінің технологиясына арналған студенттерге бейімделген оқу-әдістемелік нұсқаулық дайындалды;
- $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генератор өндірісіне арналған SOP әзірлеу қажеттілігі дәлелденіп, SOP-лар жасалынды.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы:**

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, өзара байланысқан үш бөлімнен, тұжырымдардан, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Диссертация 93 беттен, 3 сызбадан, 10 кесте және 7 суреттен, сондай-ақ 9 қосымшадан тұрады. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 116 дереккөзден тұрады.

1-тарау әдеби шолуға арналған. 1.1 бөлімінде радиофармацевтикалық өнімдердің жалпы сипаттамасы және  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторларына қатысты әдеби көздерге шолу жасалған. Радиофармацевтикалық препараттардың даму тарихы, қазіргі жағдайы және болашағы қарастырылған. 1.2 бөлімінде  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генератор жұбының физика-химиялық қасиеттері мен қолдану аймақтары сипатталған. Генератордағы молибден-99 мен технеций-99m арасындағы қатынастар талданған. 1.3 бөлімінде  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторларын өндірудің әртүрлі технологиялық әдістеріне (уран бөлінуі арқылы, нейтронмен сәулелендіру арқылы, циклотрон арқылы) теориялық шолу жасалған. 1.4

бөлімінде генератор өндірісінде қолданылатын материалдар мен сорбенттерге қойылатын талаптар, олардың сипаттамалары мен ерекшеліктері баяндалған. 1.5 бөлімінде халықаралық GMP стандартының радиофармацевтикалық өндірісте қолданылуы және TRS 1025, TRS 1044 талаптары негізінде генератор өндірісіне қойылатын талаптар сипатталған. 1.6 бөлімінде әлем елдеріндегі  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру тәжірибесіне салыстырмалы талдау жасалған (АҚШ, Ресей, ОАР, Аустралия және т.б.). Әр елдегі өндірістік әдістердің ерекшеліктері, артықшылықтары мен шектеулері көрсетілген. 1.7 бөлімінде радиофармацевтикалық өнімдерді өндіруге арналған әдістемелік нұсқаулықтар мен СОР маңыздылығы сипатталып, студенттерді даярлауда қолдану қажеттілігі негізделген.

2-тарауда зерттеу материалдары мен әдістері көрсетілген. Бұл бөлімде  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын GMP талаптарына сәйкес өндіру үшін қолданылған негізгі зерттеу әдістері, материалдар және зерттеу процесінің құрылымы сипатталған.

3-тарауда негізгі нәтижелер  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру технологиясы бойынша оқу-әдістемелік нұсқаулық пен СОР әзірленді. Әзірленген құжаттардың құрылымы, қолдану саласы және оқу процесіне енгізу жолдары баяндалған.

Қорытынды бөлімінде жұмыстың нәтижелері жинақталып, оқу орнында радиофармацевтикалық өнімдерді GMP талаптарына сай өндіру біліктілігін қалыптастыру үшін әзірленген әдістемелік құралдар мен СОР үлгілерінің маңыздылығы тұжырымдалды.

Қосымшаларда әдістемелік нұсқаулық пен стандартты операциялық рәсімдердің үлгілері көрсетілген.

### **Диссертацияның апробациясы:**

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері төмендегі ғылыми іс-шаралар мен басылымдар жинақтарына жарияланды:

- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, фармацевтика ғылымдарының докторы, фармацевтикалық пәндер кафедрасының профессоры Арыстанова Танагүл Акимбаевнаның 70 жылдық мерейтойына арналған «Заманауи фармация: білім берудегі жаңа тәсілдер және өзекті зерттеулер» атты III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының материалдар жинағына тезис жарияланды;

- Ресей Федерациясы, Кемерово қаласында 2024 жылдың 22 қарашасында өткен «Фармацевтикалық ғылым мен тәжірибенің өзекті мәселелері мен перспективалары» атты V Халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарында мақала жарияланды;

- "Ғылым жаршысы" ("ВЕСТНИК НАУКИ") халықаралық ғылыми журналында мақала жарияланды, №1 82 шығарлым, IV том, қаңтар 2025 жыл;

- Ресей Федерациясы, Мәскеу қаласында 2025 жылы өткен "Сандеров оқулары – 2025" халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының материалдар жинағында тезис жарияланды.

- VIII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда «Абу Али ибн Сино және заманауи фармацевтикадағы инновациялар», мақала жинағында (мақала жарияланды), Өзбекстан Республикасы, Ташкент қаласы, 2025 жыл.
- «Universum: медицина и фармакология» журналына мақала жарияланды, №6(123) шығарылым, Мәскеу қ, Ресей Федерациясы, 2025 ж.

# 1. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ГЕНЕРАТОРЫН ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ (Әдеби шолу)

## 1.1 Технеций- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ диагностикалық изотопын алуға арналған қолданыстағы әдістер мен құрылғылардың жалпы сипаттамасы

Қазіргі таңда ядролық медицина саласында шамамен 100-ге жуық радионуклид қолданылады немесе әлеуетті түрде қолданылуы мүмкін деп есептеледі [11]. Диагностикалық радиофармацевтикалық препараттардың құрамына кіретін радиоактивті нуклидтер биологиялық маркер рөлін атқарады. Олардың Ріх сәулеленуі (яғни, гамма-сәулеленуі) — радиометриялық, радиографиялық, гамма-сцинтиграфиялық және басқа да өлшеу жүйелері арқылы анықталатын ақпарат көзі болып табылады. Осы жүйелер арқылы зерттеліп жатқан ағзалар мен дене бөліктеріндегі физиологиялық үдерістер визуалды түрде тіркеледі немесе бейнеленеді.

РФДП ағзаға тікелей енгізілетіндіктен, олар адам организміне, әсіресе сезімтал мүшелерге минималды сәулелік жүктеме түсіруі тиіс. Радионуклидтің радиотоксикологиялық әсері негізінен оның физикалық жартылай ыдырау кезеңі мен сәулелену энергиясының «қаттылығына» байланысты болады [12]. Сондықтан, РФДП дайындауға пайдаланылатын радионуклидтер келесі талаптарға сай болуы қажет:

- 1) Гамма-сәулеленудің энергиясы 50–200 кэВ аралығында болуы;
- 2) Жартылай ыдырау кезеңі өте қысқа (бірнеше минуттан бірнеше сағатқа дейін), яғни препаратты енгізу мен диагностикалық зерттеу арасындағы уақыт аралығына сәйкес келуі тиіс [13];
- 3) Изомерлік ауысу немесе орбиталық электронды басып алу арқылы ыдырауы, мұндай жағдайда моноэнергетикалық гамма-сәулелену бөлінеді;
- 4) Ыдырау кезінде қосымша альфа ( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ) немесе артық гамма ( $\gamma$ ) сәулелерінің болмауы [14];
- 5) Сәулеленудің зерттеліп жатқан ұлпалармен әрекеттесуіндегі басым процесс — фотоэффект болуы қажет;
- 6) Препаратты қолдану арқылы алынған диагностикалық ақпараттың маңыздылығы оны өндіруге кететін шығындар мен экологиялық салдарға сәйкес келуі тиіс.

Медициналық мақсаттағы радионуклидтердің негізгі өндіріс көздері — ядролық реакторлар мен зарядталған бөлшектер үдеткіштері, әсіресе әртүрлі қуаттағы циклотрондар болып табылады. 2010 жылдардың басында жыл сайынғы әлемдік радионуклид өндірісінің көлемі шамамен 500 миллион АҚШ долларын құрады [15]. Алайда соңғы жылдары циклотрон арқылы өндірілетін радионуклидтердің рөлі айтарлықтай артты. Бұл олардың ядролық-физикалық сипаттамалары жоғарыда аталған талаптарға сай келетін радиоизотоптарды өндіруге мүмкіндік беретінімен түсіндіріледі.

Зерттеулердің бірінде [16] бірфотонды эмиссиялық компьютерлік томографияда қолданылатын немесе болашақта қолданылуы мүмкін

радионуклидтердің тізімі келтірілген. Онда 80 радиоизотоп аталған, оның 12-сі реакторлық жолмен, ал қалғаны циклотрондық жолмен алынатын изотоптар.

Бұл тізімдегі реакторлық радионуклидтердің көбінің жартылай ыдырау кезеңі тәуліктермен (мысалы:  $^{131}\text{I}$  – 8,04 тәулік;  $^{198}\text{Au}$  – 2,7 тәулік;  $^{47}\text{Sc}$  – 3,34 тәулік;  $^{59}\text{Fe}$  – 44,5 тәулік;  $^{75}\text{Se}$  – 120 тәулік;  $^{203}\text{Hg}$  – 46,6 тәулік;  $^{97}\text{Ru}$  – 2,9 тәулік;  $^{133}\text{Xe}$  – 5,3 тәулік) немесе сағаттармен (мысалы:  $^{99}\text{Mo}$  – 66 сағат;  $^{64}\text{Cu}$  – 12,7 сағат;  $^{67}\text{Ga}$  – 13,8 сағат;  $^{153}\text{Sm}$  – 8,1 сағат) өлшенеді.

Ресей ғалымдарының еңбегінде келтірілген деректерге сүйенсек, 2017 жылы  $^{131}\text{I}$  және  $^{198}\text{Au}$  радионуклидтерімен таңбаланған препараттар диагностикалық зерттеулердің 80%-ында қолданылған және халықтың жинақтық сәулелену дозасының негізгі көзі болған [17].

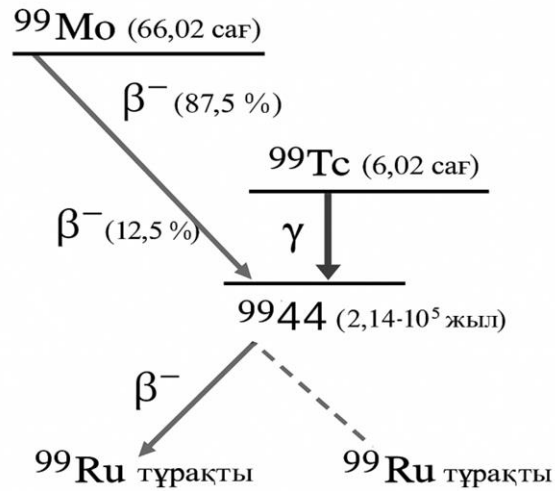
Қазіргі таңда ядролық медицинада ең маңызды радионуклид болып  $^{99}\text{Mo}$  саналады, себебі ол қысқа мерзімді  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  изотопын генерациялайды. АҚШ-тағы Ок-Ридж ұлттық зертханасының деректері бойынша, әлемде  $^{99}\text{Mo}$ -ға деген апталық сұраныс 35 мың Ки-ді құрайды және жыл сайын бұл көрсеткіш 10–15%-ға артып отырады [18].

Бүгінгі таңда  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  және оның негізінде дайындалатын РФДП дерлік барлық негізгі ағзалар ауруларын диагностикалауда қолданылады. [19, 20] жарияланымдарына сәйкес, тек АҚШ-тың өзінде күн сайын  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  препараттарымен 36000 диагностикалық зерттеудің ішінде 28000-ы орындалады. Бұл үрдіс басқа дамыған елдерде де ұқсас сипатқа ие.

## **1.2 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторлық жұбының сипаттамасы мен қасиеттері**

Қазіргі заманғы ядролық медицинада ең жиі қолданылатын және клиникалық тұрғыдан аса маңызды радионуклидтердің бірі – технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Бұл изотоп – жартылай ыдырау кезеңі 66 сағатты құрайтын молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) нуклидінің  $\beta$ -ыдырау нәтижесінде түзілетін туынды өнім. Оның кең таралуы мен жоғары сұранысы диагностикалық процедуралардағы тиімділігімен және биологиялық қауіпсіздігімен байланысты. Статистикалық деректерге сәйкес, жыл сайын әлем бойынша  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  қолдану арқылы 30 миллионға жуық радионуклидтік зерттеу жүргізіледі. Бұл көрсеткіш оның медициналық бейнелеу саласындағы маңыздылығын айқын көрсетеді.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторлық жұбының радиоактивтік түрлену жолы 1-суретте берілген [21].



Сурет 1 –  $^{99}\text{Mo}$  изотопының радиоактивті ыдырау сызбасы

Осы схемаға сәйкес,  $^{99}\text{Mo}$  ядроларының шамамен 87,5%-ы ыдырау кезінде метастабильді күйдегі  $^{99}\text{mTc}$ -ке айналады. Өз кезегінде,  $^{99}\text{mTc}$ -тің жартылай ыдырау мерзімі – 6,02 сағат, осы уақыт өткен соң ол технеций-99-ға ( $^{99}\text{Tc}$ ) айналады. Бұл изотоп тұрақты емес, бірақ салыстырмалы түрде ұзақ өмір сүретін радионуклид болып саналады (жартылай ыдырау кезеңі – шамамен  $2,14 \cdot 10^5$  жыл). Одан әрі бұл изотоп тұрақты рутений-99 ( $^{99}\text{Ru}$ ) элементіне айналады.

Осы радиоактивті түрлену механизмі  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторлық жүйесін диагностикалық мақсаттарда қолдануға ерекше тиімді етеді, себебі ол қысқа мерзім ішінде жоғары сапалы радиофармацевтикалық препараттарды алуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар,  $^{99}\text{mTc}$  изотопының энергия сипаттамалары мен биологиялық қасиеттері оны әртүрлі медициналық салаларда әмбебап диагностикалық агент ретінде қолдануға мүмкіндік береді [22].

$^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторлық жүйесінің ядролық-физикалық сипаттамаларын сипаттайтын негізгі математикалық қатынастар төменде келтірілген. Бұл теңдеулер  $^{99}\text{Mo}$ -ның ыдырауы нәтижесінде  $^{99}\text{mTc}$ -тің түзілуі мен жинақталу динамикасын сипаттайды [23]:

$$N_{1(t)} = (N_1)_0 * e^{(-\lambda_1 t)} \quad (1)$$

$$A_{1(t)} = (A_1)_0 * e^{(-\lambda_1 t)} \quad (2)$$

$$N_{2(t)} = (\lambda_1 * (N_1)_0) / (\lambda_2 - \lambda_1) * (e^{(-\lambda_1 t)} - e^{(-\lambda_2 t)}) + (N_2)_0 * e^{(-\lambda_2 t)} \quad (3)$$

$$A_{2(t)} = \lambda_2 * [ (\lambda_1 * (A_1)_0) / (\lambda_2 - \lambda_1) * (e^{(-\lambda_1 t)} - e^{(-\lambda_2 t)}) + (A_2)_0 * e^{(-\lambda_2 t)} ] \quad (4)$$

Мұндағы:  $N_1(t)$ ,  $N_2(t)$  – уақыт бойынша  $^{99}\text{Mo}$  және  $^{99}\text{mTc}$  ядроларының саны;  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$  – сәйкесінше  $^{99}\text{Mo}$  және  $^{99}\text{mTc}$  изотоптарының

радиоактивтілігі (белсенділігі);  $\lambda_1, \lambda_2$  –  $^{99}\text{Mo}$  және  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  үшін ыдырау тұрақтылары;  $t$  – уақыт (сағатпен). Бұл қатынастар  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  изотопының пайда болуын және ыдырауын дәл сипаттауға мүмкіндік береді. Радиоизотоптың жинақталуының ең жоғарғы мәніне қол жеткізу уақыты (яғни, технецийдің максимум белсенділігі) теңдеуді дифференциалдау арқылы анықталады. Яғни, (4) теңдеуінің туындысын уақыт бойынша алып, оны нөлге теңестіргенде [24]:

$$t_{\max} = \ln(\lambda_2 / \lambda_1) / (\lambda_2 - \lambda_1) \approx 22,89 \text{ сағат}$$

Бұл мән – генераторлық жүйеде  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тің ең көп жиналатын уақытын білдіреді. Сол мезгілде генератордан алынатын технеций препараты өзінің жоғары белсенділік көрсеткішіне жетеді.  $^{99}\text{Mo}$ -дан  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ті тиімді бөлу және оның негізінде радиофармацевтикалық препараттар алу үшін арнайы техникалық құрылғылар — технеций-99m генераторлары қолданылады [25]. Бұл генераторлардың жұмыс істеу принциптері мен құрылымдық ерекшеліктері алдағы бөлімдерде жан-жақты қарастырылады.

### 1.2.1. Ядролық реакторларда молибден-99 алу технологиясы

Молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) өндірісінде қазіргі таңда кеңінен қолданылатын әдіс — уран-235 изотопының ядролық реакторда бөліну процесіне негізделген. Бұл процесте нейтронмен әсерлесу нәтижесінде (n,f) реакциясы жүріп,  $^{99}\text{Mo}$  түзіледі. Бұл реакцияның қимасы 582,6 барнға тең. Осы мақсатта қолданылатын мишендер ретінде әртүрлі уран қоспалары пайдаланылады. Әдетте бұл – алюминий матрицасында орналасқан ұнтақ тәрізді алюминий мен уран қоспалары (мысалы,  $\text{UAl}_2$  немесе  $\text{UAl}_x$ ), олар жұқа (шамамен 0,3 мм) алюминий пластиналар арасында орналастырылады. Мұндай мишендер қазіргі кезде Ресей, Аргентина, Австралия және Оңтүстік Африкада  $^{99}\text{Mo}$  өндірісінің негізгі көзі ретінде тұрақты қолданылады [26].

2019 жылы Оңтүстік Африкада төмен байытылған ураннан (ТБУ)  $^{99}\text{Mo}$  өндіру мүмкіндігі сәтті көрсетілді. Алюминий-уран силикаты негізіндегі ұнтақ мишендер ( $\text{U}_3\text{Si}_2$ ) тиімділігімен ерекшеленді. Бұлар бұрыннан реакторлық отын ретінде қолданылып келген. Сонымен қатар, құрамында уран тығыздығы 4,8 г/см<sup>3</sup> болатын  $\text{U}_3\text{Si}_2$ -Al мишендерінің зертханалық жағдайда қайта өңделу процесі жүргізілді. Бұл технология екі сатылы ерітуді қажет ететін күрделі әдіс болып саналады: алғашқы сатыда КОН ерітіндісімен алюминий қабығы ерітіледі, ал екінші кезеңде  $\text{U}_3\text{Si}_2$  қоспасы фторлы сутек қышқылымен өңделеді. Алюминий матрицасында қалған  $^{99}\text{Mo}$ -дың бір бөлігі ядролық тебілу нәтижесінде жоғалатындықтан, екі сатыда да молибденді бөліп алу қажет [27].

Соңғы жылдары таза металл уран фольгасынан жасалған мишендер де тәжірибелік жолмен сынақтан өтті. Мұндай мишендер 100–150 мкм қалыңдықтағы уран фольгасынан тұрады және ядролық тебілуді сіңіру мақсатында никель немесе алюминий пластиналармен қапталады. Бұл құрылым алюминий түтікке салынып, реакторда сәулелендіріледі. Аргентина, Индонезия,

Аустралия және АҚШ-та мұндай мишендер тәжірибелік түрде қолданылып, жақсы нәтиже көрсетті.

Металл фольгаларды қолданудың тиімділігі — уран тығыздығы жоғары болуында (шамамен  $19 \text{ г/см}^3$ ), бұл ұнтақ мишендермен салыстырғанда әлдеқайда артық. Мұндай фольгаларды сәулелендіргеннен кейін азот атмосферасында азот қышқылымен ерітіп, химиялық өңдеу жүргізіледі. Бұл әдіс жалпы өңдеу уақытын қысқартып, радиоактивті қалдықтардың көлемін азайтады. Бұған ұқсас, табиғи ураннан жасалған және бетіне  $7 \text{ мкм}$  никель қабаты жалатылған мишендер Savannah River реакторларында (АҚШ) қолданылды [28]. 2018-2022 жылдар аралығында Германиядағы Россендорф орталығында да табиғи уран шариктері негізінде  $^{99}\text{Mo}$  өндіру іске асырылған. Бұл шарлар тұз қышқылымен ерітіліп, алынған өнім алюминий оксиді колонкасында тазартылған. Мұндай жүйеде  $5\%$  байытылған уран да пайдаланылды. Бұл технология нейтрон ағыны  $5 \times 10^{13}$  нейтрон/см $^2$ ·с деңгейіндегі зерттеу реакторларын қолдануға мүмкіндік береді.

Металл ураннан басқа, уран диоксиді ( $\text{UO}_2$ ) негізіндегі мишендер де қолданысқа енгізілген. Мұндай технология Аустралиядағы Ядролық зерттеулер институтында сынақтан өтті [29]. Бұл жерде  $\text{UO}_2$  шариктері жабық алюминий контейнерлерде  $7$  күнге дейін сәулелендіріледі. Жылу алмасуды жақсарту мақсатында капсула мен таблеткалар арасындағы бос кеңістік магний оксидімен ( $\text{MgO}$ ) толтырылады. Кейін  $\text{MgO}$  ұнтағы електен өткізіліп, бөлініп алынған  $\text{UO}_2$  шарлары концентрлі азот қышқылымен ерітіліп,  $^{99}\text{Mo}$  алу үшін сүзгіленеді.

Аталған барлық әдістер уран-235 бөлінуіне негізделген және мол көлемде радиоактивті қалдықтардың түзілуіне әкеледі. Молибден-99-дан бөлек, жиырмадан астам ұзақ өмір сүретін радионуклидтер түзіледі. Бұл өнімдердің активтілігі  $^{99}\text{Mo}$ -мен салыстырғанда бірнеше есе жоғары болуы мүмкін. Сонымен қатар, трансурандық альфа-сәуле шығаратын изотоптар да түзіледі. Осы себептермен Батыс Еуропада бірқатар реакторлар жабылып, Канада MAPLE реакторын іске қосудан бас тартты [30,31].

2018 жылға қарай  $^{99}\text{Mo}$ -ның  $95\%$ -дан астамы әлемнің жеті жетекші реакторында өндірілді. Олар: Австралия (ANSTO), Канада (MDS Nordion, NRU реакторы), Бельгия (IRE, BR2), Нидерланд (HFR), Франция (OSIRIS), ОАР (SAFARI-1, NTP). Қалған  $5\%$ -ы басқа өңірлерде өндіріледі.

Алайда, 2010–2015 жылдар аралығында  $^{99}\text{Mo}$  жетіспеушілігі күрделене түсті. 2015 жылы Франциядағы OSIRIS реакторы жабылды, ал 2016 жылы Канаданың MDS Nordion реакторы өз жұмысын тоқтатты. Бұл жаһандық өндірістің  $40\%$ -ын қамтамасыз ететін нысан болатын. Осы жағдайға байланысты Ресей Федерациясында Димитровградтағы НИИАР базасында үш реакторда  $^{99}\text{Mo}$  өндіру жобасы қолға алынды. Жобалық қуаты – аптасына  $2500 \text{ Ки}$ . Бұл Ресейге әлемдік нарықта алдыңғы қатарға шығуға мүмкіндік берді [32].

Қазіргі таңда қалдықтарды азайту үшін түрлі баламалы әдістер пысықталуда. Соның бірі – сұйық отын реакторлары. Мұнда уранилсульфат немесе литий, бериллий және уран фторидтерінің балқымасы қолданылады. Мұндай жүйелерде  $^{99}\text{Mo}$  аэрозоль түрінде газ фазасына өтеді және тұйық

контурлы құрылғылар арқылы бөлініп алынады [55]. Кейін  $^{99}\text{Mo}$  арнайы сорбенттерде немесе мұздату арқылы тазартылады. 100 кВт қуаттағы жүйе 1000 Ки/г дейін өнім беруге қабілетті. Ресейлік «Аргус» қондырғысы да осындай жобалардың бірі болғанымен, іске қосылмаған [33].

Сұйық отын реакторларының басты мәселесі – өнімді тиімді және таза түрде бөліп алу технологиясының жеткіліксіздігі. Уран мишендерін немесе жылдамдатқыштардағы  $(\gamma, n)$  және  $(p, n)$  реакцияларын қолдану жағдайында да осыған ұқсас қиындықтар бар. Сонымен қатар, газдардың бөлінуін болдырмау қажет.

Соңғы жылдары жоғары байытылған ураннан төмен байытылған уранға көшу қажеттілігі қарастырылып, өндіріледі. Бұл халықаралық ядролық қауіпсіздік пен материалдарды таратпау саясатымен тығыз байланысты. Алайда, ТБУ қолдану  $^{99}\text{Mo}$  өндірісінде мишень көлемінің едәуір ұлғаюын талап етеді, бұл өз кезегінде қалдық көлемінің артуына әкеледі [34].

ЖБУ технологиялары  $^{99}\text{Mo}$ -ды 1000 Ки/г-тан жоғары меншікті активтілікпен алуға мүмкіндік береді, ал қосалқы изотоптардың үлесі ( $^{95}\text{Mo}$ ,  $^{97}\text{Mo}$  және т.б.) 18,1%-дан аспайды [35]. Бұл көрсеткіш мобильді технеций-99m генераторларын жасауға негіз болды. Дегенмен, қандай технология қолданылса да, уран негізіндегі өндірістер көп көлемде радиоактивті қалдықтарды қайта өңдеуді қажет етеді.

$^{99}\text{Mo}$  өндірудің балама тәсілдерінің бірі —  $^{98}\text{Mo}$  ядросының радиациялық нейтрондық активациясы  $(n, \gamma)$  реакциясы. Бұл әдіс орта қуатты зерттеу реакторларында жүзеге асырылады. Сонымен қатар,  $^{100}\text{Mo}$  негізінде фотонды немесе протонды активтендіру әдістері де қарастырылуда, бұл кезде тікелей  $^{99m}\text{Tc}$  өндіруге болады [36].

Бұл әдістер КСРО кезеңінде де қолданылған. 1980 жылдары Өзбекстанда, ал 2003 жылы Ресейде ИРТ-Т реакторында іске асырылды. Қазіргі таңда Жапония, Аустралия және басқа да елдерде осы технологиялар негізінде жаңа өндірістерді құру мәселесі қарастырылуда. МАГАТЭ-нің мәліметі бойынша, әлемде 232 зерттеу реакторы бар, оның 78-і изотоптар өндіруге жұмылдырылған. Қазіргі уақытта  $^{99}\text{Mo}$  өндіретін барлық ұйымдар мишенелерді сәулелендіру үшін мемлекеттік зерттеу немесе сынақ реакторларын пайдаланады, ал кейбіреулері мишенелерді өңдеу және  $^{99}\text{Mo}$  қалпына келтіру үшін мемлекеттік қондырғыларды қолданады. Реактор маркалары 1-кестеде көрсетілген [37].

Кесте 1 –  $^{99}\text{Mo}$  өндірісіне арналған зерттеу, сынақ және изотоптық реакторлары

Реактор атауы	Орналасқан орны	Иесі	Реактор категориясы
<i><math>^{99}\text{Mo}</math> өндіруші ірі ұйымдардың қолданатын реакторлары</i>			
НРУ	Чок-Ривер, Канада	АЭСЛ	Зерттеу
ГФР	Петтен, Нидерланды	Еуропалық Комиссия	Сынақ
BR2	Мол, Бельгия	Ядролық энергия зерттеу орталығы (SKC-CEN)	Сынақ
Осирис	Сакле, Франция	Атом энергиясы комиссариаты (CEA)/CEN-Сакле	Зерттеу
САФАРИ-1	Пелиндаба, Оңтүстік Африка	Оңтүстік Африка Ядролық энергетика корпорациясы (NECSA)	Зерттеу
<i><math>^{99}\text{Mo}</math> өндіруші аймақтық ұйымдардың қолданатын реакторлары</i>			
РА-3	Буэнос-Айрес, Аргентина	КНЕА	Зерттеу
ОПАЛ	Лукас-Хайтс, Австралия	АНСТО	Зерттеу
WWR-TS	Обнинск, Ресей	Л.Я. Карпов атындағы Физикалық химия институты	Зерттеу
<i><math>^{99}\text{Mo}</math> өндірісіне болашақта қолданылуы мүмкін реакторлар</i>			
МУРР	Колумбия, Миссури, АҚШ	Миссури университеті	Зерттеу
GA Сивабесса MPR	Серпонг, Тангеранг (Батыс Ява)	Ядролық энергия ұлттық агенттігі (Батан Тенага Нуклир Насионал)	Зерттеу
ЭТРР-2	Иншас, Египет	Египет атом энергиясы басқармасы	Зерттеу
РЕЧ-1	Чили	Чили ядролық энергия комиссиясы	Зерттеу
МАРИЯ	Польша	Атом энергиясы институты	Сынақ
ХАНАРО	Оңтүстік Корея	Корей ядролық зерттеулер институты	Сынақ

Алайда,  $(n, \gamma)$  реакциясымен алынатын  $^{99}\text{Mo}$ -ның кемшілігі – оның меншікті активтілігінің төмендігі. Мысалы, табиғи молибденді (құрамында 24,13%  $^{98}\text{Mo}$ ) 100 сағат бойы нейтрон ағынында сәулелендіргенде, өнімнің активтілігі 2 Ки/г-тан аспайды. Ал 95% байытылған  $^{98}\text{Mo}$  қолданылса, бұл көрсеткіш 6,47 Ки/г-қа дейін артады. Тек жоғары нейтрон ағыны бар реакторларда ғана 200 Ки/г деңгейіне жетуге болады. Алайда, мұндай реакторлар әлемде өте аз және оларды салу үлкен қаржылық шығынды қажет етеді [38-40].

Соңғы жылдары радиоактивті қалдықтардың көлемін азайту мақсатында **гомогенді ядролық реакторларға** негізделген жаңа технологиялар әзірленіп жатыр. Бұл реакторларда отын ретінде уранилсульфаттың судағы ерітіндісі немесе литий, бериллий, уран және басқа да металдардың фторидтерінен тұратын тұзды балқымалар қолданылады [41].

Аталған процестер барысында молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) изотопының сұйық-тұзды отыннан аэрозоль түрінде газ фазасына өздігінен өтуі байқалады. Осы ерекшеліктің арқасында  $^{99}\text{Mo}$ -ны жабық ілмекті жүйелер көмегімен бөліп алуға болады. Мұндай жүйелердің ішіне сұйық отын толтырылып,  $^{99}\text{Mo}$  тұз бен газ фазасының шекарасына қарай миграцияланып, газ фазасына өтеді. Осылайша,  $^{99}\text{Mo}$ -ны отыннан тиімді түрде бөліп алуға мүмкіндік туады.

Бөлініп алынған  $^{99}\text{Mo}$  изотопы кейіннен сорбенттер немесе мұздатқыш тұзақтар арқылы тазартылады. Қуаты 100 кВт болатын ілмекті қондырғы 1000 Ки-ге дейін  $^{99}\text{Mo}$  өндіруге қабілетті [42].

B&W компаниясы (бұрынғы BWX Technologies)  $^{99}\text{Mo}$  өндіру үшін 200 кВт қуаттылықтағы гомогенді ерітінді реакторының концептуалды жобасын әзірледі, ол Medical Isotope Production System (MIPS) деп аталады. Бұл реактор конструкциясы жағынан Ресейдің Курчатов институтындағы Argus реакторына ұқсас, ол  $^{99}\text{Mo}$  өндіруді демонстрациялау үшін пайдаланылған.

MIPS бір немесе бірнеше модульдік компактты цилиндрлік реакторлық корпусардан тұрады, олар басқару стерженьдері мен салқындатқыш катушкаларды қамтиды және нейтрондардың шағылдырғышымен қоршалған (2-сурет). Бұл сурет Babcock & Wilcox компаниясы әзірлеген Medical Isotope Production System (MIPS) реакторының кесілуін көрсетеді [43]. MIPS реакторы гомогенді ерітінді реакторы болып табылады және  $^{99}\text{Mo}$  (Молибден-99) өндіру үшін қолданылады. Реактордың конструкциясы цилиндрлік корпус түрінде жасалған, ол басқарушы стержендер мен салқындатқыш катушкаларды қамтиды және оның ішіндегі ерітінді  $^{99}\text{Mo}$  өндірісі үшін мақсатты материал болып табылады. Процестің барысы [44]:

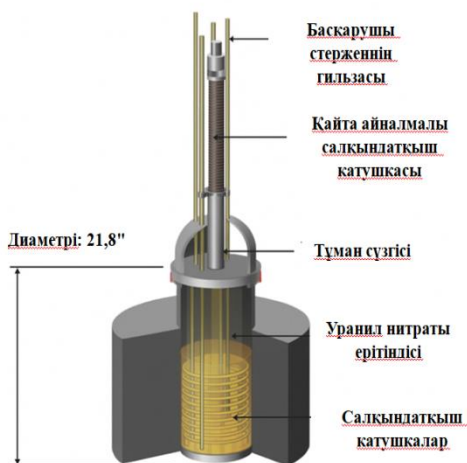
**Жұмыс режимі:** Реактор жұмыс істегенде уранил нитраты ( $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ ) ерітіндісі 80 °C температурада және атмосфералық қысымда реактор ішінде жұмыс істейді. Бұл ерітінді  $^{99}\text{Mo}$  изотопын жинайды.

**Салқындату және басқару:** Реактордың жұмыс температурасы мен қысымы салқындатқыш катушкалар мен басқарушы стержендер арқылы бақыланады. Салқындатқыш катушкалар ерітіндіден жылуды алып, оның температурасының қауіпсіз деңгейде болуын қамтамасыз етеді.

**Процесс үзілістері:** Реактор периодты түрде тоқтап,  $^{99}\text{Mo}$  жинақталған ерітінді ион алмасу колонкасынан өтеді. Мұнда  $^{99}\text{Mo}$  сорбцияланады, және

арнайы әдіспен колонкадан алынады. Қажет болған жағдайда, реактордың ерітіндісі арқылы қалдық өнімдерді тазалау үшін арнайы аппараттардан өтуі мүмкін.

**Газдар мен тұнбалардан тазарту:** Реакторда газдар түзілгенде, оларды тұман сүзгісі арқылы тазарту жүзеге асырылады, бұл реактордағы жұмыс жағдайларын жақсартады. Үш реактордан тұратын жүйе АҚШ-тың  $^{99}\text{Mo}$  сұранысының шамамен 50% қамтамасыз ете алады [45].



Сурет 2 – MIPS реакторының кесілуі

Реактор жобасы әлі концептуалды деңгейде қалып отыр, және бірнеше мәселелерді шешу үшін ғылыми-зерттеу және тәжірибелік-конструкторлық жұмыстар жүргізілуде. Аргентиналық INVAP компаниясы B&W компаниясымен келісім бойынша реакторды жобалау және  $^{99}\text{Mo}$  сорбентінің тиімділігін зерттеу жұмыстарын жүргізіп жатыр. Аргонн ұлттық зертханасы DOE қаржыландыратын зерттеулер жүргізуде, олар реакторларда жұмыс істейтін ерітінділердің химиясын және  $^{99}\text{Mo}$  алу процесін жақсы түсінуге бағытталған. Ерітіндіде тұнбалардың пайда болу мүмкіндігі, радиацияның молибденнің тотығуына әсері және реакторда түзілетін газдарды тазарту мәселелері ерекше алаңдаушылық туғызады, әсіресе нитрат-ионының ыдырауы кезінде. Аргонна зерттеушілері бүгінгі күнге дейін алынған нәтижелер «осы технологияны сәтті енгізу үшін жоғары әлеует бар екенін» көрсететінін мәлімдеді [46].

B&W компаниясы  $^{99}\text{Mo}$  жеткізу үшін АҚШ нарығына арналған алғашқы үш коммерциялық қаржыландырылған MIPS объектілерін логистикалық тұрғыдан тартымды жерге салуды жоспарлап отыр. Бұл жүйелер басқа елдерде де  $^{99}\text{Mo}$  өндірушілеріне жеткізілуі мүмкін.

B&W компаниясы радиофармацевтикалық серіктес анықталғаннан кейін және толық қаржыландыру алынғаннан кейін реактор мен қосымша объектілерді іске қосу үшін 5-6 жыл қажет болады деп бағалайды [47]. Бұл жобаның құны компанияның жеке меншігі болып табылады. Алайда, бұл кесте қазіргі ғылыми-зерттеу және тәжірибелік-конструкторлық жұмыстарының

бағдарламасының сәтті аяқталуы мен бірқатар құқықтық және нормативтік мәселелердің шешілуін талап етеді, соның ішінде:

1. MIPS лицензиялауы: Қазіргі уақытта MIPS лицензиялау үшін қажетті шығындар мен нормативтік талаптар анықталмаған және олар коммерциялық өміршеңдікке әсер етуі мүмкін.

2. Қалдықтарды утилизациялау: MIPS өндіретін қалдықтардың нормативтік классификациясы утилизацияның құны мен қолжетімділігіне әсер етеді. B&W компаниясының болжамы бойынша, MIPS қалдықтары радиологиялық тұрғыдан төмен белсенділік қалдықтары (LLW) шегінде болады, бірақ реактор ерітіндісінің қалдықтары жоғары белсенділік қалдықтары (HLW) ретінде саналады ма, ол әлі анықталмаған. АҚШ-та HLW ретінде классификацияланған қалдықтарды утилизациялау үшін коммерциялық жолдар жоқ. Егер  $^{99}\text{Mo}$  АҚШ-та өндірілсе, өндірістік қалдықтар тұрақты утилизация жолы табылғанша сақталуы мүмкін. LLW ретінде классификацияланған қалдықтарды жер астында терең емес жерлеу әдісімен утилизациялауға болады, егер олар C класы мен жоғары GTCC қалдықтары болмаса. Қазіргі уақытта GTCC үшін утилизация жолы жоқ [48].

3. ТБУ қолжетімділігі: MIPS реакторының отыны үшін ТБУ қажет болады. Алайда USEC-тің (АҚШ-тың ядролық отындық корпорациясы) жекешелендіру туралы Заңы коммерциялық ұйымдарға уран сатуды шектейді. 3112-d бөліміндегі Заңға сәйкес, DOE қорының тұқымдарынан сұйылтылған ТБУ коммерциялық ұйымдарға сатылуы мүмкін, егер үш талап орындалса. Бұл талаптарды орындау үшін кейбір әкімшілік әрекеттерді орындау қажет. Ұлттық ядролық қауіпсіздік басқармасының өкілі комитетке DOE бұл талаптарды уақтылы орындап, B&W компаниясына ТБУ сатып алуға мүмкіндік береді деп хабарлады.

4. FDA рұқсаты:  $^{99}\text{Mo}$ -дан алынған Tc-99m өнімін сату үшін MIPS зауытында өндірілген Mo-99-дан алынған Tc-99m-ге де FDA-ның рұқсаты қажет [49].

(n, $\gamma$ ) реакциясының нәтижесінде алынатын өнім құрамында көп мөлшерде тұрақты  $^{98}\text{Mo}$  изотопының ядролары түріндегі тасымалдаушы элементтер болады. Мұндай төмен активті шикізатты генераторлық технологияда қолдану, генераторға молибденнің үлкен массасын жүктеуді қажет етеді. Мысалы, сорбциялық типтегі генератор үшін бұл масса 100–200 мг шамасында болуы тиіс, ал «ыдырау өнімінен алынған»  $^{99}\text{Mo}$  қолданылған жағдайда бұл мән небәрі 1–5 мг құрайды [50].

Әдеби деректерге сәйкес, молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) және технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) радионуклидтерін экологиялық тұрғыда таза әрі аз қалдықты технологиямен өндірудің тағы бір баламалы жолы – зарядталған бөлшектер үдеткіштерін қолдану болып табылады. Бұл тәсіл негізінде байытылған  $^{100}\text{Mo}$  мишенелерімен жүргізілетін ( $\gamma, n$ ), ( $\gamma, p$ ) және ( $p, 2n$ ) тәрізді ядролық реакциялар жүзеге асырылады [51–53].

Авторлардың мәліметтеріне сүйенсек, тежелу сәулесінің энергиясы 20–25 МэВ болған жағдайда,  $^{99}\text{Mo}$  және  $^{99m}\text{Tc}$  изотоптарының меншікті шығымы 1 г  $^{100}\text{Mo}$  үшін шамамен 1,2–0,4 мкКи/мкА·сағ деңгейінде болады. Мұндай

жағдайларда күн сайын сәулелендірілетін екі мишенеден әрқайсысынан 180 Ки (шамамен 6600 ГБк)  $^{99}\text{Mo}$  өндіруге болады [54].

Бірқатар зерттеулерде (мысалы, [55]) табиғи изотоптық құрамдағы молибденмен салыстырғанда, құрамында  $^{100}\text{Mo}$  изотопының мөлшері 95% және одан жоғары байытылған мишенелер әлдеқайда жоғары шығыммен ерекшеленетіні атап өтілген. Мысалы, Ресей базасындағы МТ-25 үдеткішінде, егер 25 мкА ток пен 25 МэВ энергия мәнінде 10 г байытылған  $^{100}\text{Mo}$  мишенесі 100 сағат бойы сәулелендірілсе,  $^{99}\text{Mo}$  активтілігі 80 ГБк-қа дейін жетеді. Сол жағдайдағы табиғи молибден (құрамында  $^{100}\text{Mo} \approx 9,6\%$ ) үшін бұл көрсеткіш тек 7,7 ГБк болады [56].

Алайда, табиғи молибден мишенелерін пайдаланған жағдайда, өндірісте қосымша радионуклидтік қоспалар, атап айтқанда, ниобийдің (Nb) изотоптары –  $^{91}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{96}\text{Nb}$ ,  $^{97}\text{Nb}$  түзіледі, бұл дайын препараттардың радиохимиялық тазалығына әсер етеді.

Молибден-100 изотопының жоғары бағасына (1 г үшін 3000 АҚШ долларына дейін) қарамастан, оны мишень материалы ретінде қолдану кейбір жағдайларда тиімді болуы мүмкін. Әсіресе, бұл әдіс үлкен көлемді мишендік құрылымдарды қолдану мүмкіндігімен үйлескенде және кейіннен  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  жұбын концентрленген экстракциялық әдіс арқылы бөлуді көздейтін технологиямен бірге іске асқанда айтарлықтай нәтижелі болуы ықтимал. Мұндай технологиялар туралы бірқатар зерттеулерде жан-жақты баяндалған [57–60].

Осы үлкен массаны колонкаға енгізу үшін үлкейтілген хроматографиялық колонкалар қажет болады. Бұл жағдай генератордан алынатын  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  препаратының көлемдік активтілігінің төмендеуіне тікелей әсер етеді, себебі элюациялық профильдің кеңеюі байқалады. Нәтижесінде, генератордың тұтынушылық сипаттамалары айтарлықтай нашарлайды. Мысалы, бас миының сцинтиграфиясы немесе радионуклидтік ангиокардиография кезінде пациентке енгізілетін  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  препаратының белсенділігі шамамен 20 мКи (740 МБк) құрауы тиіс және бұл 1–2 мл көлемге сәйкес келеді [61, 62]. Сонымен қатар, тәжірибе көрсеткендей, генератор колонкасындағы молибденнің адсорбцияланған қабатының орналасуы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  шығымына елеулі әсер етеді [63].

**Гетерогенді әдіс** уран мишенесін және ядролық реакторды қолдануды көздейді. Мишене реактордың активті аймағындағы арнайы каналға орналастырылады және қажетті уақыт бойы нейтрондармен сәулеленеді. Сәулелену аяқталғаннан кейін мишене каналдан алынып, химиялық жолмен  $^{99}\text{Mo}$  изотопын бөліп алу үшін «ыстық камераға» жіберіледі. Қазіргі таңда  $^{99}\text{Mo}$  радионуклидінің негізгі бөлігі дәл осы әдіспен өндіріледі.

Курчатов институтында  $^{99}\text{Mo}$  радионуклидін алудың баламалы әдісі ретінде ерітінділік-сұйықтұзды уран мишенесін қолдану бағытында зерттеулер жүргізілуде. Қолданылатын мишене құрамы салмақтық пайызбен есептегенде: 66% литий фториді ( $\text{LiF}$ ), 33,9% бериллий фториді ( $\text{BeF}_2$ ) және 0,1% уран тетрафториді ( $\text{UF}_4$ ) [64].

Бұл жаңа әдістің негізіне – молибден алтыфторидінің ( $\text{MoF}_6$ ) және инертті газдардың (мысалы, криптон-85 және ксенон-133) жоғары ұшқыштығы

алынған.  $\text{MoF}_6$  қайнау температурасы бар болғаны  $37^\circ\text{C}$  болғандықтан, оны жүйеден бөліп алу  $600^\circ\text{C}$  температурада сұйықтұзды ортадан инертті газдың барботажы арқылы жүзеге асырылады.

Кесте 2 – Молибден өндірісінде қолданылатын уран мишендері

Мишеннің геометриясы	Мишендегі уранның химиялық формасы	Мишенді пайдаланушылар
Пластина	Уран алюминидінің алюминийдегі дисперсиясы	Маллинкродт, Радиоизотоптар ұлттық институты, Ядролық технология өнімдері (Nuclear Technology Products), Аргентинаның ұлттық ядролық энергетика комиссиясы, Австралия ядролық ғылым және технология ұйымы – OPAL реакторы
Стержень	Уранның алюминий қабықшасындағы алюминиймен қорытпасы	Нордион (Канада, NRU реакторы)
Цилиндр	$\text{UO}_2$ қосылысы тот баспайтын болаттан жасалған герметикалық цилиндрдің ішкі бетіне тұндырылған немесе $\text{UO}_2$ ұнтағы бар фольгадан құралған көпқабатты құрылым ретінде енгізілген.	Индонезияның атом энергиясы агенттігі (BATAN – жоспарланып отыр), Нордион (Канада, Maple реакторлары)

Инертті газ тасымалдаушы балқытылған тұздан өткен соң, ол арнайы ұстап қалу және сүзу модульдерінен өтеді. Бұл кезеңде қысқа жартылай ыдырау кезеңі бар бөліну өнімдері ыдырап, тұнбаға түседі. Ал негізгі мақсатты изотоптар (соның ішінде  $^{99}\text{Mo}$ ) арнайы жинақтау құрылғыларында ұсталып, содан кейін одан әрі бөліп алуға ұшырайды.

Бұл технологияның басты артықшылығы – Zr, Ba, Sr, Cs, Br, Ce және сирекжер элементтері тәрізді көптеген бөліну өнімдері сұйықтұзды ортада қалып қояды, сондықтан оларды бөлу қажет емес [65]. Бұл тәсіл ерітінділік реакторларға ұқсас: мишендегі уранды бірнеше рет қолдануға болады, ал бірлік көлемдегі  $^{99}\text{Mo}$  өндірісіне кететін радиоактивті қалдықтардың мөлшері едәуір азаяды.

Ерітінділік типтегі реакторлар радионуклидтерді өндіру және оларды отындық ерітіндіден селективті түрде бөліп алу үшін реактордың барлық активті аймағын пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл типтегі реакторларда реактивтіліктің теріс эффектісінің жоғары болуына және уран концентрациясының оңтайлы деңгейде сақталуына байланысты жоғары

қауіпсіздік деңгейі қамтамасыз етіледі, нәтижесінде жүйенің өзін-өзі реттеу қабілеті сақталады [66].

Курчатов институтында «Аргус» деп аталатын гомогенді ерітінділік реактор жұмыс істейді. Ол жылу нейтрондарында жұмыс істейді және қуаты 20 кВт-қа дейін жетеді [67]. Реакторда отын ретінде уранилсульфаттың сулы ерітіндісі пайдаланылады. Ерітінді көлемі – 21,1 литр, уран концентрациясы – 81,3 г/л, ал уран-235 бойынша байытылуы – 90%.

Реактордың жұмыс істеуі үшін қажетті барлық уран молибден-99 өндіруге жұмсалады. Жұмыс циклынан кейін отындық ерітінді титан оксидіне негізделген сорбентпен толтырылған сорбциялық колонкадан өткізіледі. Бұл колонка бөліну өнімдерінің ішінен тек  $^{99}\text{Mo}$  радионуклидін ғана ұстап қалады.  $^{99}\text{Mo}$ -ды десорбциялау және тазарту ыстық камерада жүргізіледі. Ал уран ерітіндісі қайтадан реакторға қайтарылады. Осылайша жүйе тұйық циклмен жұмыс істейді және  $^{99}\text{Mo}$ -ды бөлу нәтижесінде реактордың активті аймағының құрамы мен нейтрон-физикалық сипаттамалары өзгермейді [68].

Эксперименттік зерттеулер барысында реактор тоқтатылғаннан кейін 94 сағат өткен соң  $^{99}\text{Mo}$ -ның жалпы мөлшерінің 35%-ы тиімді түрде бөлініп алынатыны дәлелденді. «Натрий пертехнетаты,  $^{99}\text{mTc}$  (генератордан алынған), көктамыр ішіне енгізуге арналған ерітінді» атты радиофармацевтикалық препарат Ресей Федерациясының мемлекеттік фармакопоясына сәйкес ФСП 42-0018-2694-02 талаптарына толық сәйкес келетіні анықталды.

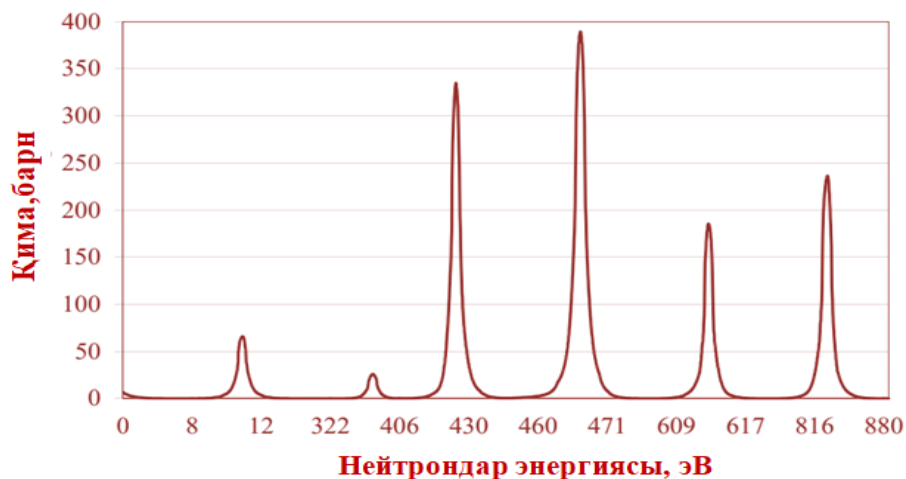
Америкалық Babcock & Wilcox компаниясының бағалауы бойынша, қуаты 200 кВт болатын үш реактордан тұратын кешен аптасына 3000 Ки көлемінде 6-күндік  $^{99}\text{Mo}$  өндіре алады. Дегенмен, қазіргі таңда ерітінділік реакторларды ұзақ мерзімді пайдаланудың нақты тәжірибесі жоқ – АҚШ-та да, Ресейде де. Сонымен қатар, уранның тұзды ерітіндісінде тұнба түзілу мүмкіндігі де алаңдаушылық туғызады [69].

Кесте 3 –  $^{99}\text{Mo}$  өндіру тәсілдерінің салыстырмалы сипаттамасы (ыдырау жолымен және активациялық әдіс арқылы)

Көрсеткіштер	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ әдісі	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ әдісі
$^{99}\text{Mo}$ -ның меншікті белсенділігі	Жоғары	Төмен
Мишененің изотоптық құрамын байыту	$^{235}\text{U}$ бойынша байыту қажет	$^{98}\text{Mo}$ бойынша өте жоғары байыту қажет
Химиялық өңдеу	Күрделі	Қарапайым
Өңдеу желісі	Мамандандырылған өңдеу желісі	Жоғары ағынды жылулық нейтрондар қажет
Радиоактивті қалдықтар	Өте белсенді қалдықтар	Қалдықтардың ең төменгі мөлшері

Орташа қуатты реакторларда  $^{99}\text{Mo}$  өнімін алу кезінде нейтрон ағынының спектрін өзгерту арқылы оның меншікті активтілігін арттыруға мүмкіндік бар. Бұл үшін молибден мишендерін сәулелендіру аймағындағы нейтрон спектрі

резонанстық нейтрондар жағына ығыстырылады. Зерттеулерде [70, 71] келтірілген мәліметтерге сәйкес, байытылған  $^{98}\text{Mo}$  үшін бөліну спектріндегі нейтрондарға арналған реакция қимасы 0,51 барнға, ал резонанстық аймақта — 0,58 барнға жетуі мүмкін. еңбектерде көрсетілгендей, энергиясы 9–880 эВ аралығындағы аймақта 6 резонанстық аймақ бар, онда реакция қимасының мәні 389 барнға дейін жетуі мүмкін (3-сурет) [72, 73].



Сурет 3 –  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  реакциясының қимасының нейтрон энергиясына тәуелді өзгерісі

Зерттеулер нәтижелері бойынша жылдам нейтрондарды резонанстық энергия деңгейіне дейін баяулату үшін көбіне бериллийден жасалған құрылымдар немесе кәдімгі су қолданылады. Томск политехникалық университетінің Ядролық физика ғылыми-зерттеу институтындағы ИРТ-Т зерттеу реакторында жүргізілген тәжірибелер барысында, бериллий ловушкасы бар орталық арнада  $^{98}\text{Mo}$  мишендерін сәулелендіру кезінде, жылулық нейтрондардың тығыздығы  $1,1 \times 10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с деңгейінде болған жағдайда, 98,6% байытылған молибден-98 негізіндегі мишендерден 15 Ки/г дейінгі меншікті активтілікке қол жеткізуге болатыны анықталған [74–76].

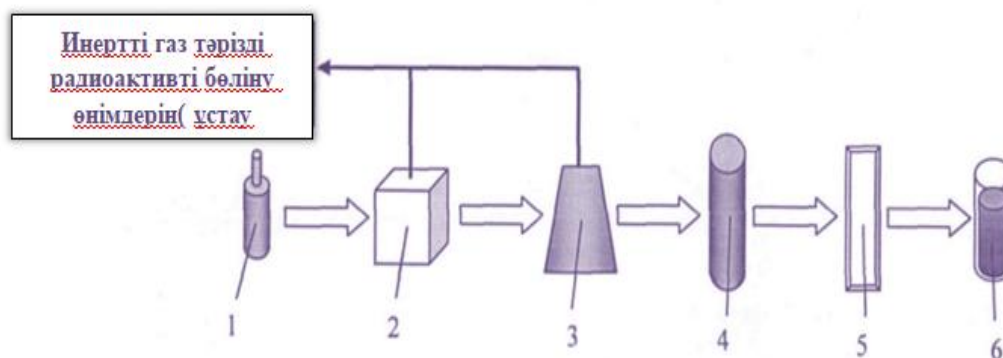
Сонымен қатар,  $^{99}\text{Mo}$  изотопының активтілігін арттыру үшін мишеньдердің сәулелену геометриясын дұрыс таңдау да маңызды фактор болып табылады. Бұл зерттеулердің нәтижелері түпнұсқа ғылыми еңбектерде жан-жақты сипатталған.

Аталған барлық нәтижелерді ескере отырып, орта қуатты ядролық реакторларды экологиялық тұрғыдан қауіпсіз әрі үнемді технология арқылы  $^{99}\text{Mo}$  өндіру мақсатында қолдану мүмкіндігі нақты негізделіп отыр. Мұндай тәсіл — мысалы, белгілі бір өңірдің медициналық мекемелерін радионуклидпен қамтамасыз ету үшін жеткілікті өндірістік әлеуетке ие.

Жоғарыда аталған технологиялық тәсілдерді салыстырмалы түрде талдай келе,  $^{99}\text{Mo}$  өндірісінің екі негізгі ядролық реакциясы – уран-235 ядросының бөліну реакциясы ( $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ ) және нейтронды радиациялық қармау арқылы

жүретін реакция ( $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ ) – әртүрлі техникалық және экологиялық параметрлермен сипатталады.

Зерттеулер көрсеткендей, егер  $^{98}\text{Mo}$  мишендері 90% және одан жоғары деңгейде байытылып, олар жылулық нейтрон ағыны  $10^{14}$ – $10^{15}$  н/см<sup>2</sup>·с болатын реакторларда сәулелендірілсе, онда қалдықсыз және тиімді өндіріс технологиясы ретінде (n,γ) реакциясы келешегі зор әдіс ретінде қарастырылуы мүмкін. Бұл әдіс қазіргі таңда молибден-99 өндірісіндегі заманауи талаптарға сәйкес келетін технологиялық балама ретінде ерекше маңызға ие болып отыр [77–80].



Сурет 4 –  $^{99}\text{Mo}$ -ны бөліп алу процесіндегі операциялар тізбегі: 1 – сәулелендірілген мишень, 2 – мишеньдерді кесуге арналған құрылғы, 3 – қоспаны ерітетін құрылғы, 4 – экстрактор (ерітіндіден бөліп алу құрылғысы), 5 – хроматографиялық колонка, 6 – соңғы өнім ( $^{99}\text{Mo}$ ).

Ядролық реакторда сәулеленгеннен кейін мишень 24 сағат бойы «салқындап» тұрады, содан кейін блокконтейнер автоматтандырылған көлік жолдары арқылы ыстық камераға (1) жеткізіледі. Ыстық камерада ол мишеньдерді ашуға арналған құрылғыға (2) орнатылады, онда қорғаныс көлемінің ішінде фреза арқылы блокконтейнердің сыртқы цилиндрі жоғарғы бөлігінен кесіледі, ішкі цилиндр алынып, сәулеленген уранның тотығы формасындағы қос тотығы арнайы ыдысқа (3) азот қышқылында еріту үшін салынады.

Мишеньнің бұл конструкциясы, уран-алюминий қорытпасынан жасалған мишеньдермен салыстырғанда, реакциялық массаға алюминий қосылыстарының түсу мүмкіндігін болдырмайды. Бұл, өз кезегінде, сұйық радиоактивті қалдықтардың көлемін айтарлықтай азайтады.

Еріту процесі барысында ерітіндіге ұшпа радиоактивті бөліну өнімдері бөлініп шығады. Оларды жою үшін ерітіндінің үстіндегі көлемнен газ қоспасын үздіксіз сору жүзеге асырылады және бұл қоспа ыстық камераға орнатылған фильтр-тұзақтарға жеткізіліп, сол жерде ұсталып қалады.

Арнайы жасалған тұзақтар жүйесі ядролық мишеньді өңдеу кезінде 97%-дан астам жеңіл ұшатын радиоактивті заттарды ұстауға мүмкіндік береді. Қалған мөлшері импрегнацияланған көмірмен қапталған Петрянов фильтрлерінде және көміраралас сүзгілерде ұсталып қалады.

Жүйенің жалпы жұмыс принципі — жеңіл ұшатын радиоактивті заттардың атмосфераға таралуын қадағалаушы органдар бекіткен шекті деңгейден аспайтындай етіп шектеуді қамтамасыз етеді.

Содан кейін бөліну өнімдерінің негізгі бөлігі экстракторда (4) бөлініп алынады.  $^{99}\text{Mo}$ -ды тазарту Ди-2 комплексонды хроматографиялық колонкада (5) жүргізіледі, одан молибден тұз қышқылы мен сутегі асқын тотығының қоспасы арқылы қайта экстракцияланады.

Кесте 4 –  $^{99}\text{mTc}$  генератор өндірісі процесінде  $^{99}\text{Mo}$  изотопының ыдырау динамикасы [81]

Апта күні	Технологиялық операция	Әр операцияның орындалу уақыты, сағат	Операция соңындағы салыстырмалы $^{99}\text{Mo}$ мөлшері (%)
Дүйсенбі, сағат 12:00 – Бейсенбі, сағат 12:00	Сәулелендіру	72 сағат	100%
Бейсенбі, сағат 12:00 – Жұма, сағат 12:00	Мишеньді салқындату	24 сағат	71%
Жұма, сағат 12:00 – Сенбі, сағат 08:00	Мишеньді жеткізу және өңдеу; $^{99}\text{Mo}$ бөлу	20 сағат	63%
Сенбі, сағат 08:00	$^{99}\text{Mo}$ жөнелту	–	–
Сенбі, сағат 08:00 – Дүйсенбі, сағат 08:00	Генераторларды зарядтау және жинау	48 сағат	38%
Дүйсенбі, сағат 08:00 – 13:00	$^{99}\text{mTc}$ генераторларын орау және жөнелту	5 сағат	36%
Дүйсенбі, сағат 13:00 – Сейсенбі, сағат 08:00	$\text{Tc-}^{99}\text{m}$ генераторларын клиникаларға жеткізу	19 сағат	30%
Екі апта бойы	Ауруханаларда $^{99}\text{mTc}$ -ті радиофармацевтикалық препараттар дайындау үшін қолдану	168 сағат	$^{99}\text{mTc}$ -тің шайылу коэффициенті: 80%- дан жоғары

### 1.3 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторлық жұбын бөлу әдістері мен құрылғылары

Әдеби деректерге сүйенсек, молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) мен технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) изотоптарын бір-бірінен бөлу үшін арнайы технологиялық құрылғылар — технеций-99m генераторлары қолданылады. Бұл генераторлар бөлу әдісіне қарай негізгі үш топқа бөлінеді: *сорбциялық (хроматографиялық), сублимациялық және экстракциялық* жүйелер. Сонымен қатар, кейбір заманауи құрылғыларда бірнеше әдіс біріктіріліп қолданылатын кешенді жүйелер де бар екені атап өтіледі [82].

#### 1.3.1 Сублимациялық технеций-99m генераторлары

Сублимациялық типтегі генераторлар жұмысын  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  және  $^{99}\text{Mo}$  қосылыстарының сублимация (қайтпай булану) температураларының айырмашылығына негіздейді. Мұндай генератордың ең қарапайым конструкциясы — қыздырылатын түтік, оның ішіне сәулелендірілген молибден мишенесі орналастырылады. Түтік арқылы газ-тасымалдаушы (мысалы, ылғалды ауа, оттегі) өткізіледі, ал түтіктің соңына  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  буын ұстап қалу үшін салқындатқыш конденсор орнатылады.

Италиядағы Милан университетінің ғалымдары жүргізген зерттеулерде мысал ретінде шыны негізге жағылған натрий молибдаты қолданылған. Сублимация үдерісі 500–700 °C температура аралығында жүргізілген.

Бұл әдістің басты артықшылығы — процесс кезінде органикалық реагенттердің қолданылмауы, бұл өз кезегінде  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тің қалпына келген немесе кешенді түрлерінің түзілу ықтималдығын азайтады, соның нәтижесінде алынатын препараттың радиохимиялық және радионуклидтік тазалығы жоғары болады [83].

Әдеби деректерге сәйкес,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  алу мақсатында қолданылған алғашқы өнеркәсіптік сублимациялық генераторлардың бірі Австралияның Лукас Хайтс аймағында жасалған. Бұл құрылғы горизонталды пешпен жабдықталған және 850 °C температурада оттегі ағынында жұмыс істеген. Мишенелік материал ретінде молибден ангидридін ( $\text{MoO}_3$ ) пайдаланылған. Қондырғы меншікті активтілігі төмен (1 Ки/г) болатын 200 г  $^{99}\text{Mo}$  мөлшерімен жұмыс істеуге арналған және нәтижесінде 20 мл физиологиялық ерітіндіде 75 Ки-ге дейін  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  алуға мүмкіндік берген.

Дегенмен, ғылыми зерттеулерде (мысалы, АҚШ пен Нидерланд зертханаларының деректері бойынша) мұндай жүйелерде  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  шығымы 20–40% аспайтыны анықталған, бұл көрсеткіш жоғары көлемдегі  $\text{MoO}_3$  жүктемесімен байланысты екені дәлелденген. Осы факторды ескере отырып, АҚШ-тың Коломбетти Л.Дж. атты зерттеушісі бөліну тиімділігі 70–80% болатын,  $^{99}\text{Mo}$ -ның ыдырау өніміне негізделген шағын сублимациялық генератор жасап шығарған. Бұл құрылғы клиникалық зертханаларда тиімді қолданылған [84].

Сублимациялық әдісті одан әрі жетілдіру бағытындағы зерттеулер Венгрияда Зсинка Л. және әріптестерімен жүргізілді. Олар мишенелік материал ретінде титан молибдатын ( $\text{Mo/Ti}$  қатынасы = 1) қолданған. Бұл қосылыстың балку температурасы – 380 °C, ал  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тің негізгі компоненті болып

табылатын гептаоксидтің сублимация температурасы – 311 °С. Ылғалды ауа ағынында жүргізілген тәжірибелер нәтижесінде Мо–Ті генераторларындағы технецийдің шығымы 40–60% аралығында болды. Бұл көрсеткіш таза молибден оксидтеріне қарағанда (мысалы, Германия зерттеулері бойынша) массаның көлеміне тәуелсіздігімен ерекшеленеді. Осындай жүйе негізінде қуаттылығы алғашқы тәулікте 1 Ки  $^{99m}\text{Tc}$  болатын шағын генератор жасалып, олар Венгриядағы 20-ға жуық ауруханада сәтті пайдаланылған. Дегенмен, сублимациялық әдістің басты кемшілігі – басқа әдістермен салыстырғанда технецийдің шығымының төмендігі, бұл оны кең ауқымды қолдану үшін шектейді.

Осыған байланысты, әдебиеттерде молибден мен технецийді бөлу үшін термохроматографиялық әдісті қолдану мүмкіндігі де қарастырылған (мысалы, Германия мен Жапония зерттеулерінде). Бұл әдіс  $\text{MoO}_3$  және  $\text{HTcO}_4$  буларының конденсация температураларының айырмашылығына негізделген. Қондырғы әртүрлі температуралық аймақтары бар вертикалды колонка түрінде жасалған. Колонканың төменгі бөлігі сәулелендірілген мишенені 1090 °С температурада қыздыратын пешке орналастырылады. Мұндай жағдайда  $\text{MoO}_3$  және  $\text{HTcO}_4$  буланады, ал ылғалды ауа ағыны оларды жоғары тасымалдайды.

$\text{MoO}_3$  буы 600–800 °С температуралық аймақта, ал  $\text{HTcO}_4$  буы 250–350 °С аралығында конденсацияланады. Бұл әдіс меншікті активтілігі төмен ( $n, \gamma$ )  $^{99}\text{Mo}$  қолданған жағдайда, тіпті металл мишенелермен де жұмыс істеуге мүмкіндік береді. Сондай-ақ, алынған  $^{99m}\text{Tc}$ -тің радионуклидтік тазалығы жоғары болады [85].

Алайда, бұл әдістің бірқатар шектеулері де бар:

- Процестің жалпы ұзақтығы жоғары;
- Жоғары температурамен жұмыс істеу қауіпсіздігі ерекше назарды талап етеді;
- Сонымен қатар, радиоактивті булардың бөліну қаупі бар.

### 1.3.2 Экстракциялық технеций- $^{99m}\text{Tc}$ генераторлары

Экстракциялық технологиялар мен оларды жүзеге асыруға арналған құрылғылар (экстракциялық технеций- $^{99m}\text{Tc}$  генераторлары) әртүрлі кезеңдерде Ресей, Ұлыбритания, АҚШ, Франция, Чехословакия, Үндістан, Иран, Аустралия және басқа да мемлекеттерде қолданылған.

Жалпы алғанда, экстракциялық генераторлар – бұл массивті, стационарлық үлгідегі құрылғылар, олар қалың биологиялық қорғаныс қабырғаларымен қамтамасыз етілген және, әдетте, мамандандырылған зертханаларда немесе радиофармацевтикалық орталықтарда орнатылады. Экстракциялық генераторлар, әдетте, ірі стационарлық қондырғылар түрінде іске асырылады және олар ірі қалалардың денсаулық сақтау мекемелерін  $^{99m}\text{Tc}$ -пен қамтамасыз етуге қабілетті.

Классикалық экстракциялық технологиялық жүйе бірнеше негізгі кезеңнен тұрады:

- Сәулелендірілген  $^{99}\text{Mo}$  мишенесін сілтілік ерітіндіде (KOH немесе NaOH) еріту;

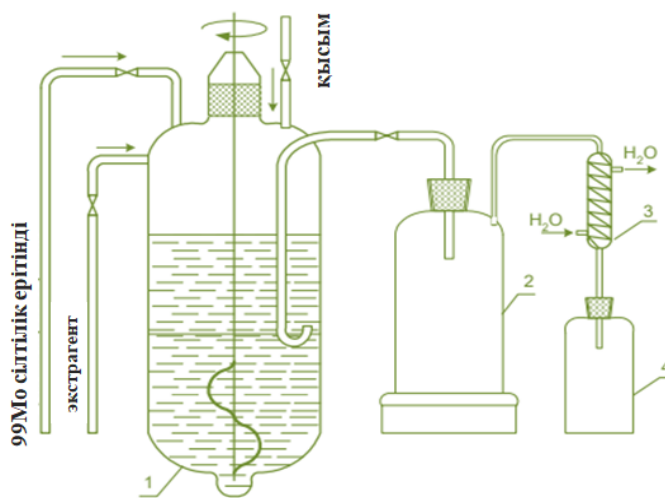
- Калий карбонатын тұзды фракцияны бөлу үшін қосу;
- Технеций-99m-ді органикалық экстрагентпен экстракциялау;
- Экстрагентті дистилляциялау (айдау);
- Құрғақ қалдықтағы  $^{99m}\text{Tc}$ -ті физиологиялық ерітіндіде еріту.

Кейбір технологияларда органикалық фазаны алюминий оксидінде хроматографиялық тазартып алу да қарастырылады. Әдеби көздер бойынша бұл әдістің  $^{99m}\text{Tc}$  шығымы 63–79% аралығында болады [86].

Экстракциялық технологиялар шоғырландырушы сипатқа ие болғандықтан,  $^{99m}\text{Tc}$  негізіндегі радиофармацевтикалық препараттарды алу үшін көбінесе табиғи изотоптық құрамдағы молибден оксидінен дайындалған мишенелер қолданылады. Ал байытылған молибден мишенелері тек сирек жағдайларда пайдаланылады. Әдеби деректерге сәйкес,  $^{98}\text{Mo}$  изотопының 2–5 г мөлшеріндегі мишенелерді қондырғыға жүктеген кезде  $^{99m}\text{Tc}$  шығымы шамамен 79% құрайды, ал 12–20 г мишене қолданылған жағдайда бұл көрсеткіш 63% дейін төмендейді.

Экстракциялық әдісте экстрагент ретінде жиі қолданылатын зат — этилметилкетон, оның қайнау температурасы 76–78 °С аралығында, әрі ол қайта қолдануға оңай тазартылады [87].

Экстракциялық қондырғының жұмыс істеу принципін 5-суретте келтірілген сызба арқылы көрсетуге болады.



Сурет 5 – Фазаларды механикалық араластыру жүйесімен жабдықталған экстракциялық генератордың принциптік сызбасы

Экстракциялық генератордың құрылымдық схемасы төрт негізгі бөліктен тұрады:

- 1) Экстрактор (1) – араластырғышы және сору түтігі бар негізгі жұмыс бөлігі,
- 2) Булыту құрылғысы (2) – еріткішті айдауға арналған,
- 3) Конденсатор (3) – буланған еріткішті қайта сұйық фазаға айналдыратын торап,
- 4) Экстрагент қалдығын жинайтын резервуар (4).

Жұмыстың бірінші сатысында экстракторға бастапқы сілтілік ерітіндіде ерітілген молибден қосылысы (молибден-99 оксиді,  $^{99}\text{MoO}_3$ ) енгізіледі, артынан органикалық еріткіш (экстрагент) қосылады. Қоспа араластырылып, кейіннен органикалық және сулы фазалар қабаттасып бөлінеді. Осыдан кейін органикалық фаза сорғыш түтік арқылы булыту құрылғысына (2) беріледі. Бұл түтіктің ұшы екі фаза шекарасынан жоғары орналасады, сондықтан тек органикалық қабат алынады.

Булыту құрылғысында экстрагент – мысалы, этилметилкетон – қыздыру арқылы айдалып, конденсатор (3) арқылы өтіп, соңында экстрагент жинағыш ыдысқа (4) жиналады. Ал булыту құрылғысының ішкі қабырғаларында қалған технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен жуылып алынады. Бұл ерітінді кейін радиофармацевтикалық препаратты дайындауға қолданылады.

Экстракциялық генераторлардың практикалық қолданылуына келетін болсақ, мысал ретінде Чехословакия Социалистік Республикасы тәжірибесін атауға болады. Онда орталықтандырылған технеций-экстракциялық генераторы атты жүйе 10 жылдан астам уақыт бойы Прага қаласы мен оның маңындағы 13 радиологиялық зертхананы  $^{99m}\text{Tc}$  препаратымен қамтамасыз етіп отырған. Бұл елдің  $^{99m}\text{Tc}$ -ге деген жалпы диагностикалық қажеттілігінің шамамен 30%-ын құраған.

Алайда, әртүрлі экстракциялық жүйелерді салыстырмалы түрде қарастырғанда, олардың ортақ кемшілігі ретінде дайын өнімді алу процесінің ұзақтығы атап өтіледі. Сублимациялық немесе хроматографиялық генераторларда  $^{99m}\text{Tc}$  алу 15–20 минут ішінде жүзеге асса, экстракциялық жүйелерде бұл уақыт 1,5–2 сағатқа дейін созылады. Мұның басты себебі — экстрагентті дистилляциялау, оны стерильдеу және тұтынушыға дейін жеткізу уақытының ұзақтығы болып табылады. Әйтпесе, экстракцияның өзі қазіргі құрылғыларда 10–15 минуттан аспайды.

Томск политехникалық университетінің Физика-техникалық институтында экстракциялық әдіске негізделген бірнеше генераторлық жүйелер әзірленген [88].

### **1.3.3 Технеций-99m сорбциялық генераторлары**

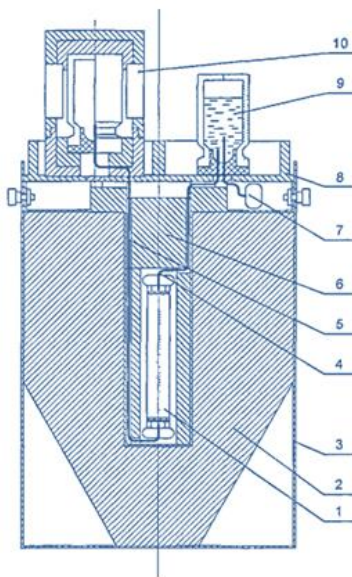
Әдеби шолу нәтижелеріне сәйкес, өндіріс көлемі мен медициналық қолданыс ауқымы жағынан сорбциялық генераторлар  $^{99m}\text{Tc}$  алу саласында әлемдік жетекші орынға ие. Бұл, ең алдымен, олардың шағын құрылымымен және өндіріс орнынан шалғай аймақтарға дейін қауіпсіз тасымалдауға болатындығымен түсіндіріледі. Сонымен қатар, бұл генераторлар пайдалану қарапайымдылығымен және тұрақты шығымдылығымен (90%-ға дейін) ерекшеленеді.

Сорбциялық генератор – бұл сорбентпен немесе ионалмастырғыш шайырмен толтырылған хроматографиялық колонка, оған элюент (жуу ерітіндісі) жіберілетін және элюат (тазаланған өнім) алынатын арналар жалғанған. Барлық жүйе қорғаныс контейнеріне орналастырылады. Мұндай генератордың құрылымдық схемасы 6-суретте көрсетілген.

Генератор колонкасы алдымен молибден-99 ерітіндісімен "зарядталады", яғни оған  $^{99}\text{Mo}$  адсорбцияланады. Кейіннен технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) колонкадан 0,9% натрий хлориді ( $\text{NaCl}$ ) ерітіндісімен – физиологиялық ерітіндімен сүргіленіп (элюацияланып) алынады. Бұл кезде натрий пертехнетаты ( $\text{Na}[\text{99mTcO}_4]$ ) ерітінді түрінде бөлініп шығады.

Сорбциялық генератордың ерекше бір түрі – гелдік технеций-99m генераторы болып табылады [89]. Мұнда сорбциялық матрица рөлін цирконий тотығы ( $\text{ZrO}_2$ ) атқарады, ол натрий полимолибдатын цирконий хлоридімен ( $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ) араластыру арқылы түзіледі. Алынған гель сүзіліп, жуылып, кейін бір тәуліктен соң араластырылады және  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  бөлініп алынады. Бұл әдістің шығымдылығы 91–94% аралығында.

Аталған технологияның негізгі артықшылығы – радиациялық нейтрон кармау реакциясы арқылы алынған меншікті активтілігі төмен  $^{99}\text{Mo}$  қолдануға мүмкіндік беруі. Ұлыбританиялық ғалымдардың (мысалы, Ұлыбританияда радиофармация саласындағы зерттеулермен айналысқан авторлар тобының) мәліметтері бойынша, мұндай генераторлар ядролық инфрақұрылымы шектеулі елдерде (мысалы, Үндістан, Чехословакия) қолжетімді балама ретінде хроматографиялық генераторлардың орнын баса алады және төмен құны арқылы ерекшеленеді.



Сурет 6 – Технеций-99m сорбциялық генераторының схемасы: 1 – колонка; 2 – радиациялық қорғаныс; 3 – генератор корпусы; 4 – элюент (жуу ерітіндісі) беру желісі; 5 – элюат (тазаланған өнім) шығу желісі; 6 – қорғаныс тығыны; 7 – сүзгі; 8 – генератор фланеці; 9 – элюент құйылған флакон; 10 – вакуумдалған флакондары бар қорғалған медициналық контейнер.

6-суретте көрсетілген технеций-99m генераторы келесі схема бойынша жұмыс істейді: алдымен жуу ерітіндісі (элюент) желісіне (4) құрамында стерильді физиологиялық ерітінді (0,9% натрий хлориді ерітіндісі) бар флакон (9) қосылады. Кейін тазартылған өнім (элюат) желісіне (5) вакуумдалған флакон орнатылады. Бұл флакон алдын ала қорғаныш медициналық контейнерге (10) орналастырылады.

Ауаның тартылуы (вакуум) әсерінен физиологиялық ерітінді флаконнан (9) шығып, генератор ішіндегі сорбциялық колонка арқылы өтеді де,  $^{99m}\text{Tc}$ -ті еріте отырып, вакуумдалған флаконға (10) жиналады. Элюация аяқталғаннан кейін, колонкада қалған сұйықтықты толық шығару мақсатында қалған вакуум әсерінен сорбентті үрлеу жүзеге асырылады. Бұл үрдіс сорбентте қалып қойған ерітінді қалдықтарын алып тастауға мүмкіндік береді.

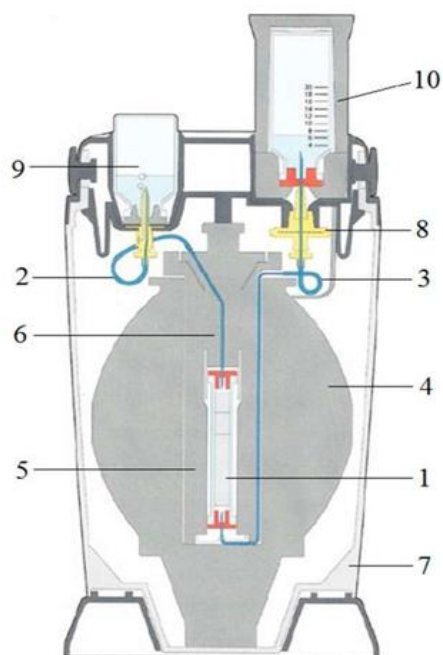
Зерттеулер нәтижесінде дәлелденгендей, колонкада қалатын артық физиологиялық ерітінді радиолиз өнімдерінің түзілуіне алып келуі мүмкін, бұл өз кезегінде технеций-99-ның жетінші тотығу дәрежесінен төмен валенттік күйге (мысалы, +5 немесе +4) өтуіне және оның шығымының төмендеуіне себеп болады.

Генератордың барлық компоненттері құрастырылғаннан кейін, оны молибдат немесе полимолибдат ерітіндісімен "зарядтау" (яғни сорбциялау) асептикалық жағдайда жүргізіледі. Бұл технологиялық әдіс арқылы  $^{99m}\text{Tc}$  препаратын қосымша стерильдеу жүйесінсіз-ақ, яғни стерильді физиологиялық ерітіндіні колонка арқылы өткізу арқылы, дайын күйінде және стерильді түрде алуға мүмкіндік туады [90].

Сонымен қатар, кейбір шетелдік генератор өндіруші компаниялар алынатын препараттың стерильдігін одан әрі арттыру мақсатында қосымша қорғаныс жүйелерін қолданады. Мысалы, Ұлыбританиялық «GE Healthcare Ltd» компаниясы элюатты соңғы сатыда стерильдеу үшін фильтрациялық мембраналарды қолданады. Бұл мембраналық сүзгілердің тесіктерінің диаметрі – 220 нанометр және олар жуу ерітіндісі желісіне (элюент желісі) және тазартылған өнім желісінің (элюат) шығысына орналастырылады. Мұндай фильтр элементтері:

- Біріншіден, алынатын технеций- $^{99m}\text{Tc}$  препаратының ерітіндісін толық стерильді етеді;

- Екіншіден, колонканы үрлеу (продувка) үшін стерильді ауаның берілуін қамтамасыз етеді  
(7-суретке сәйкес).



Сурет 7 – «GE Healthcare Ltd» компаниясының хроматографиялық  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторының схемасы: 1 – сорбенті бар колонка; 2 – элюент (жуу ерітіндісі) желісі; 3 – элюат (тазаланған өнім) желісі; 4 – радиациялық қорғаныс; 5 – гильза (қорғаныш цилиндрі); 6 – тығын (радиациялық қорғаныс элементі); 7 – генератор корпусы; 8 – стерильдеуші сүзгі; 9 – элюент құйылған флакон; 10 – вакуумдалған флакондары бар қорғалған медициналық контейнер.

Қазіргі таңда сорбциялық типтегі технеций- $^{99\text{m}}$  генераторларының әртүрлі конструкциялық нұсқалары жасалып енгізілген. Бұл құрылғылардың басты айырмашылығы — хроматографиялық колонкаларды қорғаныс қаптамасына (қорғалған тасымал контейнеріне) орналастыру тәсілдері мен ерітінділерді енгізу әдістерінің ерекшелігінде. Генератор колонкаларын "зарядтау" үшін молибден-99-дың ерітінділері, атап айтқанда, бірвалентті металдардың (Me) полимолибдаттары (изополимолибдаттары) қолданылады. Мұндағы  $\text{Me}_2\text{O}/\text{MoO}_3$  қатынасы  $<1$  болуға тиіс. Мұндай кешендердегі  $\text{MoO}_3$  молекулаларының саны 2-ден 8-ге дейін, ал парамолибдат құрылымында тіпті 10–12-ге дейін жетуі мүмкін (мысалы,  $\text{Me}:\text{10Mo}_{12}\text{O}_{41}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) [91].

Зерттеулердің бірінде (мысалы, Германиядағы жұмыстарда) сутегі асқын тотығы ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) қатысында қышқыл ортада 50 молибден атомына дейін жететін полимерлі құрылымдар түзілуі мүмкін екені айтылған. Бұл жағдай меншікті активтілігі төмен  $^{99}\text{Mo}$  қолданылатын жағдайда колонкаға үлкен мөлшерде молибден жүктеуге мүмкіндік береді, сондықтан мұндай қасиет генератор технологиясы үшін ерекше маңызды.

Бірқатар жұмыстарда полимолибдаттың орнына фосформолибдат ( $\text{H}_4[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]$ ) қолдану ұсынылады. Бұл қосылыс алюминий оксидінің сорбциялық сыйымдылығын 6,7–7,2 есеге дейін арттыруға мүмкіндік береді, ал теориялық тұрғыдан алғанда — 8 есеге дейін артуы мүмкін [92]. Фосформолибдатты алу әдісі ретінде 5% натрий гидрофосфаты ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

ерітіндісімен полимолибдатқа 15–20 минут бойы жылулық әсер ету ұсынылады.

Сорбциялық генератор технологиясының даму тарихында  $^{99}\text{Mo}$  адсорбциясы үшін әртүрлі сорбенттер сыналған. Олардың ішінде:

- Марганец диоксиді ( $\text{MnO}_2$ ),
- Цирконийдің судағы тотығы ( $\text{ZrO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ),
- Титан гидроксиді ( $\text{Ti}(\text{OH})_4$ ),
- Силикагель ( $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) және басқа да қосылыстар қолданылған.

Қазіргі заманғы сорбциялық генераторларда активтендірілген алюминий оксиді ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) жиі қолданылады. Бұл сорбент үштік гидроксид кристалдарының ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) және  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -тің қоспасынан тұрады. Мұндағы кристаллогидраттағы су мөлшері 1-ден 0,1-ге дейін болуы мүмкін [93].

Полимолибдат ерітіндісін колонка арқылы өткізер алдында, алюминий оксидін қышқыл ерітіндімен өңдеу жүргізіледі. Бұл алдын ала өңдеу сорбенттің химиялық қасиеттері мен беткі адсорбциялық орталықтарының белсенділігін арттыру мақсатында орындалады. Алюминий оксидінің рН-сипатына байланысты оның молибденге деген сорбциялық қабілеті де айтарлықтай өзгеріп отырады. Себебі, ол сілтілік буферлік қасиетке ие және қолданылатын полимолибдат құрылымының полимерлену дәрежесіне тікелей әсер етеді.

Мысалы, егер алюминий оксиді дұрыс «қышқылдандырылмаған» болса, онда бастапқы октаэдрлік парамолибдат-аниондар ( $\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$ ) тетрабазалық молибдат-аниондарға ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) айналуы мүмкін. Мұндай өзгерістер нәтижесінде адсорбцияланатын молибден атомдарының саны бірнеше есе азаяды. Бұл әсіресе меншікті активтілігі төмен, көп мөлшерде тасымалдаушысы бар  $^{99}\text{Mo}$  ( $n, \gamma$ ) реакциясы арқылы алынған молибденді қолданған кезде молибденнің элюатқа бақылаусыз өтіп кетуіне алып келуі ықтимал.

#### **1.4 Әр түрлі типтегі молибден-технеций генераторларының салыстырмалы сипаттамалары және олардың конструкциясы**

Ресей Федерациясының Ғылыми-зерттеу және фармацевтикалық-химиялық институтында молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) және технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) негізіндегі генераторлардың бірнеше түрі әзірленіп, өндірісте қолдануға енгізілді. Бұл генераторлар техникалық сипаттамалары жағынан біртіндеп жетілдіріліп, тиімділігі арттырылды.

Ғылыми-зерттеу және фармацевтикалық-химиялық институтында әзірленген элюат алуға арналған кешенді құрылғы – 3 «Фармацевтикалық-химиялық институты» генераторы — бұл институтта өнеркәсіптік ауқымда алғаш рет шығарылған молибден-99/технеций-99m генераторы болып табылады. Бұл құрылғы бірнеше рет қолдануға арналған және стерильді натрий пертехнетатының ерітіндісін ( $^{99m}\text{Tc}$ ) алуға мүмкіндік береді. Аталған ерітінді радиофармацевтикалық препарат ретінде тікелей қолданылуы мүмкін немесе арнайы реагенттік жинақтар көмегімен басқа да радиофармацевтикалық препараттарды дайындауға арналған [94].

Натрий пертехнетаты ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сцинтиграфиялық диагностикада қолданылады. Атап айтқанда, ми, қалқанша без, сілекей бездері және өкпенің

перфузиясын зерттеу мақсатында пайдаланылады. Сонымен қатар, тиісті кешенді препараттармен таңбаланған түрде бауырды, өкпені, қаңқа сүйектерін, бүйректерді және басқа да ағзаларды бейнелеуге мүмкіндік береді.

Элюат алуға арналған кешенді құрылғы – 3 генераторы дайын күйінде клиникаларға жеткізіледі және қолданылуы жеңіл әрі сенімді. Құрылғы медициналық қауіпсіздік талаптарына толық сәйкес келеді. Генераторлар молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) изотопының мынадай белсенділік деңгейлерінде шығарылады: 6,2 ГБк, 9,3 ГБк, 12,3 ГБк, 17,0 ГБк және 29,3 ГБк (гигабеккерель). Бұл мәндер жеткізу күніне сәйкес элюаттағы технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) радионуклидінің мынадай номинал белсенділігіне сәйкес келеді: 4 ГБк, 6 ГБк, 8 ГБк, 11 ГБк және 19 ГБк.

Элюаттың белсенділігі номиналды мәннен -10% – +20% аралығында ауытқуы мүмкін. Генератор Ресей Федерациясының Фармакопоялық стандарты 42-2837-98 талаптарына сәйкес келетін стерильді элюатты бірнеше рет алуға мүмкіндік береді, бұл үшін изотониялық натрий хлориді ерітіндісі (көлемі 5–10 мл) қолданылады және пайдалану нұсқаулығы қатаң сақталуы қажет [95].

Генератор жинағында «Компопласт-300» контейнері бірге беріледі, ол элюентпен толтырылған. Элюент  $^{99}\text{Mo}$  бар хроматографиялық колонкадан өтіп, сорбентпен байланысады және вакууммен сорылатын шыны құтыға түседі. Бұл процесте технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) сорбенттен элюацияланады. Элюация үшін 5 мл элюент жеткілікті, бірақ қажет болған жағдайда толық көлем (13 мл) жиналғанша жалғастыруға болады, бұл кезде төмен белсенді концентрациялы ерітінді алынады. Элюация кез келген уақытта вакуумды құтыны алып тастау арқылы тоқтатылуы мүмкін. 200 мл элюат көлемі шамамен 13 мл-ден 15 рет элюация жүргізуге жеткілікті. Қорғаныш контейнері қорғасыннан жасалған, қаптамасыз салмағы 15 кг, ал тасымалдауға арналған қаптамамен бірге жалпы салмағы 20 кг құрайды.

Генератор құрамында молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) радионуклиді болады, ол радиоактивті ыдырау нәтижесінде технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) изотопын түзеді [96]. Генератордың конструкциясы пайда болған  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  изотопын натрий пертехнетаты түрінде физиологиялық ерітіндіде элюациялауға мүмкіндік береді, бұл процедура адам ағзасына енгізер алдында тікелей орындалады. Осы конструкциялық шешім генераторды жұмыс күйіне келтіру үшін қажетті операциялар санын ең төменгі деңгейге дейін қысқартуға жағдай жасайды. Құрылғыда биологиялық қорғаныс деңгейі күшейтілген, сонымен қатар стерильді емес ауаның генератор жүйесіне енуі толығымен болдырылмайды.

2010 жылдан бастап 2013 жылға дейінгі аралықта Ресей Федерациясының Ғылыми-зерттеу және фармацевтикалық-химиялық институтының филиалында автордың тікелей қатысуымен және осы институттың қызметкерлерімен бірлесе отырып, қолдануға ыңғайлы әрі сенімділігі жоғары жаңа типтегі технеций-99m генераторы 4-нұсқалы контейнерлік үлгі әзірленді. Бұл модельге бактерицидті сүзгі енгізілді [2, 37].

Технеций-99m 4-нұсқалы контейнерлік үлгі генераторы – бұл алдыңғы үлгілеріндегі техникалық және гигиеналық кемшіліктері жойылған соңғы буындағы құрылғы [97]. Жаңа типтегі технеций генераторын жобалау кезінде

құрылғы салмағы мен оның биологиялық қорғаныс тиімділігі арасындағы оңтайлы тепе-теңдікті табу басты назарға алынды. Осы мақсатта генератордың айналасындағы сәулелік жүктеме деңгейін анықтау бойынша теориялық және тәжірибелік зерттеулер жүргізілді. Бұл зерттеулерде генератордың белсенділігіне және қорғаныс материалының түріне байланысты доза қуаты өрісі есептелді. Генераторды тасымалдау және сақтау үшін арнайы қорғаныш контейнері қажет. Бұл контейнер екі негізгі талапқа сай келуі тиіс:

- Қоршаған ортаны және адамдарды гамма-сәулеленуден сенімді қорғау;
- Мүмкіндігінше жеңіл салмаққа ие болу, яғни тасымалдау шығындарын азайту.

Сонымен қатар, контейнерді дайындау шығыны мен технологиялық күрделілігі экономикалық тұрғыдан негізді болуы тиіс. Сондықтан технеций-99m генераторына арналған қорғаныш экранының радиациялық қорғаныс тиімділігі есептелді. Бұл есептеулер генераторды өндіруші кәсіпорын үшін маңызды үш міндеттің екеуін шешуге мүмкіндік береді:

- Қолданыстағы Ресей Федерациясының және халықаралық стандарттарға сай радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету;

- Тасымалдау шығындарын оңтайландыру, яғни салмағы бойынша жеңіл әрі тасымалдауға тиімді қаптаманы әзірлеу.

Үшінші міндет – қорғаныш контейнерінің өзіндік құнын төмендету – осы талдаудың аясынан тыс қалған. Зерттеу барысында алынған бастапқы деректерге белсенділігі 37 гигабеккерель, 46,25 гигабеккерель және 55,5 гигабеккерель болатын молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) изотопы негізіндегі ана (материнский) радионуклид көзі енгізілген. Бұл көздер ұзындығы 80 мм, 60 мм немесе 40 мм және диаметрі 8 мм болатын хроматографиялық колонка түрінде орындалған. Сонымен қатар, диаметрі 8 мм-ден 4 мм-ге дейін өзгеретін және ұзындығы 80 мм болатын вариациясы да қарастырылған.

Қорғаныш контейнерін дайындауға пайдаланылуы мүмкін материалдарға қорғасын (Pb), вольфрам (W) және уран-238 изотопымен байытылмаған уран ( $^{238}\text{U}$ ) жатады. Қосымша техникалық деректерге келсек, тасымалдауға арналған қаптамалық жинақ – сыртқы өлшемдері 350x350x350 мм болатын қорап, оның ішінде молибден-99 изотопын қамтитын қорғаныш контейнері орналасқан. Бұл жағдайда радиоактивті көздің орталығы қаптаманың геометриялық орталығымен дәл сәйкес болуы тиіс [98].

Молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) радионуклидін тасымалдау үшін пайдаланылатын радиациялық қорғаныс орамы кем дегенде екінші тасымалдау санатына жатуы тиіс. Бұл қаптама бетінің кез келген нүктесінде доза қуатының шекті мәнін 0,5 миллизиверт/сағаттан асырмау қажет екенін білдіреді. Ал қаптамадан 1 метр қашықтықта бұл көрсеткіш 0,01 миллизиверт/сағаттан аспауы тиіс.

Технеций-99m 4-нұсқалы контейнерлік үлгі генераторы – бұл технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) радионуклидін алу үшін қолданылатын соңғы буындағы құрылғы. Натрий пертехнетатын ( $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ) элюациялау процесі генератордың хроматографиялық колонкасындағы шығу инесіне стерильді, вакуумдалған шыны құтыны орнату арқылы жүзеге асырылады.

Генератордың ішкі құрылымында медицина қызметкерлерінің радиоактивті ластануға ұшырау қаупін толықтай болдырмайтын, сондай-ақ стерильді емес ауаның генератор жүйесіне ену мүмкіндігін жоққа шығаратын инженерлік шешімдер енгізілген.

Жеткізу күніне байланысты генераторлар  $^{99m}\text{Tc}$  радионуклидімен келесі белсенділік деңгейлерінде ұсынылады: 4 гигабеккерель, 6 гигабеккерель, 8 гигабеккерель, 11 гигабеккерель және 19 гигабеккерель. Генератор қызмет ету мерзімі ішінде тұрақты және жоғары деңгейде технеций-99m шығымын қамтамасыз етеді, бұл көрсеткіш кемінде 90% құрайды. Қолдану мерзімі – 15 күн.

Элюат (яғни алынған  $^{99m}\text{Tc}$  ерітіндісі) Фармакопеялық стандарттарға толықтай сәйкес келеді және осы дәрілік түрге Ресей Федерациясының мемлекеттік тіркеу куәлігі № Р N001868/01-2002 берілген.

Сонымен қатар, технеций-99m 4-нұсқалы контейнерлік үлгі генераторы клиникалық және техникалық сынақтардан сәтті өткен, және медициналық мақсаттағы бұйым ретінде мемлекеттік тіркеуден өткен [99].

Алдыңғы үлгілермен салыстырғанда технеций-99m 4-нұсқалы контейнерлік үлгі генераторының артықшылықтары:

- Генератор клиникаға толық дайын күйінде жеткізіледі және қосымша құрастыруды қажет етпейді;

- Қолдануға ыңғайлы және сенімді, яғни медициналық персоналға жұмыс істеу оңай;

- Элюатты тұтынушы қажет ететін көлемде және тұрақты белсенділікпен алуға болады, бұл көрсеткіш генератордың жарамдылық мерзімі ішінде сақталады;

- Элюаттың сапасы жоғары, себебі құрамындағы белсенді емес қоспалардың мөлшері 5 еседен астам қысқарған;

- Элюациялау жүйесінің қоршаған ортамен байланысы толықтай жойылған, бұл ауа стерилизатор сүзгілерін қолдану қажеттілігін жояды;

- Генератор қайтарылмайтын типке жатады, яғни пайдаланылғаннан кейін кері қайтарылмайды;

- Пластикалық корпус генераторды өндірісте тиімді, технологиялық жағынан жеңіл және арзан етуге мүмкіндік береді;

- Салмақтық және көлемдік сипаттамалары жақсартылған: қаптамадағы генератор салмағы 16 килограммнан 12 килограммға дейін төмендеген,

- Бұл медициналық персоналдың жұмысын жеңілдетіп, тасымалдау мен қолданудағы ыңғайлылықты арттырады [100].

### **1.5 Радиофармацевтикалық препараттар мен генераторларды өндіруді реттейтін халықаралық GMP құжаттары**

GMP – бұл фармацевтикалық өнімдердің өндірісі мен сапа бақылауын қамтамасыз етуге арналған жүйелік стандарттар жиынтығы. Оның негізгі мақсаты – өндірушінің дайын өнімнің әрбір сериясы тиісті сапада өндірілетінін және талаптарға сәйкес болатынын дәлелдеуі. GMP принциптері ISO 9001

стандартымен ұқсас болса да, олар тек сапа жүйесіне ғана емес, бүкіл өндірістік үрдіске қолданылады.

GMP қағидаларына сәйкес:

- Өндіріс барлық кезеңде құжатпен расталуы керек;
- Әрбір технологиялық операция алдын ала бекітілген тәртіпке сай орындалуы тиіс;
- Барлық ауытқулар мен ақаулар тіркеліп, зерттелуі қажет;
- Өндіріс процесі тек оқытылған және білікті қызметкерлермен жүргізілуі шарт;
- Құрылғылар мен жабдықтар валидацияланып, жұмыс істеу қабілеті расталуы тиіс.

GMP талаптары алғаш рет 1963 жылы АҚШ-та енгізілді, кейін 1978 жылы FDA (АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы) тарапынан міндетті түрде қолданылатын нормативтік жүйеге айналды. 1989 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы GMP-тің халықаралық нұсқасын қабылдады. 1990-жылдардан бастап Еуропалық Одақ, Жапония, Канада, Бразилия, Қытай және басқа да көптеген елдер өздерінің ұлттық GMP талаптарын қалыптастырып, үйлестіру жұмыстарын жүргізді.

Қазақстанда GMP стандарты 2009 жылдан бастап ресми түрде енгізіле бастады және бүгінгі таңда отандық фармацевтикалық кәсіпорындар осы талаптарға сәйкес сертификаттаудан өтуді міндетті санайды [101].

GMP талаптары белгілі бір құрылым бойынша жүйеленген және бірнеше бөлімнен тұрады:

1. Жалпы ережелер – сапа жүйесі, жауапкершіліктер, ұйымдастырушылық құрылым;
2. Персонал – қызметкерлердің біліктілігі, оқыту, гигиена;
3. Ғимараттар мен құрылғылар – өндіріс орындарының жобалану принциптері, таза аймақтар, ауа ағымдарын бөлу;
4. Жабдықтар – валидация, техникалық қызмет көрсету, тазалау процедуралары;
5. Шикізат және материалдар – қабылдау, сақтау, сәйкестендіру, жазбалар жүргізу;
6. Өндірістік процесс – өндіріс сатыларының басқарылуы, процесс валидациясы;
7. Сапаны бақылау – зертханалық талдаулар, сынамалар алу, спецификациялар;
8. Құжаттама – жазбалар жүргізу, нұсқаулықтар, SOP (стандартты операциялық процедуралар);
9. Ішкі аудит және өзін-өзі тексеру;

### 1.5.1 Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының техникалық есептер сериясында TRS 1025 және TRS 1044 бойыншы $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$ генераторларын өндіру технологиясына қойылатын талаптар.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының радиофармацевтикалық өнімдерді өндіруге арналған GMP (Good Manufacturing Practices) стандарттары Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының техникалық есептер сериясында TRS (Technical Report Series) 1025 және TRS 1044 техникалық есептерінде егжей-тегжейлі сипатталған. Бұл құжаттар радиофармацевтикалық препараттардың және генератор өндірісінің сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігіне қойылатын талаптарды қамтиды.

Радионуклидтерді өндіру кезінде қолданылатын технологиялар мен процестердің сапасы мен қауіпсіздігіне ерекше назар аударылады. Бұл процестерге уран-235 ядроларының бөлінуі немесе молибден-98 изотопын нейтрондармен сәулелендіру арқылы  $^{99}\text{Mo}$  алу сияқты әдістер жатады [102].

$^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру технологиясына қатысты жалпы қағидаттар:

1)  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру үдерісі GMP (Тиісті өндірістік тәжірибе) қағидаттарына және ұлттық, сондай-ақ халықаралық регламенттерге толықтай сай жүргізілуі тиіс.

2) Генераторлар тиісті тіркеу куәлігі (маркетинг рұқсаты) немесе клиникалық мақсаттағы мақұлданған өндіріс тәртібі шеңберінде, мемлекеттің заңнамасына сәйкес дайындалуы қажет.

3) Аурухана жағдайындағы немесе радиофармацевтикалық өндіріс орнындағы  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын дайындау үдерісі арнайы оқудан өткен мамандар тарапынан, білікті және уәкілетті тұлғаның бақылауымен жүзеге асырылуы тиіс.

4)  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын дайындау жүзеге асатын өндірістік орта ластану, қоспалардың енуі және технологиялық ауытқулардың алдын алатындай етіп жобалануы қажет. Сонымен қатар, радиациялық қорғаныс шаралары санитарлық тазалық пен асептикалық талаптарды бұзбауы тиіс.

5)  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторлары құрамындағы  $^{99}\text{mTc}$  радионуклидінің жартылай ыдырау кезеңі шамамен 6 сағат болғандықтан, дайын өнімнің қолдану уақыты шектеулі. Осыған байланысты кейбір GMP талаптарына бейімделу немесе жекелеген жеңілдіктер қолданылуы мүмкін, бірақ бұл өзгерістер генератор сапасына немесе қауіпсіздігіне кері әсер етпеуі тиіс.

6) Қысқа өмір сүру кезеңі бар  $^{99}\text{mTc}$  радионуклидіне негізделген генераторларда кейбір сапа бақылау көрсеткіштері кейіннен (ретроспективті) жүргізілуі мүмкін, ал генераторларды шығаруға рұқсат шешімі өндірістік және аналитикалық деректердің толық шолуы негізінде қабылданады.

$^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндірудегі сапа менеджменті жүйесі:

1) Сапа менеджменті жүйесі  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларының қауіпсіздігіне, тиімділігіне және сапасына толықтай кепілдік беруі тиіс. Генераторлардан алынатын  $^{99}\text{mTc}$  радионуклиді науқасқа енгізілетін дәрілік зат болғандықтан, оның клиникалық қолдануға жарамдылығы өнім сапасымен тығыз байланысты. Сондықтан сапа менеджменті жүйесі барлық кезеңдерді —

шикізатты қабылдау, өңдеу, жинау, босату және тасымалдауға дейінгі процестерді қамтуы қажет.

2) Генератор өндіру барысында сапаны қамтамасыз етуге жауапты тұлғалар GMP стандарттарына, ішкі процедураларға және халықаралық талаптарға сәйкес әрекет етуі тиіс. Мұндай тұлғалар дайын өнімнің жарамдылық мерзіміне, радиоактивтілік деңгейіне, микробиологиялық тазалығына, радионуклидтік және радиохимиялық тазалыққа техникалық баға беру құзыретіне ие болуы керек.

3) Сапа менеджменті жүйесі өнімнің өмірлік циклі бойынша біртектілік пен қайталанымдылықты қамтамасыз етуге арналған механизмдерді қамтуы қажет. Бұл  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын сериямен өндіруде сапа көрсеткіштерінің тұрақты болуын, сондай-ақ стандартты операциялық рәсімдердің дұрыс сақталуын қамтамасыз етеді.

4) Әрбір өндіріс кезеңі мен сапаны бақылау процесі дұрыс құжатталған, уақытылы жүргізілген және расталған болуы қажет. Барлық шикізат пен материалдардың, соның ішінде молибден-98 ( $^{98}\text{Mo}$ ), алюминий оксиді ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), натрий хлориді ( $\text{NaCl}$ ) және тағы басқа реагенттердің қабылдануы мен пайдалануы есепке алынуы тиіс.

5) Генераторды босату шешімі валидацияланған аналитикалық әдістермен расталған сапа бақылау нәтижелері, сондай-ақ өндірістік құжаттаманың сәйкестігі негізінде қабылдануы керек. Мұндай бақылауға мыналар кіреді: радиохимиялық тазалық, радионуклидтік тазалық, микробиологиялық стерильділік, физикалық-сыныптамалық параметрлер (мөлдірлік, көлем, рН және т.б.)

6) Сапа жүйесінің тиімділігін бағалау үшін ішкі аудиттер, документациялық шолу және регламенттік бақылау үнемі жүргізіліп отыруы қажет. GMP талаптарына сәйкестікті сақтау — өнімді отандық немесе халықаралық нарыққа шығару үшін басты шарттардың бірі.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіруге арналған өндірістік орындар радиациялық қауіпсіздік, санитарлық-гигиеналық және GMP талаптарына сай болады. Өндіріс алаңдары ластануды, айқаспалы контаминацияны және операторлық қателіктерді болдырмауға бағытталып жобалануы тиіс [103].

#### I. Өндіріс аймағының бөлінуі:

1) Шикізатты қабылдау және сақтау аймағы —  $^{98}\text{Mo}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , химиялық реагенттер.

2) Сәулеленген мишенелермен жұмыс аймағы —  $^{99}\text{Mo}$  алу, еріту, фильтрация.

3) Сорбция және колонкаларды жинау бөлмесі — сорбент дайындау және колонкаға жүктеу.

4) Қаптама және босату аймағы — генераторлардың қорғаныш қаптамалары, сериялық таңбалану.

5) Сапа бақылау зертханасы — радиохимиялық, радионуклидтік және микробиологиялық сынақтар.

#### II. Жабдықтарға қойылатын талаптар

1) Жоғары қысымға төзімді ыдыстар мен реакторлық ампулалар

2) Генератор колонкаларын құрастыруға арналған жартылай автоматтандырылған құрылғылар

3) Желдету және ауа фильтрация жүйелері (HEPA)

4) Қолмен жұмыс істеуге арналған қорғаныс бокстары (Hot cells)

5) Автоклавтар – компоненттерді стерильдеу үшін

6) Флюометрия және  $\gamma$ -спектрометрия аспаптары – сапаны бақылауға

Барлық жабдықтар валидациядан және профилактикалық тексерулерден өтуі керек.

### III. Радиациялық қауіпсіздік пен желдету [103,104]

Генераторлар өндірілетін бөлмелер радиациялық мониторингпен жабдықталуы тиіс. Ауаның қозғалыс бағыты таза аймақтан ластанған бағытқа қарай жүруі қажет. Желдету жүйесінде HEPA сүзгілері орнатылып, ауа қысымы бақыланып отыруы керек. Жабдықтарды тазалау:

- әр партиядан кейін жүргізіледі; тазалау тиімділігі жазбаша түрде тіркелуі тиіс;

- тазалау SOP-лары (стандартты операциялық рәсімдер) арқылы регламенттеледі;

- техникалық қызмет көрсету жоспары мен тексеру кестелері болуы шарт.

Генератор өндірісіндегі персоналға қойылатын талаптар:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру үдерісіне қатысатын барлық қызметкерлер тиісті дайындықтан өтіп, GMP талаптарын меңгеруі қажет. Олар өз міндеттерін сапа, қауіпсіздік және радиациялық қорғаныс тұрғысынан жоғары жауапкершілікпен орындауға міндетті. Барлық қызметкерлер жұмыс сипаттамаларына сай дайындықтан өтуі және әр қызметкердің міндеттері мен жауапкершілігі жазбаша түрде бекітілуі тиіс. Генератор өндірумен айналысатын персонал иондаушы сәулелену көздерімен жұмыс істеу бойынша арнайы дайындықтан өтуі тиіс:

- Дозиметрлік бақылау жүргізу ережелері

- Радиациялық апат кезіндегі әрекеттер

- Радионуклидтік ластану жағдайындағы жұмыс алгоритмі

- Қалдықтарды жинау мен жою тәртібі

Қызметкерлер таза арнайы киім киюі, қолғап, маска және қажет болса қорғалған терезе артында жұмыс істеуі тиіс. Өндіріс аймағына кіру арнайы шлюздер арқылы жүзеге асады. Жеке қорғаныс құралдарын қолдану бойынша нұсқаулықтар барлық бөлімшелерде анық және көрінетін жерлерде орналасуы керек. Барлық қызметкерлер медициналық тексеруден өтіп тұруы керек. Радиациялық әсермен байланысты мамандар үшін дозалық жүктемені тіркейтін жеке бақылау жүйесі енгізілуі тиіс.

## Кесте 5 – Персоналдың міндеттері мен жауапкершілігі

Қызметкер категориясы	Негізгі міндеттері
Технолог-химик	Генератордағы радионуклидтермен жұмыс істеу, ерітінділер дайындау
Радиациялық қауіпсіздік маманы	Радиациялық фон мониторингі, персоналдың дозиметриясын бақылау
Сапа бақылаушы (QC)	Генератор элюаттарының тазалығын, активтілігін және сәйкестігін сынау
Аппаратшы/оператор	Колонкаларды жинау, аппараттарды басқару, ерітінді сорбциясы мен элюация жүргізу
Қаптамашы және қоймашы	Генераторларды дұрыс таңбалау, сақтау және тасымалдауға дайындау

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру кезінде барлық өндірістік, технологиялық және сапаға байланысты үдерістер тиісті түрде құжатталуы тиіс. Құжаттама GMP стандарттарына сай болуы керек және дайын өнімнің сапасына әсер ететін барлық аспектілерді қамтуы қажет [104].

Генератор өндірісінде төмендегі құжаттар болуы міндетті:

1) Сапа нұсқаулығы (Quality Manual) — сапа менеджменті жүйесінің құрылымы мен жалпы саясатын сипаттайды.

2) Стандартты операциялық рәсімдер (SOP) — өндіріс процесінің әр сатысында орындалатын нақты әрекеттердің сипаттамасы.

3) Жұмыс нұсқаулықтары — аппараттар мен жабдықтарды пайдалану тәртібі.

4) Жұмыс кестелері мен журналдар — нақты орындалған операциялардың тіркелуі.

5) Сынақ хаттамалары мен бақылау кестелері — сапа бақылауы нәтижелері мен бекітілген көрсеткіштер.

Құжаттарда болуы тиіс негізгі мәліметтер:

1) Әр құжатта келесі деректер міндетті түрде қамтылуы қажет:

2) Өндіріс күні мен уақыты

3) Өндіріске жауапты қызметкердің аты-жөні және қолы

4) Қолданылған реагенттердің партия нөмірі

5)  $^{99}\text{Mo}$  белсенділігі, элюация көлемі мен тазалық көрсеткіштері

6) Аппараттардың күйі, тазалау күні

7) Радиациялық фон мен дозиметрлік көрсеткіштер

8) Ақаулар мен түзету шаралары (бар болса)

Барлық жазбалар реалды уақытта, яғни операция орындалған сәтте толтырылуы керек. Құжаттарда өшіріп қайта жазуға болмайды, түзетулерге негіздеме берілуі қажет. Құжаттар мемлекеттік тілде немесе ішкі стандартқа сәйкес тілді пайдаланып, ұқыпты түрде сақталуы тиіс. Құжаттар мен жазбалар кемінде 5 жыл сақталып, қажет болған жағдайда қайта қаралуы мүмкін.

Электронды жүйе қолданылған жағдайда: деректердің сақталу қауіпсіздігі қамтамасыз етілуі тиіс және қолтаңба орнына электрондық тіркеу жүйесі

(электронды қол) қолданылуы мүмкін. Жүйе аудит ізін қалдыруы керек (қай қызметкер, қашан не енгізгені).

Ескі нұсқалар жойылмайды, «күшін жойған» деп белгіленіп, бөлек сақталады.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіруде қолданылатын барлық материалдар мен химиялық реагенттер сапа талаптарына толық сай болуы қажет және GMP талаптарына сәйкес келеді. Барлық шикізаттар, аралық өнімдер және дайын генераторлар радиофармацевтикалық мақсатқа арналған екені құжатпен расталады.

Генератор өндірісінде қолданылатын негізгі материалдар:

1) Бастапқы радионуклид көзі: байытылған молибден-98 ( $^{98}\text{Mo}$ ) немесе молибден-100 ( $^{100}\text{Mo}$ )

2) Сорбент материалы: алюминий оксиді ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), арнайы тазалықта (радиохимиялық және химиялық тұрғыда)

3) Қаптама материалдары: колба, пластик, алюминий қаптамалар, стерильді тығындар

4) Генератор компоненттері: колонка корпусын құрайтын полимерлер, фильтр элементтері

5) Элюент: натрий хлориді ( $\text{NaCl}$  0.9%) инъекциялық ерітінді түрінде

6) Стерильдеу және дезактивация реагенттері: этанол, дистилденген су, қышқылдар ( $\text{HCl}$ ), сілтілер ( $\text{NaOH}$ ).

Барлық реагенттер және материалдар белгіленген температура мен ылғалдылық шарттарында сақталуы керек. Әр партияның қабылдануы, пайдалануы және жойылуы жазбаша тіркеледі. Реактивтерді сақтау бөлек аймақтарда (жарамды және жарамсыз) жүзеге асырылады. Қайта пайдалануға жатпайтын қалдықтар тиісті тәртіппен жойылады. Материалдар мен реагенттердің жарамдылық мерзімі және партия нөмірі көрсетіліп тұруы керек. Пайдаланар алдында барлық материалдар ішкі бақылаудан өтеді, сапа сынақтары жүргізіледі. Ескіру мерзімі өткен материалдар қатаң тәртіппен өндірістен алынады және белгіленіп, жойылады.

Радиоактивті және қауіпті химиялық реагенттермен жұмыс істеу кезінде жеке қорғаныс құралдары қолданылады. Радионуклидті тасымалдау, сақтау және өңдеу кезінде радиациялық қауіпсіздік талаптары сақталады. Қалдықтарды залалсыздандыру және жою халықаралық нормаларға сай жүргізіледі [105].

Кесте 6 –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларының сапасын бақылау параметрлері мен сынақтары

Бақылау түрі	Параметрлер және әдістер
Радионуклидтік тазалық	$\gamma$ -спектрометрия арқылы $^{99}\text{Mo}$ , $^{103}\text{Ru}$ , $^{131}\text{I}$ іздерін анықтау
Радиохимиялық тазалық	ТС-тасымалдаушы формасын (пертехнетат) анықтау, Rf коэффициенті
Химиялық тазалық	Алюминий, хлор, рН, ауыр металл қалдықтары бойынша талдау
Микробиологиялық тазалық	Бактерия, саңырауқұлақ, пирогенді заттардың болмауын тексеру
Физикалық көрсеткіштер	Түссіздік, мөлдірлік, рН деңгейі, элюат көлемі, қысым
Активтілік	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ және $^{99}\text{Mo}$ белсенділіктерін өлшеу (ГБк немесе мКи)

**Генераторды тасымалдау шарттары:**

- Тек арнайы лицензиясы бар көлік құралдары мен операторлар пайдаланылуы керек.

- Қауіпсіздік пен радиациялық қорғау нормаларына сай жүргізіледі (IAEA және ҚР-ның радиациялық қауіпсіздік ережелері).

- Температура және ылғалдылық: тасымалдау кезінде сақтау талаптары қамтамасыз етілуі тиіс.

- Әр тасымал партиясымен бірге жолдама құжаттар (паспорт, сертификат, дозиметриялық мәліметтер) жүреді.

- Генераторлардың қайтару тәртібі (мысалы, пайдаланылған құрылғылар) да бөлек ереже бойынша белгіленеді.

Әрбір жіберілген генератор тасымал реестрінде тіркеледі және жеткізу барысы, алушы тараптан қабылдау актісімен расталады. Ақау немесе тасымал барысында зақымдану орын алған жағдайда құжаттық акт жасалып, дереу өндірушіге хабар беріледі.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру үдерісінде сапа талаптарына сәйкес келмейтін өнімдердің немесе қалдықтардың пайда болуы мүмкін. Мұндай материалдармен жұмыс жасау — радиациялық қауіпсіздік, GMP және қоршаған ортаны қорғау ережелеріне толық сай болуы тиіс.

**1. Жарамсыз өнімдерге келесілер жатады:**

- Сапа бақылауынан өтпеген генераторлар;
- Физикалық зақымданған немесе ағып тұрған генераторлар;
- Сақтау немесе тасымалдау кезінде мерзімінен асып кеткен немесе дұрыс сақталмаған құрылғылар.

**2. Іс-әрекет тәртібі:**

- Әрбір жарамсыз өнім "Reject" белгісімен таңбаланады;
- Жарамсыздық себептері құжатқа тіркеледі;
- Өнім бөлек бөлмеде немесе сейфте уақытша сақталады;

- Қайта өңделуі мүмкін болса — арнайы рәсім бойынша қайта өңдеуге жіберіледі;

- Қайта пайдалануға жарамаса — жою тәртібі жүзеге асырылады.

### 3. Радиоактивті қалдықтармен жұмыс:

- Уақытша сақтау арнайы белгіленген радиациялық экрандалған контейнерлерде жүргізіледі;

- Бөліну уақытына байланысты уақытша сақтау мерзімі белгіленеді (мысалы,  $^{99}\text{Mo}$ : 66 сағ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : 6 сағ);

- Сақталғаннан кейін — жойылуға немесе радиациялық деңгейі түскен соң тұрмыстық қалдықтар секілді кәдеге жаратылуға жіберіледі.

Радиоактивті қалдықтарды кәдеге жарату кезінде ҚР Экология, Геология және Табиғи ресурстар министрлігі мен Ядролық физика институтының ережелері басшылыққа алынады.

Химиялық және биологиялық қалдықтар үшін тиісті нейтрализация әдістері және қалдық сұйықтар арнайы сүзгішпен немесе сорғышпен тазаланып, қолданылады. Бәрі таңбаланып, утилизацияға жіберіледі.

Барлық жарамсыз өнімдер мен қалдықтар бойынша жеке журнал жүргізіледі. Партия нөмірі, жарамсыздық себебі, жою күні мен әдісі міндетті түрде тіркеледі. Қалдықтар қозғалысы ішкі аудит пен бақылауға ашық болуы тиіс. Қолданылған генераторлар кері қабылдау жүйесі арқылы өндірушіге қайтарылады. Жарамдылығы тексеріліп, регенерацияға немесе қалдық ретінде жоюға бағытталады. Бұл процесс радиациялық қорғау талаптарына сай жүргізіледі.

### 4. Санитарлық және техникалық талаптар:

- Барлық бөлмелердің едендері, қабырғалары мен төбелері тегіс, шаң жинамайтын, сүртіп тазартуға ыңғайлы материалдардан болуы керек;

- Ішкі беттерде жарық шағылыспайтын, дезинфекциялауға төзімді материалдар қолданылуы тиіс;

- Сумен жабдықтау және кәріз жүйесі тәуелсіз және сенімді болуы керек;

- Жоғары және төмен радиациялы аймақтар қатаң түрде бөлінуі және белгіленуі қажет;

- Генераторлардың жиналу аймағы асептикалық талаптарға сай болуы шарт.

### 5. Ауа тазалығы және желдету

- Ауа ағынын бақылау үшін ламинарлық ағынды шкафтар немесе В-класты таза аймақтар орнатылады;

- Радионуклидтердің ауаға таралуын болдырмау үшін НЕРА сүзгілерімен жабдықталған желдету жүйесі болуы керек;

- Радионуклидтермен жұмыс істейтін барлық аймақтар теріс қысыммен қамтамасыз етілуі қажет;

- Қауіпті аймақтардағы ауа филтрленіп, сыртқа жіберіледі (сүзгілер – алдын ала және соңғы сүзгімен).

### 6. Қауіпсіздік және бақылау жүйелері [106]

- Алаңда радиациялық мониторинг датчиктері орнатылуы керек;

- Қауіпсіздік дабыл жүйелері (ағып кету, өрт, желдету ақауы және т.б.) болуы қажет;
- Барлық қызметкерлер персонал шлюздары арқылы ғана кіреді, арнайы киім ауыстыру аймақтары қарастырылуы тиіс.

### **1.6 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторларын өндіруде GMP стандарттарын қолданудың халықаралық және Қазақстандық тәжірибесі мен ерекшеліктері.**

GMP фармацевтикалық өндірістің барлық буындарында өнімнің біртекті сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін қамтамасыз ететін жүйелі талаптар мен процедураларды белгілейді.

Халықаралық тәжірибеде ең кең тараған нормативтік құжаттар Еуропалық Одақтың Directive 2001/83/EC және ЕМА ұсынымдары, сондай-ақ АҚШ-тағы 21 CFR Part 210/211 және Part 212 тармақтары болып табылады. Еуропада өндіруді “Qualified Person” (QP) – арнайы құқыққа ие лауазымды тұлға растауы керек, ол партияны шығарудан бұрын барлық GMP талаптарының орындалуын тексереді. Сонымен қатар ауа сапасы, бөлмелер арасындағы қысым айырымдары және HEPA сүзгілері сияқты техникалық параметрлер мүлтіксіз бақыланады. АҚШ-та FDA GMP талаптарының ауқымына Quality by Design (QbD) және Process Analytical Technology (PAT) тұжырымдамалары енгізіліп, өндіріс процестеріндегі қауіп-қатерлерді бағалау мен басқаруға басымдық берілді. 1997 жылы радиофармацевтикаға арнайы бейімделген Part 212 тармағы қолданысқа енді, ал “Responsible Official” ретінде жауапты тұлға GMP талаптарының сақталуын қадағалайды [107].

Австралияда ANSTO (Australian Nuclear Science and Technology Organisation) агенттігі ядролық реактордағы  $^{99}\text{Mo}$  өндіруден бастап генераторларды жинақтау мен сынақтан өткізуге дейінгі барлық процестің GMP талаптарына сай өтуін қамтамасыз етеді. Lucas Heights реакторындағы изотоптық өндіріс IAEA және WHO ұсынымдарын ұстана отырып жүргізіледі, ал дайын өнім QP растауынан өтеді. Жапонияда PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) бақылауындағы GMP жүйесі толық автоматтандырылған өндіріс желілерімен үйлесіп, процестерді үздіксіз мониторингтен өткізуге мүмкіндік береді. Оңтүстік Кореяда MFDS (Ministry of Food and Drug Safety) радиофармацевтикалық өнімдерді жыл сайынғы инспекциямен, күнделікті бақылаумен және жоғары білікті персонал даярлау жүйесімен қамтамасыз етеді.

Халықаралық деңгейдегі басты ерекшеліктер – құқықтық актілердің айқын реттелуі, уәкілетті тұлғалар институтының (QP, Responsible Official) болуы, процестерді электрондық бақылау және автоматтандыру, сапаны басқарудағы қауіп-қатерге негізделген тәсіл (QbD, PAT) және IAEA/WHO стандарттары аясындағы үздік тәжірибе алмасу. Осы факторлар GMP жүйесін үздіксіз жетілдіріп, жоғары сапалы, қауіпсіз өнім шығару үшін шешуші рөл атқарады.

Қазақстанда  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру бойынша заңнамалық-нормативтік база 2015 жылғы «Фармацевтикалық қызмет туралы» Заң және

2018 жылғы «Радиофармацевтикалық препараттарды тіркеу және қолдану туралы» бұйрықтарға негізделеді. Елде WHO GMP сертификаты мен PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) талаптарына сәйкестікті растайтын халықаралық аудиттерден өту тәжірибесі қалыптасып келеді. 2019 жылдан бастап енгізілген сапа менеджері (QP) институты партияларды шығару алдындағы тексерісті жүргізеді, ал кейбір зауыттар EAG (European Audit Group) және PDA (Parenteral Drug Association) аудитінен өтті.

Қазақстандағы негізгі қиындықтардың бірі –  $^{99}\text{Mo}$  өндірісінің жергілікті реакторларға тәуелділігі. Қазір мишеньдерді радиациялық өндеудің алғашқы кезеңі Ресей Федерациясының реакторларында жүзеге асады, ал генераторларды жинау мен сапа бақылау Қазақстандағы арнайы жабдықталған таза бөлмелерде өткізіледі. Бұл талаптарға сәйкес NEPA сүзгілері, ауа қысымының айырмашылығы мен сапа мониторингі қондырғылары орнатылған.

Кадрлық әлеуетті дамыту мақсатында «Астана медицина университеті» КеАҚ мен ҚР ҰЯҒИ (Ядролық зерттеу институты) бірлесіп радиофармацевтика мамандарын даярлау бағдарламаларын іске қосты. Персонал үнемі IAEA мен WHO ұйымдастыруымен өткізілетін семинарлар мен шетелдік тәжірибелік стажировкаларға қатысу арқылы біліктілігін арттырады. Сонымен қатар CNNC-Kazatomprom JSC, «Радион» ЖШС секілді өнеркәсіптік серіктестер және санитариялық-эпидемиологиялық бақылау комитеті GMP талаптарын қатаң түрде қадағалайды [108].

Қазақстандық тәжірибеде инфрақұрылымдық шектеулер үлкен рөл атқарады: таза бөлмелер мен вентиляция жүйелері қайта жабдықталса да, радиоактивті қалдықтарды уақытша сақтау және шетелге экспорттау тәсілі ғана қолданылуда. Заңнаманың WHO/PIC/S стандарттарына бейімделуі жақсы болғанымен, кейбір әкімшілік рәсімдер ұзаққа созылып, сертификаттау кезеңін созады. Радиофармацевтика саласындағы жоғары білікті мамандарға сұраныс артып, оларды дайындау уақыты әлі де қысқармай отыр.

Осы қиындықтарды шешу үшін жергілікті  $^{99}\text{Mo}$  өндірісін дамытуды, әкімшілік кедергілерді азайтуды, үкімет пен индустрия арасындағы ынтымақтастықты нығайтуды және ғылыми-техникалық әлеуетті арттыруды ұсынуға болады. Заңнаманы оңтайландыру арқылы сертификаттау рәсімдерін жеделдету, сапа менеджментінде QbD, PAT және автоматтандырылған мониторинг жүйелері негізінде жұмыс істеу, сондай-ақ радиоактивті қалдықтарды өндеуге арналған кешендерді құру Қазақстанды халықаралық нарықта бәсекеге қабілетті өндіруші ретінде бекітуге мүмкіндік береді.

Осылайша,  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіруде GMP стандарттарын енгізу сапа мен қауіпсіздікті қамтамасыз етудің басты сыры болып табылады. Халықаралық тәжірибе құқықтық реттеудің айқындығы, электрондық бақылау және сапа мәдениетін дамытуға бағытталып, үздіксіз жақсартуды алға тартады. Қазақстанда әртүрлі қиындықтарға қарамастан, мемлекет қолдауы, халықаралық аудиттер және кадрлар даярлау бағдарламалары арқасында сапалы радиофармацевтикалық өнім өндірісін қамтамасыз ету жолында нақты қадамдар жасалып жатыр. Болашақта өндіріс инфрақұрылымы мен заңнамалық базаны нығайту, кадрлық әлеуетті кеңейту мен экологиялық жауапкершілікті

күшейту арқылы Қазақстан халықаралық аренада лайықты орын ала алады [109].

### **1.7 Қазақстанда мамандарды даярлау бойынша білім беру бағдарламасы аясында GMP негізінде жалпыға қолжетімді әдістемелік нұсқаулықтар мен СОР әзірлеудің қажеттілігі.**

Қазақстанда фармацевтикалық ғылым мен өндірісті дамытудың стратегиялық бағыты – бұл сапалы, қауіпсіз және тиімді дәрілік заттарды өндіруге қабілетті кәсіби кадрлар даярлау. Бұл мақсатқа жету үшін заманауи өндірістік тәжірибе – GMP стандартын оқу процесіне тиімді енгізу қажет. Алайда GMP қағидаларын білім беру кеңістігіне енгізуде методологиялық база мен практикалық құралдардың – әдістемелік нұсқаулықтар мен СОР – жеткіліксіздігі байқалады. Осы жағдай жалпыға қолжетімді, құрылымы жүйеленген, білім беру бағдарламасына бейімделген әдістемелік нұсқаулықтарды әзірлеу қажеттілігін туындатады. Бұл диссертациялық бөлімде Қазақстандағы жоғары оқу орындарына арналған GMP негізіндегі оқу-өндірістік құралдардың маңыздылығы, құрылымдық қағидалары және оларды енгізудің тиімді жолдары қарастырылады. GMP – бұл дәрілік заттарды өндірудің, сапасын қамтамасыз етудің және бақылаудың халықаралық деңгейде мойындалған жүйесі. Ол сапаға әсер ететін барлық факторлар – персонал, жабдық, шикізат, технологиялық үрдіс және қоршаған орта – бақылауда болуын талап етеді. GMP стандарты студенттерді әлемдік талаптарға сай кәсіби даярлау, еңбек нарығындағы сұранысқа сай мамандар шығару, академиялық білім мен өндірістік тәжірибені біріктіру, болашақ мамандарда сапа мәдениетін қалыптастыру тұрғысынан білім беру бағдарламаларында маңызды орын алады [110].

Оқу процесінде әдістемелік нұсқаулықтар мен СОР-лардың орны ерекше. Әдістемелік нұсқаулықтар – бұл нақты оқу тақырыбы немесе өндірістік процесс бойынша тереңірек түсіндіру мен тәжірибелік тәсіл ұсынатын құжат. Олар оқытушы мен студент арасындағы байланысты нақтылайды және теориялық білімді қолдануға бағыттайды. Ал СОР – бұл нақты бір процедураны орындау алгоритмін сипаттайтын нұсқаулық. Оларды оқу процесінде қолдану студенттерге өндірістік тәртіп пен сапаға жауапкершілікті үйретеді. Бұл құжаттар оқу процесін қайталанатын, қауіпсіздікке негізделген және нақты технологиялық тәртіпке бағынатын жүйеге айналдырады.

Дегенмен қазіргі таңда бұл бағытта көптеген олқылықтар бар. GMP туралы теориялық мәліметтер жеткілікті болғанымен, практикалық қолдану жолдары жоқтың қасы. Үлгілік құжаттар (СОР, журналдар, нұсқаулықтар) оқу процесінде пайдаланылмайды. Лабораториялық тәжірибелер өндірістік реалиялармен ұштаспайды. Сонымен қатар, ЖОО мен өндіріс орындары арасындағы байланыстың әлсіздігі, студенттерге арналған өндірістік тәжірибенің шектеулілігі және GMP талаптарына сәйкес оқу жабдықтарының болмауы да мәселе туындатады. Бұл олқылықтардың нәтижесінде еңбек нарығында сұранысқа ие GMP-компетенцияларға ие түлектердің саны

жеткіліксіз, ал оқу орнын тәмамдаған жас мамандардың өндірістік ортаға бейімделуі ұзаққа созылады [111].

Осыған байланысты әдістемелік құжаттарды әзірлеу қажеттілігі артып отыр. Мұндай құжаттардың негізгі мақсаты – студенттердің практикалық дайындық деңгейін арттыру, білім беру процесін GMP стандартымен үндестіру, технологиялық тәртіп пен сапаны мақсатты түрде оқыту және ғылыми-өндірістік терминологиямен таныстыру болып табылады. Құжаттарды әзірлеу жобалық бастама ретінде жүзеге асырылуы мүмкін. Мысалы, университет жанынан «GMP оқу зертханасы» ашу, нақты өндіріс базасымен бірлескен құжаттар әзірлеу немесе ҚР ДСМ мен фармацевтикалық зауыттармен келісім негізінде типтік SOP жинағын құрастыру – бұл бағыттағы тиімді қадамдар. Мысал ретінде «Радиациялық қауіпсіздік талаптары» SOP, «Стерильділік және апирогенділік сақталуы» әдістемелік нұсқаулығы, «Ақауларды басқару» тренинг-журнал үлгісін келтіруге болады.

Құжаттарды әзірлеуде құрылымдық талаптар маңызды. Әрбір құжаттың нақты атауы мен нөмірі, мақсаты мен қолданылу саласы, жауаптылар, процедура сипаттамасы, ескерту мен ережелер, қосымшалар мен иллюстрациялар, сілтемелер мен нормативтер болуы тиіс. Сонымен қатар, студенттерге арналған нұсқалар қарапайым, бірақ нақты тілмен жазылып, қадамдық алгоритммен берілуі тиіс. Қауіпсіздік және этикалық аспектілер ескеріліп, өз бетімен тәжірибе жасауға мүмкіндік беруі қажет. Қазіргі заманда бұл құжаттарды цифрландыру да өзекті: бейнероликтерге QR-код қосу, LMS платформаларда (Moodle, Canvas) орналастыру және өзін-өзі бағалау құралдарын ендіру мүмкіндігі кеңінен қолданылуы қажет.

Қазақстан деңгейінде мұндай құжаттарды енгізу тетіктері мемлекеттік бағдарламалармен үйлесімді болуы тиіс. Мысалы, «Денсаулық сақтау саласын цифрландыру» бағдарламасына сай, ҚР БҒМ мен ҚР ДСМ бірлескен құжаты негізінде типтік құжаттарды бекіту, ЖОО-лардағы білім беру лицензиялау талаптарына GMP элементтерін енгізу. Сонымен қатар, қолданыстағы ҚР Фармакопеясының бөлімдерімен, ISO 13485, ICH Q10, WHO TRS секілді халықаралық құжаттармен үндестіру қажет. Бұл әдіс арқылы студенттерді сапалы дайындап қана қоймай, GMP инспекцияларына да алдын ала бейімдеуге болады.

Мұндай құжаттар университет қабырғасында тәжірибелік машық қалыптастыруға, бітірушілерді өндірістік ортаға бейімдеу уақытының қысқаруына, GMP сертификаттау емтихандарын сәтті тапсыру мүмкіндігіне жол ашады. Қазақстан GMP саласында өз ішкі инфрақұрылымын қалыптастыру арқылы халықаралық сапа жүйесіне кірігуге дайын бола алады. Жалпы, әдістемелік құжаттарды жүйелі әзірлеу теория мен практиканы ұштастырып, білім алушыларды заманауи өндірістік тәртіпке бағыттайды. Бұл бастама фармацевтикалық кәсіпорындар мен жоғары оқу орындары арасындағы интеграцияны күшейтіп, еңбек нарығында бәсекеге қабілетті мамандар санын арттыруға мүмкіндік береді [112].

## 2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

### 2.1 Зерттеуде қолданылған әдістер мен материалдар

Зерттеу жұмысы шеңберінде негізгі назар  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясындағы құжаттамалық рәсімдерді білім беру кеңістігіне енгізу қажеттілігін ғылыми-теориялық тұрғыда дәлелдеуге бағытталды. Өндірістік алаңда практикалық сынақтар жүргізілмегендіктен, зерттеу әдістемесі оқу бағдарламасына арналған құжаттық-әдістемелік құралдарды әзірлеуге негізделді.

Сызба 1 – Зерттеуді жүргізу жоспары

#### МАҚСАТ

GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттар алу үшін қолданылатын  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторы өндірісінің технологиялық аспектілерінің фармацевтикалық жоғары оқу орындарының оқу бағдарламасына арналған оқу-әдістемелік нұсқаулығын және СОР-ді әзірлеу.

#### МІНДЕТТЕР

- GMP стандарттарына негізделген құжаттамалық жүйенің маңызын ғылыми тұрғыдан негіздеу;
- Оқу бағдарламасына бейімделген құжаттық құрылым үлгілерін анықтау;
- Халықаралық тәжірибені зерттеу арқылы оқыту процесіне енгізудің тиімді жолдарын айқындау.

#### ӘДІСТЕР

- Деректерді жүйелеу (GMP, ISO, WHO және ҚР нормативтері бойынша)
- Салыстырмалы әдіс
- SWOT-талдау (оқу жүйесіне енгізудің күшті және әлсіз жақтары)

#### ҚҰРАСТЫРУ

Фармацевтикалық білім беру жүйесіне арналған GMP талаптарына сай оқу-әдістемелік құжаттар үлгілерін (СОР, әдістемелік нұсқаулықтар) әзірлеу және оларды оқу бағдарламасының құрамына қосу.

Зерттеу барысында  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясына арналған SOP мен әдістемелік нұсқаулықтарды әзірлеуді ғылыми тұрғыда негіздеу мақсатында келесі әдістер қолданылды:

#### **1) Әдеби шолу және деректерді жүйелеу әдісі**

GMP талаптары, ICH Q10, WHO TRS 1025 сияқты халықаралық және отандық нормативтік құжаттар мен фармакопоялық талаптар зерделенді. Бұл әдіс арқылы генератор өндірісінде қолдануға қажетті құжаттық құрылымдар мен процестердің стандартталу талаптары сарапталды. Әдеби шолу нәтижесінде генератор технологиясын GMP қағидаттарына сәйкестендіру үшін қажетті құжаттамалық база анықталды.

#### **2) Салыстырмалы әдіс**

Басқа елдердегі (АҚШ, Германия, Ресей)  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологияларының ерекшеліктері мен GMP талаптарына сәйкестендіру тәжірибелері салыстырмалы түрде талданды. Бұл әдіс зерттеу барысында ең тиімді, қауіпсіз және сапалы технологиялық шешімдерді таңдап алу үшін қолданылды. Таңдалған оңтайлы технологиялар әдістемелік нұсқаулық пен SOP үлгілеріне негіз ретінде алынды.

#### **3) SWOT-талдау**

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясына арналған оқу бағдарламасына енгізуге арналған оқу-әдістемелік нұсқаулық құжаттар әзірлеу барысында ішкі және сыртқы факторлар бағаланды. Атап айтқанда, таңдалған технологиялардың күшті және әлсіз жақтары, мүмкіндіктері мен ықтимал қауіптері анықталды. Бұл талдау әдістемелік нұсқаулықтар мен SOP құжаттарының құрылымын нақтылау үшін қолданылды.

#### **4) Оқу бағдарламаларын мазмұндық шолу**

Қазақстанның фармацевтикалық жоғары оқу орындарының оқу жоспарларындағы радиофармацевтикалық пәндер мен өндіріс технологияларына қатысты модульдерге шолу жасалды. Нәтижесінде генератор өндірісі туралы арнайы оқу материалдарының жеткіліксіздігі анықталып, жаңа әзірленген әдістемелік құжаттардың білім беру процесіне қажеттілігі негізделді.

#### **5) Құжаттық үлгілерді әзірлеу**

Зерттеу нәтижесінде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндірудің технологиялық сатыларына сәйкес оқу процесінде қолдануға арналған типтік SOP мен оқу-әдістемелік нұсқаулық құрылды. Бұл құжаттар генератор өндірісінің әр кезеңін регламенттеп қана қоймай, GMP талаптарына сай сапа бақылау, радиациялық қауіпсіздік және процестік құжаттама жүргізу процестерін студенттерге үйретуге бағытталған.

### **2.2 Зерттеу нәтижелері мен талқылау**

Жүргізілген салыстырмалы талдау нәтижесінде әртүрлі елдерде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру саласындағы технологиялық процестер мен құжаттамалық қамтамасыз ету жүйесінің даму деңгейлері арасындағы айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. Бұл айырмашылықтар елдердің фармацевтикалық өндіріс стандарттарын енгізу тәжірибесімен, өндірістік мәдениетімен және реттеуші талаптарымен тығыз байланысты.

Кесте 7 –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторы өндірісіндегі құжаттамалық қамтамасыз етудің салыстырмалы талдауы

Критерий	Германия (EU GMP)	Ресей	Үндістан	Қазақстан (қалыптасу кезеңі)	АҚШ (FDA)
<b>СОР жүйесі</b>	Әр процестің толық регламенттелген СОР-ы бар. Жеке процедуралар мен валидация құжаттары міндетті.	СОР құжаттары бар, көбінесе қағаз түрінде жүргізіледі. Ведомстволық ішкі регламенттер басым.	СОР жүйесі бар, бірақ кейбір өндіріс орындарында ескі үлгідегі құжаттар қолданылу да.	СОР жүйесі шектеулі түрде бар. Көбінесе өндірістік ұйымдардың ішкі тәртібіне негізделген.	Барлық операциялық сатыларға арналған толық регламенттелген СОР жүйесі. Әрбір процесс нақты сипатталған.
<b>Құжат жүргізу форматы</b>	Электронды және қағаз құжаттар қатар жүргізіледі. Электронды архивтер міндетті.	Қағаз форматта, қолмен жүргізіледі. Автоматтандыру төмен.	Аралас формат (қағаз және электронды). Цифрландыру кезеңімен жүргізілуде	Қағаз формат басым. Электронды жүйе өте сирек қолданылады.	Негізінен электронды құжаттама. Барлық әрекеттер тіркеледі және аудитке дайын.
<b>Радиациялық қауіпсіздік құжаттары</b>	Радиациялық қауіпсіздік бойынша СОР пен нұсқаулықтар қатаң регламенттелген.	Радиациялық қауіпсіздік талаптары бар, бірақ жаңартылуы жүйесіз.	Радиациялық қауіпсіздік саласы ВАРС орталығы тарапынан қатаң бақыланады.	Кейбір ұйымдарда бар, бірақ бірізді емес және толық қамтылмаған.	Арнайы СОР және қауіпсіздік ережелері бар. Дозиметрлік бақылау міндетті.

<b>Валидация деңгейі</b>	Валидация барлық кезеңдерде міндетті түрде жүргізіледі. Протоколдар талап етіледі.	Валидация кей жағдайда жүргізіледі, толық қамтылмаған.	Валидация рәсімдері бар, бірақ толық жүйеленбеген.	Валидация рәсімдері өте сирек қолданылады немесе тек формалды деңгейде.	Барлық өндірістік сатыларда толық валидация (DQ, IQ, OQ, PQ). Қатаң регламенттелген.
<b>Цифрлық құжат айналымы</b>	Көп жағдайда цифрландырылған. ERP және GMP IT жүйелері кеңінен қолданылады.	Цифрлық құжат айналымы шектеулі немесе жоқ.	Цифрландыру енгізілуде, бірақ толық аяқталмаған.	Цифрлық құжат айналымы жоқ немесе бастау сатысында ғана.	Толық цифрландырылған. Қолтаңба, уақыт белгісі арқылы бақыланады.
<b>Оқу бағдарламасына интеграция</b>	GMP және құжаттамалық өндіріс процестері білім беру бағдарламаларына енгізілген.	Теориялық түрде оқытылады, практикалық дайындық шектеулі.	GMP оқыту элементтері бар, бірақ өндірістік машықтанумен толық қамтылмаған.	GMP оқу бағдарламасына енгізіледі бастады, бірақ құжаттық жұмыс бойынша жүйелі дайындық жүргізілмеген.	Студенттерге арналған толық өндірістік симуляторлармен бірге GMP курстары бар.

Қазақстанда фармацевтикалық ғылым мен білім беру саласын дамыту бағытында радиофармацевтикалық мамандарды даярлау өзекті мәселелердің біріне айналып отыр. Әсіресе  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторлары сияқты радиофармацевтикалық өнімдердің сапалы өндірісін қамтамасыз ету үшін жоғары білікті кадрларды дайындау маңызды. Осыған байланысты, халықаралық тәжірибені зерделей отырып, оқу процесіне енгізуге ең тиімді үлгіні таңдау қажеттілігі туындады. Бұл таңдаудың мақсаты — студенттерді GMP стандартына сай өндірістік құжаттамамен жұмыс істеуге, SOP әзірлеуге және сапа жүйесіне бейімдеуге үйрету болып табылады.

#### а) Халықаралық тәжірибені талдау

АҚШ-та радиофармацевтикалық өнімдер өндірісі жоғары деңгейде регламенттелген. Студенттерге арналған оқу бағдарламаларында FDA талаптарына сай стандартты операциялық рәсімдерді әзірлеу, сапаны бақылау, валидация процестері сияқты негізгі модульдер енгізілген. Теория мен практика

тығыз байланыстырылып, студенттер электронды құжат айналымымен жұмыс істей алады. Әрбір оқу тапсырмасы нақты өндірістік жағдайларға негізделген. Мұндай тәсіл студенттердің өндірістік ортаға бейімделуін жеңілдетеді.

Германия тәжірибесі де оқу бағдарламасына GMP қағидаларын тиімді енгізудің үлгісі ретінде қарастырылады. Оқу үдерісінде EU GMP талаптары негізінде құжаттарды рәсімдеу, валидация жүргізу, ауытқуларды басқару, сапаға қатысты жазбаларды жүргізу міндетті элементтер ретінде қарастырылады. Студенттер оқу барысында нақты өндірістік құжаттармен жұмыс істей отырып, құжаттардың құрылымы мен логикасын түсінеді. Германияда теориялық білім мен практикалық дағдылар тең дәрежеде беріледі.

Ресей мен Үндістан тәжірибесінде оқу бағдарламалары GMP талаптарын қамтығанымен, олар көбінесе теориялық сипатта болады. Практикалық тұрғыда стандартты өндірістік құжаттармен жұмыс істеу тәжірибесі шектеулі немесе өндірістік тәжірибеге ғана сүйенеді. Бұл студенттердің шынайы өндірістік ортаға толық дайын болмауына алып келуі мүмкін.

Қазақстанда радиофармация мамандарын даярлау кезінде GMP стандартын оқыту басталғанымен, оқу бағдарламаларында нақты SOP әзірлеу дағдылары, өндірістік құжаттарды рәсімдеу және сапа бақылау жүйесін практика жүзінде меңгеру деңгейі жеткіліксіз. Қазіргі таңда студенттер көбінесе теориялық біліммен шектеледі, ал өндірістік құжат айналымымен жұмыс істеу практикасы жүйелі түрде дамытылмаған.

#### ***б) Қазақстан үшін оқу бағдарламасына енгізу үшін ең тиімді үлгі***

Оқу процесіне халықаралық тәжірибені бейімдей отырып, Қазақстан үшін ең тиімді үлгі ретінде Германия тәжірибесін таңдау ұсынылады. Бұған бірнеше негіз бар:

1) Германия тәжірибесінде теория мен практиканы ұштастыра отырып, оқу кезінде өндірістік құжаттамамен жұмыс істеуді үйретеді. Бұл әдіс студенттердің құжатпен жұмыс істеу мәдениетін қалыптастырады.

2) SOP құрастыру, олардың құрылымын түсіну және әр қадамды регламенттеу бойынша арнайы оқу модульдері енгізілген.

3) Валидация, сапа аудиті, ауытқуларды басқару сияқты маңызды GMP элементтері оқытудың ажырамас бөлігі болып табылады.

4) Германия тәжірибесі оқу бағдарламаларын EudraLex Volume 4 (EU GMP Guide) талаптарына сәйкес бейімдеуге мүмкіндік береді, ал бұл Қазақстанның фармацевтикалық білім беру стандарттарын халықаралық деңгейге көтереді.

АҚШ тәжірибесі де өте жоғары деңгейде болғанымен, оның толық көшірмесін оқу бағдарламасына енгізу Қазақстан үшін техникалық және қаржылық жағынан ауыр болуы мүмкін, себебі АҚШ моделі жоғары автоматтандыру мен қымбат жүйелік платформаларды қажет етеді.

#### ***с) Нақты ұсыныстар***

Қазақстанның фармацевтикалық жоғары оқу орындарында радиофармация мамандығы бойынша келесідей шараларды іске асыру ұсынылады:

- Оқу бағдарламасына жеке модуль ретінде «GMP құжаттамасы: СОР әзірлеу және  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторының өндірістік процестерін рәсімдеу» курсы енгізілуі;

- Студенттерге СОР және валидациялық хаттамалар әзірлеу дағдыларын үйретуі;

- Әр оқу бөлімінде өндірістік құжаттамалық жобаларды (СОР жазу, ауытқу тіркеу мысалдары) орындау міндетті тапсырма ретінде енгізілуі;

- Оқу процесінде нақты өндірістік үлгілерге ұқсас құжаттарды пайдалану (элюция процедурасының СОР үлгісі, радиациялық қауіпсіздік нұсқаулығы және т.б.);

- Электрондық құжат айналымы негіздерін түсіндіру және құжатты қадағалау жүйелерімен таныстыру.

Салыстырмалы талдау негізінде Қазақстан үшін радиофармацевтикалық мамандарды даярлау мақсатында оқу бағдарламасына Германияның GMP тәжірибесін бейімдеу ең тиімді таңдау болып табылады. Бұл тәсіл студенттерді сапаға бағытталған ойлауға, өндірістік құжаттаманы түсініп, дұрыс қолдануға, әрі халықаралық деңгейдегі талаптарға сай жұмыс істеуге даярлайды. Осындай бағытта әзірленген оқу бағдарламасы болашақ радиофармацевтикалық кадрлардың кәсіби деңгейін көтеруге және Қазақстанның фармацевтикалық саласын әлемдік стандарттарға жақындатуға айтарлықтай үлес қосады.

Әдеби шолу арқылы GMP талаптары, ISO 13485, ICH Q10 және WHO TRS 1025 сияқты халықаралық және отандық нормативтік құжаттар мұқият зерделенді. Зерттеу барысында  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генераторының өндіріс технологиясына қойылатын құжаттық және сапалық талаптар нақты сарапталды. Аталған нормативтерді саралай отырып, төмендегідей нәтижелерге қол жеткізілді:

- Бірінші, генератор өндірісінің әрбір технологиялық кезеңіне арналған СОР әзірлеу қажеттілігі дәлелденді. Бұл рәсімдер шикізатты қабылдау, колонка дайындау, молибден-99 сорбциясы, технеций-99m элюциясы, радиациялық бақылау және қалдықтарды басқару сияқты негізгі өндірістік операцияларды қамтуы тиіс екендігі анықталды.

- Екінші, халықаралық GMP қағидаттарына сәйкес әр операциялық қадам тек орындалу тәртібімен ғана емес, сапа бақылау механизмдерімен де толық қамтамасыз етілуі керек екені белгіленді. Әрбір өндірістік акт құжатпен бекітіліп, нәтижелер жазбаша түрде тіркелуі тиіс.

- Үшінші, ISO 13485 стандартын талдау нәтижесінде генератор өндірісінде қолданылатын жабдықтар мен өлшеу құралдарының калибрлеу және квалификациялау процедуралары міндетті түрде жүргізілуі керектігі анықталды. Әрбір жабдықтың жарамдылығы құжатпен расталуы қажет.

- Төртінші, ICH Q10 нұсқаулығының талаптарына сүйене отырып, генератор өндірісінің барлық сатыларында тәуекелдерді бағалау мен бақылау, өзгерістерді басқару және түзету-профилактикалық әрекеттерді (CAPA) енгізу талап етілетіні айқындалды. Бұл элементтер де құжаттық рәсімдер арқылы нақты сипатталуы қажет.

- Бесінші, WHO TRS 1025 құжаты бойынша радиофармацевтикалық өнімдерге тән ерекше талаптар — радиациялық қауіпсіздік, стерильділік және өнімнің уақыт бойынша тұрақтылығы — генератор өндірісінде құжаттық түрде регламенттелуі тиіс екендігі анықталды. Мысалы, әрбір элюция нәтижесінде алынатын технеций-99m үлгісі бойынша молибден-99, стронций-89, алюминий қоспаларының қалдық мөлшері сынақ хаттамаларымен дәлелденуі қажет.

- Алтыншы, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нормативтік базасына (ҚР ДСМ 2023 жылғы 10 қаңтардағы №31673 №6/2023 бұйрығы және ҚР Ұлттық фармакопеясының талаптары) сүйене отырып, генератор өндірісінде қолданылатын отандық талаптар толықтай халықаралық стандарттармен үйлеспейтіні анықталды. Бұл сәйкессіздік төмендегі салыстыру нәтижелеріне негізделеді:

- ҚР ДСМ бұйрықтарында GMP талаптары жалпы сипатта беріледі, бірақ радиофармацевтикалық өнімдерге (оның ішінде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторына) арналған арнайы процестік құжаттарды әзірлеу бойынша нақты және толық нұсқаулықтар қарастырылмаған.

*(Салыстыру үшін: WHO TRS 1025 Annex 2 құжатында радионуклидтік генераторлар үшін технологиялық процестердің толық құжаттамасы — элюция регламенттері, радиациялық бақылау талаптары, қалдықтарды басқару әдістері нақты көрсетілген.)*

- ҚР Ұлттық фармакопеясының радиофармацевтикалық бөлімінде радионуклидтердің жалпы сапалық сипаттамасы беріледі, бірақ генератор өндірісінің әр технологиялық кезеңіне арналған бөлек стандартты процедуралар (мысалы, колонка дайындау, сорбция жүргізу, элюция жүргізу тәртібі) регламенттелмеген.

*(Салыстыру үшін: ISO 13485 және ICH Q10 стандарттарында әрбір өндірістік әрекет үшін сапа менеджменті құжаттамасының толық пакетін жасау талап етіледі.)*

- Қазақстандық нормативтерде радиациялық қауіпсіздік пен қалдықтарды басқару талаптары жалпы санитарлық ережелермен шектелген, ал халықаралық тәжірибеде (мысалы, WHO TRS 1025) радиофармацевтикалық өндіріс үшін арнайы радиациялық қауіпсіздік хаттамалары (доза калибрлеуі, қорғаныш хаттамалары) талап етіледі.

Әдеби шолу нәтижесінде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторы өндірісін GMP қағидаттарына сәйкестендіру үшін төмендегі негізгі бағыттар айқындалды:

- Әрбір өндірістік операция үшін құрылымдалған, нақтыланған және валидацияланған SOP әзірлеу;

- Сапа бақылау, қауіпсіздік шаралары және ауытқуларды тіркеу механизмдерін құжаттық рәсімдеу;

- Генератор өндірісінің әр сатысына сапаны қамтамасыз ету тетіктерін енгізу және құжаттау;

- Радиофармацевтикалық өнімдердің ерекшеліктерін ескере отырып, радиациялық қауіпсіздік талаптарын арнайы әдістемелік құжаттармен қолдау;

- Әзірленген құжаттық құрылымдарды оқу процесінде студенттерге генератор өндірісінің технологиялық тәртібін, қауіпсіздік мәдениетін және GMP талаптарын меңгертуге бейімдеу.

Генератор өндірісінде қолданылатын SOP мен әдістемелік нұсқаулықтардың тиімділігін бағалау және оқу бағдарламасына оларды дұрыс енгізу мақсатында жүйелі түрде мониторинг жүргізу қажет.

Әдеби шолу нәтижесінде анықталғандай, құжаттамалық қамтамасыз етудің сапасын бағалау үшін тұрақты түрде өзіндік ішкі аудиттер мен талдаулар жүргізу ұсынылады. Бұл оқу құралдарының өзектілігін және болашақ мамандарды даярлау деңгейінің тиімділігін анықтауға мүмкіндік береді.

Осыған байланысты әр алты ай сайын оқу бағдарламасына енгізілген SOP пен әдістемелік нұсқаулықтардың қолданылу тиімділігіне және олардың оқу нәтижелеріне әсеріне **SWOT-талдау** жүргізу қажет. SWOT-талдау оқу процесінде кездесетін ішкі және сыртқы факторларды анықтауға, нұсқаулықтардың әлсіз және күшті жақтарын бағалауға, сондай-ақ туындаған кемшіліктерді уақытылы түзетуге мүмкіндік береді.

Кесте 8 –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{mTc}}$  генераторларын өндіру технологиясының SWOT-талдауы (күшті және әлсіз жақтары)

Күшті жақтар	Әлсіз жақтар
Әдістемелік нұсқаулықтар мен SOP-дер халықаралық GMP, ISO 13485, WHO TRS 1025 талаптарына сәйкес әзірленген.	Әдістемелік нұсқаулықтарда өндірістің нақты технологиялық параметрлері (мысалы, уақыт режимдері, температуралар, материал сапасы талаптары) толық ашылмайды.
Генератор өндірісінің технологиялық сатылары толық стандартталған және оқу үдерісіне бейімделген түрде ашық сипатталған.	Оқу үдерісіне арналған материалдар өндірістегі нақты GMP аудитіне сәйкес барлық талаптарды қамтымайды.
Оқу процесінде генератор технологиясының негізгі кезеңдерін түсіндіруге және практикалық машық қалыптастыруға мүмкіндік береді.	Студенттер симуляциялық жағдайлармен жұмыс істейді, бірақ нақты өндірістік ортаның барлық ерекшеліктері тәжірибе жүзінде берілмейді.
Радиохимиялық тазалық, радиациялық қауіпсіздік және сапа бақылау талаптары оқу құжаттарында жүйелі түрде көрсетілген.	Радиофармацевтикалық өндіріс саласындағы заманауи технологиялар мен инновациялар әдістемелік құжаттарда шектеулі түрде ғана қамтылады.
Қазақстанда радиофармацевтикалық білім беру жүйесін халықаралық стандарттарға жақындатуға үлес қосады.	Оқу құжаттарында өндірістік сапа бақылаудың нақты үлгілері мен есеп беру формалары толық сипатталмаған.

Кесте 9 –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру технологиясының SWOT-талдауы (мүмкіндіктер және қауіптер)

Мүмкіндіктер	Қауіптер
Халықаралық стандарттарға негізделген әдістемелік құралдар әзірлеу арқылы отандық генератор өндірісін болашақта сертификаттауға дайындық жасау мүмкіндігі.	Радиофармацевтикалық өнімдер өндірісіне арналған халықаралық талаптардың үнемі жаңарып отыруы әдістемелік құжаттардың өзектілігін тұрақты жаңартуды талап етеді.
Теориялық негізде әзірленген әдістемелік нұсқаулар мен SOP-лар арқылы Қазақстанда радиофармацевтикалық өндіріс процесінің білім беру базасын қалыптастыру мүмкіндігі.	Оқу процесінде өндірістік шарттардың толық симуляцияланбауы студенттердің практикалық дағдыларын шектейді.
Радиофармацевтикалық өнімдер технологиясына маманданған ұлттық кадрларды даярлау үшін оқу-әдістемелік базаны кеңейту мүмкіндігі.	Радиохимиялық тазалық, радиациялық қауіпсіздік және қалдықтарды басқару талаптарының күрделілігі оқу барысында толық тәжірибелік деңгейде пысықталмауы мүмкін.

### 3 СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМДЕР МЕН ОҚУ- ӘДІСТЕМЕЛІК НҰСҚАУЛЫҚТЫ ӘЗІРЛЕУ

#### 3.1 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторының өндірісі үшін GMP стандарты негізінде SOP әзірлеу

Стандартты операциялық рәсімдер – бұл персонал орындауға тиіс іс-әрекеттердің кезең-кезеңімен сипатталған нақты жазбаша нұсқаулары бар құжат. SOP құжаттары өндірістік процестердің стандарттылығын, қауіпсіздігін және сапалылығын қамтамасыз етуде аса маңызды рөл атқарады.

Радиофармацевтикалық өнімдер, соның ішінде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторлары өндірісінің ерекшелігі – жоғары радиациялық қауіп, өнімнің стерильділікке, радиохимиялық тазалыққа қатаң талаптар қойылуы және GMP стандарттарына толық сәйкес келу қажеттілігімен сипатталады. Сондықтан  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру технологиясы үшін арнайы әзірленген SOP-лар міндетті болып табылады [113].

Өндірістік процестің әрбір сатысы – молибден-99 шикізатын қабылдау, колонканы дайындау, молибденнің сорбциясы, технеций-99m элюциясы, радиациялық қалдықтарды басқару – тиісті стандартталған рәсімдермен нақты реттелуі тиіс. SOP құжаттарының болуы өндіріс процесінің қайталанымдылығын қамтамасыз етіп қана қоймайды, сонымен бірге персоналдың әр қадамда дұрыс әрекет етуін, сапа талаптарының сақталуын және радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етеді.

SOP құжаттарын әзірлеу барысында төмендегі құрылымдық элементтер ескерілуі керек:

- Мақсаты – нақты қай өндірістік кезеңге қатысты талаптар қойылатынын көрсету;
- Қолданылу саласы – қандай өндірістік бөлімге немесе қондырғыға қатысты екенін анықтау;
- Нормативтік сілтемелер – қолданылатын GMP талаптары, ISO 13485 стандарттары және WHO TRS 1025 ұсыныстары;
- Терминдер мен анықтамалар – радиофармацевтикалық өнімдерге тән терминологияны түсіндіру;
- Жауапкершілікті бөлу – әрбір операцияға жауапты персоналды және олардың міндеттерін нақты көрсету;
- Материалдық-техникалық қамтамасыз ету – қажетті жабдықтар мен материалдардың тізімін көрсету;
- Процедура сипаттамасы – операцияны орындау алгоритмі мен оның тиімді жүзеге асу шарттарын көрсету;
- Персоналды оқыту – міндетті оқыту бағдарламаларын және біліктілікті тексеру тәртібін регламенттеу;
- Нәтижелілікті бағалау – сапа көрсеткіштерін тұрақты бақылау әдістерін енгізу;
- Көрнекі ақпарат – жұмыс орнында қолданылатын нұсқаулықтар, диаграммалар мен үлгілер;

- Статистикалық формалар мен қосымшалар – сапа бақылау хаттамалары мен журнал үлгілері.

Генератор өндірісі технологиясына арналған СОР құжаттарын әзірлеудің ерекшелігі – радиациялық қауіпсіздікті қатаң сақтау, өнімнің радиохимиялық тазалығын бақылау және регламенттелген нормалар шегінде радиоактивті қалдықтарды басқару бойынша нақты талаптарды енгізу [114].

Осы зерттеу аясында  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генератор өндірісі үшін әзірленген СОР құрылымы өндіріс процесінің барлық негізгі кезеңдерін қамтиды және сапаны, қауіпсіздікті қамтамасыз етуге бағытталған. СОР құжаттарында генераторды жинау кезінде қолданылатын негізгі технологиялық параметрлер (мысалы, сорбция температурасы, элюция уақыты, радиохимиялық тазалықтың шектік мәндері) міндетті түрде көрсетілуі қажет.

Теориялық шолулар мен нормативтік құжаттар анализі барысында анықталғандай, радиофармацевтикалық өндірісте қателіктердің салдары өте ауыр болуы мүмкін – пациенттердің қауіпсіздігіне қауіп төндіруі немесе диагностикалық нәтижелердің сапасын төмендетуі ықтимал. Сондықтан СОР-лардың болуы – өндіріс сапасының негізгі кепілі.

Радиофармацевт мамандарды даярлау үдерісінде олардың қызметінің көпқырлылығы мен әртүрлі деңгейдегі талаптарға сай болуы ескерілуі тиіс. Радиофармацевтика саласындағы мамандар өндірістік, зертханалық және клиникалық бағыттарда жұмыс істейтіндіктен, олардың кәсіби даярлығы бір-бірінен айтарлықтай ерекшеленеді. Бұл айырмашылықтар, атап айтқанда, халықаралық сертификаттау жүйелерінде көрініс тапқан.

Осыған байланысты радиофармацевт мамандарды даярлау барысында олардың стратегиялық ойлау қабілетін қалыптастыру, технологиялық процестерді басқару және сапаны қамтамасыз ету жүйесін үйлестіру дағдыларын дамыту қажет.

Сондай-ақ қазіргі уақытта радиофармацевтика мамандары ғана емес, жалпы фармацевтикалық өндіріс пен денсаулық сақтау жүйесінде жұмыс істейтін логистика, сапа менеджменті және қауіпсіздік саласындағы мамандар да ең сұранысқа ие мамандықтардың алғашқы ондығына енгенін ескеру маңызды.

Радиофармацевт мамандарының кәсіби қызметі өте кең ауқымды қамтиды. Олардың құзыретіне радиофармацевтикалық препараттарды өндіру, өңдеу, сақтау, тасымалдау, сапа бақылау және клиникалық қолданысқа енгізу кіреді. Радиофармацевт маманы өндірістегі барлық технологиялық сатылардың қауіпсіздігін және өнімнің сапа көрсеткіштерін қамтамасыз ету үшін жауап береді [115].

Радиофармацевтика саласы өз ішінде әртүрлі бағыттарды қамтиды:

- өндірістік радиофармацевтика,
- клиникалық радиофармацевтика,
- радиациялық қауіпсіздік,
- сапа менеджменті жүйесі,
- радиоизотопты логистика және тасымалдау.

Қазақстанның фармацевтикалық нарығында радиофармацевтикалық өнімдердің айналымы жылдан жылға артып келеді. Мысалы, Астана, Алматы, Семей қалаларында және аймақтық медициналық орталықтарда бір фотонды эмиссионды компьютерлік томография (БФЭКТ) орталықтарының дамуына байланысты радиофармацевтикалық препараттарға сұраныс өсуде.

Бүгінгі күні Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттарды өндірумен және жеткізумен айналысатын бірқатар ұйымдар бар. Атап айтқанда, «Ядролық Физика Институты» ИЯФ (Алматы қаласы) және жекелеген клиникалық орталықтар өз қажеттіліктерін радиофармацевтикалық препараттармен қамтамасыз етуде.

Бұл динамикалық даму саланың кәсіби кадрларға деген сұранысын арттырып отыр. Радиофармацевт мамандарды сапалы даярлау қажеттілігі келесі негізгі факторлармен анықталады:

- радиофармацевтикалық өнімдердің халық денсаулығына тікелей әсер етуі;
- өндірістік процестердің жоғары технологиялылығы және күрделілігі;
- халықаралық сапа және қауіпсіздік талаптарының күшеюі;
- радиациялық қорғау және экологиялық қауіпсіздік талаптарының қатаюы.

Радиофармацевтика саласындағы кәсіби даярлық сапасын арттыру мақсатында оқу процесінде СОР және оқу-әдістемелік нұсқаулық әзірлеу міндетті түрде ескерілуі тиіс.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндіру технологиялық процесінің тиімділігін және халықаралық фармацевтикалық сапа стандарттарына сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында диссертациялық зерттеу аясында СОР жиынтығы теориялық деңгейде әзірленді.

Әзірленген СОР-лар студенттерге бейімделген ақпаратты қамтымайды және өндірістің жалпы қағидаттарын сипаттайды. Олар GMP талаптарының негізгі тоғыз қағидасының ішінен, атап айтқанда:

- персоналды басқару,
- өндірістік алаңдарды ұйымдастыру,
- гигиенаны сақтау бағыттары бойынша іріктелді.

Осы бағыттарға сәйкес әзірленген стандартты операциялық рәсімдердің тақырыптары төмендегідей:

**1) СОР «Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту»**

**2) СОР «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі»**

**3) СОР «Технеций-99м генераторын өндіру алаңында аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі»**

**4) СОР «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылатын материалдарды беру илюздерін пайдалану»**

**5) СОР «Технеций-99м генераторын өндіру барысында дезинфекциялық құралдарды қабылдау, беру және пайдалану есебін жүргізу»**

Әзірленген СОР-лар персоналдың өндірістік қауіпсіздігін қамтамасыз етуге, өнім сапасының тұрақтылығын қолдауға және халықаралық стандарттарға сәйкестікті арттыруға бағытталған.

**«Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылатын материалдарды беру шлюздерін пайдалану» СОР-ның қысқаша сипаттамасы:**

«Беру шлюздерін пайдалану» стандартты операциялық рәсімі радиофармацевтикалық өнім өндірісінде материалдарды таза және лас аймақтар арасында қауіпсіз тасымалдауды қамтамасыз ету мақсатында әзірленген.

Бұл рәсім шеңберінде келесі негізгі аспектілер егжей-тегжейлі сипатталған:

*1) Шлюздің құрылымдық сипаттамасы:*

Беру шлюзі – әртүрлі тазалық деңгейіндегі өндірістік аймақтар арасында материалдар мен өнімдерді тасымалдауға арналған арнайы техникалық құрылғы. Шлюз герметикалық жабылатын екі есіктен тұрады, олар бір мезгілде ашылмайды, бұл таза және лас аймақтар арасында ауаның, микроорганизмдердің, шаңның өтуіне тосқауыл қояды. Шлюздің ішкі камерасы тот баспайтын болаттан жасалған және оңай тазаланатын, зарарсыздандыруға бейім материалдармен қапталған.

*2) Басқару панелінің элементтері мен олардың функциялары:*

Шлюздің жұмысын бақылау арнайы басқару панелі арқылы жүзеге асырылады. Басқару панеліне келесі элементтер кіреді:

- Бактерицидтік шамның қосқышы: Материалдарды беру алдында және кейін камера ішін зарарсыздандыру үшін қолданылады.

- Құлыптау индикаторы: Бірінші есік ашық болған кезде екінші есіктің автоматты түрде құлыпталғанын көрсетеді. Бұл ауа алмасуын және контаминация қаупін болдырмау үшін қажет.

- Құлыптан шығару индикаторы: Алдыңғы есік дұрыс жабылып, камера ішіндегі қысым теңестірілген кезде екінші есіктің ашуға дайын екенін білдіреді.

*3) Шлюзді дұрыс пайдалану тәртібі:*

Материалдарды беру кезінде қызметкерлер келесі қадамдарды орындауы тиіс: Берілетін затты шлюзге орналастыру. Бірінші есікті жауып, камераны ішінен бактерицидтік шаммен зарарсыздандыру. Бактерицидтік өңдеу аяқталғаннан кейін басқару панелі рұқсат берген соң екінші есікті ашу. Материалды таза аймаққа немесе лас аймаққа беру (аймақтардың ерекшеліктеріне сәйкес). Бұл тәртіп микробтық ластанудың алдын алып, өндірістік аймақтың санитарлық-гигиеналық талаптарға сәйкестігін сақтайды.

*4) Бактерицидтік шамды қосу және өшіру процедурасы:*

Бактерицидтік шам материалдарды беру алдында және кейін іске қосылады. Шамды қосу үшін басқару панеліндегі арнайы түймені басу қажет. Шамның жұмыс істеу ұзақтығы алдын ала белгіленген уақытқа орнатылған (әдетте 5–15 минут аралығы). Бактерицидтік өңдеу аяқталғаннан кейін шамды автоматты немесе қолмен өшіру арқылы зарарсыздандыру процесі толықтырылады. Бұл

процедура камера ішіндегі микрофлораның деңгейін талап етілетін шектерде ұстап тұру үшін маңызды.

Беру шлюзін дұрыс пайдалану радиофармацевтикалық өндірістегі өнім сапасын қорғаудың және GMP стандартына сәйкестікті қамтамасыз етудің ажырамас бөлігі болып табылады.

### **«Технеций-99м генераторын өндіру алаңында аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі» СОР-ның қысқаша сипаттамасы.**

«Өндірістік алаңда аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі» стандартты операциялық рәсімі радиофармацевтикалық өндіріс процестерінде санитариялық-гигиеналық талаптарды қамтамасыз ету және өнімнің микробиологиялық тазалығын сақтау мақсатында әзірленген.

Бұл СОР шеңберінде келесі негізгі аспектілер толық сипатталған:

1) Өндірістік алаңда аймақтық режимді сақтау ережелері: Өндірістік аймаққа кіруге тек арнайы оқытудан өткен және осы рәсіммен танысқан қызметкерлерге ғана рұқсат етіледі. Бөгде адамдар арнайы мінез-құлық қағидаларымен танысқаннан кейін ғана таза үй-жайларға кіре алады.

2) Қызметкерлердің арнайы киімді пайдалану тәртібі: Әрбір тазалық класына сәйкес (D, C, B сыныптар) арнайы киім жиынтықтары анықталған. Әр аймаққа кірер алдында қызметкерлер: санитарлық шлюздер арқылы өтеді, қолды мұқият жуады және дезинфекциялайды, белгіленген тәртіппен арнайы киім мен жеке қорғаныш құралдарын киеді, әрбір киімнің дұрыс киілгеніне көз жеткізеді.

3) Киім ауыстыру тәртібі:

Киім ауыстыру өндірістің әр кезеңіне бейімделген: үй киімін шешу, өтпелі халат кию, «D» аймағы үшін арнайы халат пен қолғап кию, «C/B» аймақтарына өту үшін стерильді комбинезон, маска, стерильді қолғаптар кию. Сонымен бірге әр аймақтан шыққан кезде арнайы киімді шешу және зарарсыздандыру үшін арнайы ережелер көрсетілген.

4) Өндірістік алаңда өзін-өзі ұстау қағидалары: Таза үй-жайларда есіктерді кенеттен ашуға болмайды, қозғалыстар біркелкі әрі баяу болуы керек, өнім үстінен сөйлеуге және денемен жанасуға тыйым салынады. Персонал әрдайым ауа ағымдарының дұрыс бағытталғандығын ескеруі тиіс және өнім немесе жабдықтың үстінде бөгде заттардың болуына жол бермеуі керек. Мұрынды тазалау және теріні қасу әрекеттері тек таза аймақтан тыс жерде жасалады.

5) Материалдар мен жабдықтарды енгізу ережелері: Барлық материалдар мен құралдар GMP талаптарына сәйкес арнайы процедуралар арқылы (жуып-шаю және дезинфекциялау арқылы) таза аймақтарға енгізіледі.

6) Жауапкершілік: таза үй-жайларда жұмыс істейтін барлық қызметкерлер аймақтық режимді сақтау және мінез-құлық қағидалары талаптарының орындалуына жеке жауап береді.

## **«Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту» СОР-ның қысқаша сипаттамасы.**

«Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту» стандартты операциялық рәсімі — бұл радиофармацевтикалық өндіріс саласында білім алып жатқан студенттерді (әсіресе «Радиофармация» мамандығы бойынша) оқытуға және олардың кәсіби құзыреттілігін қалыптастыруға бағытталған құжат.

Бұл СОР оқу-өндірістік үдерісте технеций-99м генераторын өндірудің технологиялық кезеңдерін, санитариялық-гигиеналық және радиациялық қауіпсіздік талаптарын студенттерге түсіндіру және практикалық тәжірибесін қалыптастыру мақсатында әзірленген.

СОР негізгі мазмұны төмендегідей бағыттарды қамтиды:

1) Оқыту мақсаты мен ауқымы – Студенттердің өндірістік аймақтарда жұмыс істеу тәртібімен танысуын, GMP талаптарына сәйкес білім алуын және радионуклидтік өнімдермен жұмыс жасау дағдыларын қалыптастыруды көздейді.

2) Нормативтік негіздеме – ҚР Еңбек кодексі, ҚР ДСМ санитарлық-эпидемиологиялық талаптары, өндірістік бақылау қағидалары.

3) Теориялық және практикалық білім беру – Оқу модульдері арқылы студенттер:

- GMP принциптері;
- радионуклидтермен ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ) жұмыс;
- өндірістік аймақтық режим және қорғаныс киімдерін қолдану;
- қол жуу және жеке гигиена;
- өндірістегі қауіптерді басқару тәсілдерімен танысады.

4) Оқыту түрлері – Бастапқы, жоспарлы, шұғыл және мақсатты оқытулар оқу бағдарламасының бір бөлігі ретінде студенттерге бейімделген. Ішкі және сыртқы оқыту формалары қарастырылған (университет базасындағы дәрістер, зертханалық сабақтар, клиникалық базалардағы тағылымдамалар).

5) Аттестация және бағалау – Теориялық материалды меңгеру деңгейі тестілеу, сұхбат, практикалық тапсырмалар арқылы тексеріледі. Нәтижелер арнайы «Оқыту журналына» тіркеледі.

6) Мониторинг және тиімділікті бағалау – Студенттердің оқуға қатысуы, білімді меңгеруі және алған дағдыларын іс жүзінде қолдана білуі тұрақты түрде бағаланып отырады.

## **«Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі» СОР-ларының қысқаша сипаттамасы.**

«Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі» атты стандартты операциялық рәсім — радиофармацевтикалық өндірісте санитариялық-гигиеналық талаптарды сақтау мақсатында әзірленген оқу-құжаттамалық нұсқаулық. Бұл СОР радиофармация мамандығы бойынша білім алатын студенттерге арнайы бейімделіп жасалған және өндірістік процестегі

қол гигиенасын сақтаудың маңыздылығын, дұрыс жуу алгоритмін, антисептикалық өңдеу техникасын, сондай-ақ қолғап қолдану тәртібін тәжірибе жүзінде меңгеруге бағытталған.

*Мақсаты мен өзектілігі:*

СОР-дың мақсаты — технеций-99м генераторын өндіру кезінде радиобелсенді, химиялық немесе микробиологиялық ластануға ұшыраған қол терісін дұрыс жуу арқылы:

- персоналдың денсаулығын қорғау;
- өнім мен өндірістік аймақтың микробиологиялық тазалығын сақтау;
- GMP талаптарына сай санитариялық тәртіпті қамтамасыз ету.

*СОР аясында студенттер меңгереді:*

- Қолды сабынмен жуу және антисептикпен өңдеу алгоритмдерін (қосымшалармен бірге);
- Радиациялық ластану жағдайындағы әрекет ету тәртібін (дозиметр, деконтаминация құралдарын қолдану);
- Қолғаптарды кию және шешудің қауіпсіз техникасын;
- Жеке қорғаныш құралдарын тиімді қолдану және утилизациялау әдістерін;
- Өндірістік аймақта «таза қол» қағидасын сақтау принциптерін.

*Оқыту және бақылау:*

- Студенттер оқу барысында нақты ластану жағдайларына бейімделген тәжірибелік сценарийлерді орындайды;
- Оқыту соңында практикалық аттестация өткізіледі (қол жуу, антисептик жағу, қолғаппен жұмыс машықтары);
- Қол гигиенасын сақтау бойынша мониторинг екі деңгейде жүргізіледі – визуалды бақылау және микробиологиялық сынама арқылы.

**«Технеций-99м генераторын өндіру барысында дезинфекциялық құралдарды қабылдау, беру және пайдалану есебін жүргізу» СОР-ның қысқаша сипаттамасы.**

Осы стандартты операциялық рәсім технеций-99м генераторын өндіру кезінде қолданылатын дезинфекциялық құралдарды қабылдау, тарату және есепке алу тәртібін регламенттейді. Құжат радиофармация мамандығы бойынша білім алып жатқан студенттерге арналған және оқу процесінде GMP талаптарына сәйкес санитариялық-гигиеналық тәртіпті практикада меңгеру мақсатында әзірленген.

СОР-дың басты мақсаты – дезинфекциялық құралдарды қауіпсіз, тиімді және құжатталатын тәртіппен пайдалану арқылы өндірістік аймақтың стерильділігін, радиациялық қауіпсіздікті және өнім сапасын қамтамасыз ету. Бұл арқылы студенттерге өндіріс мәдениеті, қауіпсіздік шаралары және фармацевтикалық логистика негіздері үйретіледі.

Рәсім аясында студенттер дезинфекциялық құралдардың қоймаға келіп түсуінен бастап, өндірістік бөлімшелерге таратылуы мен қолданылуына дейінгі барлық кезеңдермен танысады. Олар:

- қабылдау кезінде құжаттардың (тіркеу куәлігі, сертификат, нұсқаулық) дұрыстығын тексеруді;

- сәйкессіздіктерді анықтау және тіркеу актілерін рәсімдеуді;
- арнайы температуралық және санитарлық сақтау шарттарын сақтауды;
- пайдаланылған құралдарды есепке алуды және утилизациялау ережелерін меңгереді.

СОР шеңберінде студенттерге арналған практикалық оқыту модульдері енгізілген. Олардың ішінде:

- дезинфекциялық ерітінділермен жұмыс істеу кезіндегі қауіпсіздік шаралары;

- ерітінділерді өлшеу, сұйылту және сақтау;
- журналдарды толтыру және есеп құжаттамасын жүргізу;
- қойма жүйесімен және штрих-код тіркеу құрылғыларымен жұмыс істеу тәжірибелері бар.

Оқу нәтижесі бойынша студенттер арнайы аттестациядан өтеді, бұл олардың алған білімін және өндірістік жағдайдағы практикалық қабілетін бағалауға мүмкіндік береді.

Жалпы алғанда, бұл СОР – студенттерге радиофармацевтикалық өндірісте қолданылатын дезинфекциялық құралдарды басқарудың толық циклін үйрететін оқыту-тәжірибелік құралы болып табылады. Ол кәсіби құзыреттілікке қол жеткізу мен сапалы кадр даярлау ісіне нақты үлес қосады.

Бұл стандартты операциялық рәсім  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларын өндірудің барлық негізгі технологиялық кезеңдерін сипаттайды. Рәсім радиофармацевтикалық өнімнің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін өндірістік процестердің әр қадамын нақты стандарттау мақсатында әзірленген. Барлық жоғарыда аталған әдістердің негізінде  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндірудің жалпы технологиялық сатылары былай бөлінеді:

Кесте 10 –  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндірудің жалпы технологиялық сатылары

№	Технологиялық кезеңдер	Қысқаша сипаттама
1.	Мишеньді дайындау	Уран немесе молибден мишеньдерін таңдау және қалыптау.
2.	Мишеньді сәулелендіру	Ядролық реакторда нейтрондармен сәулелендіру.
3.	Сәулеленген мишеньді өңдеу.	Ыстық камерада ашу, еріту және алғашқы радиохимиялық бөлу.
4.	$^{99}\text{Mo}$ -ды тазарту, $^{99}\text{Mo}$ сорбентке иммобилизациялау.	Химиялық әдістер арқылы қоспалардан тазарту. Алюминий оксидіне адсорбциялау немесе басқа тасымалдағыштарға бекіту.
5.	Генератор колонкасын жинақтау.	Сорбентті колонкаға орнату, стерильдеу.
6.	Генератор жүйесін құрастыру.	Қорғаныш қаптама, клапандар, фильтрлер қосу.
7.	Сапа бақылау. Генераторды буып-түю және сақтау.	Радионуклидтік тазалық, радиохимиялық тазалық, микробиологиялық тазалық тексеру. Қорғаныш контейнерге орналастырып, тасымалдауға дайындау.
8.	Қалдықтарды басқару	Радиоактивті қалдықтарды сақтау.

### **3.2 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$ генераторының өндірісі үшін оқу бағдарламасына арналған GMP стандарты негізінде оқу-әдістемелік нұсқаулық әзірлеу**

Оқу-әдістемелік нұсқаулықтар – бұл теориялық білім мен практикалық дағдыларды меңгеруді жеңілдететін, нақты құрылымдалған және оқу процесін стандарттайтын арнайы әзірленген құжаттар жиынтығы. Олар студенттердің кәсіби құзыреттілігін қалыптастыруда және білім беру сапасын арттыруда маңызды құрал болып табылады.

$^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру технологиясын оқытуда әдістемелік нұсқаулықтардың болуы ерекше мәнге ие. Себебі генератор өндірісі жоғары технологиялы, көпсатылы және радиациялық қауіпсіздік талаптарына қатаң бағынатын өндіріс саласы болып табылады. Осыған байланысты болашақ радиофармацевт мамандарды даярлау барысында өндірістік технологияның әрбір кезеңін нақты түсіндіретін, халықаралық GMP талаптарына сәйкес рәсімделген әдістемелік материалдарды қолдану қажеттілігі туындайды.

Әдістемелік нұсқаулық оқу бағдарламасына келесі бағыттар бойынша интеграциялануы тиіс:

#### 1) Өндірістік технология негіздері:

Генератор өндірісінің барлық технологиялық сатыларын – шикізатты қабылдау, колонканы дайындау, сорбция, элюция және радиациялық қалдықтарды басқару процесін кезең-кезеңмен түсіндіру.

#### 2) Қауіпсіздік шаралары:

Радиохимиялық тазалықты сақтау, радиациялық қауіпсіздік талаптарын орындау және жұмыс орнындағы қауіптерді басқару бойынша практикалық нұсқауларды қамту.

#### 3) Сапа бақылау процедуралары:

Генератор өнімдерінің сапасын бағалауға арналған негізгі әдістерді сипаттау, радионуклидтік тазалық, химиялық тазалық және стерильділік талаптарын нақты көрсету.

#### 4) GMP талаптарына сәйкестік:

Халықаралық фармацевтикалық сапа стандарттарына сай өндірістік тәртіптер мен іс-әрекет алгоритмдерін бекіту.

Оқу-әдістемелік нұсқаулық студенттерге теориялық біліммен қатар нақты өндірістік жағдайларда қолданылатын практикалық дағдыларды меңгеруге мүмкіндік береді. Әдістемелік құжаттар оқу процесін құрылымдауға, стандарттауға және әртүрлі оқыту модульдерінің өзара байланысын қамтамасыз етуге көмектеседі.

Диссертациялық зерттеу аясында әзірленген оқу-әдістемелік нұсқаулық  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{mTc}$  генераторларын өндіру технологиясының барлық негізгі аспектілерін қамтиды. Бұл материалдар студенттердің өндірістік процесті терең түсінуіне, сапа стандарттарын және радиациялық қауіпсіздік нормаларын дұрыс меңгеруіне мүмкіндік береді.

Әдістемелік нұсқаулық тек оқу процесін жүйелеуге ғана емес, сонымен бірге болашақ мамандардың практикалық қызметке дайындық деңгейін арттыруға да бағытталған. Өндірістік тәжірибені симуляциялау, нақты

өндірістік жағдайларды модельдеу арқылы студенттер өндірістегі нақты процестерге жақындайды.

Қазақстандағы радиофармацевтикалық өндіріс саласының қарқынды дамуына байланысты радиофармацевтика мамандарын даярлаудың сапасына қойылатын талаптар өсіп отыр. Осыған орай, оқу бағдарламаларын жетілдіру барысында генератор өндірісінің әдістемелік негіздерін енгізу стратегиялық маңызға ие.

Әдістемелік нұсқаулықтарды қолдану арқылы оқу орындары мынадай нәтижелерге қол жеткізе алады:

- Студенттердің практикалық дайындық деңгейін арттыру;
- Халықаралық стандарттарға сәйкес келетін мамандарды даярлау;
- Радиофармацевтикалық өнімдер өндірісіне болашақ кадрларды кешенді даярлау;
- Білім беру бағдарламаларын заманауи өндірістік талаптарға бейімдеу.

### **«<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc генераторын өндіру технологиясы (GMP талаптары аясында)» оқу-әдістемелік нұсқаулықтың мазмұны және қысқаша сипаттамасы**

**Тақырыбы:** GMP стандартына сәйкес радиофармацевтикалық дәрілік препараттарды алу үшін қолданылатын <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc генераторын өндіру технологиясының және лиофилизаттарды алу әдістерінің негізгі кезеңдері.

**Мақсаты:** Студенттерге <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc генераторларын өндірудің және лиофилизаттар алудың технологиялық процесін теориялық тұрғыдан меңгерту, сондай-ақ халықаралық GMP талаптарына сәйкес өндірістік процестерді ұйымдастыру принциптерін үйрету.

**Қолданылу саласы:** Бұл оқу-әдістемелік нұсқаулық РФДП өндіру саласында жұмыс істейтін болашақ мамандарды (радиофармацевттерді) даярлауға арналған. Оқу-әдістемелік нұсқаулық университеттердің "Фармация" және "Радиофармация" білім беру бағдарламаларында студенттердің өзіндік және практикалық жұмыстары үшін қолданылады.

#### **Нормативтік және құқықтық негіздерге сілтемелер:**

- Әдістемелік нұсқаулықты әзірлеу кезінде келесі негізгі нормативтік құжаттарға сүйенілді:

- ҚР ДСМ №ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы ("Денсаулық сақтау саласындағы мамандықтар мен мамандандырулардың номенклатурасы туралы"),

- GMP (Good Manufacturing Practice) талаптары,

- ISO 13485: Медициналық бұйымдарға арналған сапа менеджменті жүйесі,

- ICH Q10: Фармацевтикалық сапа жүйесі,

- Еуропалық Фармакопея және Қазақстандық Ұлттық Фармакопея талаптары.

#### **Терминдер мен анықтамалар жүйесі:**

Әдістемелік нұсқаулықта қолданылатын негізгі терминдер:

1) Генератор <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc — технеций-99m алу үшін молибден-99 изотопына негізделген радиофармацевтикалық құрылғы.

2) Лиофилизат — сулы ерітінділерді мұздатып кептіру арқылы алынған құрғақ дәрілік форма.

3) Элюация — сорбенттен еріткіш арқылы қажетті радионуклидті алу процесі.

4) Стерильділік — микроорганизмдердің толықтай болмауы.

5) Радиациялық қауіпсіздік — иондаушы сәулеленудің зиянды әсерін болдырмауға бағытталған шаралар жүйесі.

#### **Технологиялық процесс кезеңдерінің сипаттамасы:**

1. Мишень материалдарын дайындау және қабылдау;

2. Мишеньдерді нейтрондық сәулелендіру;

3. Сәулеленген мишеньдерді ыстық камераларда өңдеу;

4. Молибден-99 бөліну және тазарту;

5. Генератор колонкасына сорбциялау;

6. Генераторды жинау және стерильдеу;

7. Элюация процесін орындау;

8. Сапа бақылау: радиохимиялық, микробиологиялық, механикалық сынақтар.

#### **Лиофилизаттарды алу негізгі кезеңдері:**

1. Шикізатты дайындау және еру;

2. Фильтрация және құю;

3. Алдын ала мұздату;

4. Вакуумдық кептіру (сублимация);

5. Соңғы кептіру және жабу;

6. Стерильді қаптамаға салу және таңбалау.

#### **Өндірістік қауіпсіздік және сапаны қамтамасыз ету шаралары:**

• Өндірістік аймақтарды санитариялық-гигиеналық бақылау;

• Персоналдың арнайы киімді дұрыс пайдалануы;

• Радиациялық мониторинг және жеке дозиметрия;

• Сапа бақылаудың барлық сатыларын құжаттау;

• Қалдықтарды қауіпсіз жинау және жою процедураларын сақтау.

Диссертациялық жұмыс аясында радиофармацевтикалық препараттар өндірісіне қажетті мамандарды даярлау сапасын арттыру мақсатында <sup>99</sup>Mo/<sup>99</sup>mTc генераторын өндіру технологиясы (GMP талаптары аясында)" тақырыбына арналған арнайы оқу-әдістемелік нұсқаулық әзірленді және оқу процесіне енгізілді.

Әдістемелік нұсқаулық студенттердің кәсіби құзыреттілігін қалыптастыруды көздейді және радиофармацевтикалық өнімдерді өндірудің технологиялық ерекшеліктерін, GMP талаптарын, сапа бақылауын және өндірістік қауіпсіздік шараларын терең меңгертуге бағытталған.

Оқу-әдістемелік нұсқаулық оқу бағдарламасының негізгі құрылымына қосымша ретінде енгізілді және оны студенттер "Фармация" мамандығы бойынша жоғары білім беру бағдарламасы шеңберінде игереді. Нұсқаулықта генератор өндірісінің технологиялық кезеңдері, лиофилизаттарды алу әдістері, санитариялық-гигиеналық талаптар, радиациялық қауіпсіздік шаралары мен сапа менеджменті жүйесінің негіздері толық қамтылған.

Келешекте радиофармацевтикалық өнім өндірісі мамандығы фармацевтикалық кадрлар номенклатурасына дербес бағыт ретінде енгізілуі мүмкін. Алайда қазіргі уақытта осы салаға қажетті мамандарды даярлау "Фармация" мамандығы шеңберінде таңдау компоненттері арқылы жүргізілуі орынды әрі қажетті.

Оқу-әдістемелік нұсқаулықтың енгізілуі студенттердің теориялық білімін тәжірибелік дағдылармен ұштастырып, олардың еңбек нарығында сұранысқа ие білікті маман ретінде қалыптасуына мүмкіндік береді. Сонымен қатар, үздіксіз кәсіби даму шеңберінде білім беру бағдарламаларын жетілдіру қажеттілігі радиофармацевтикалық өнімдер өндірісіндегі жаңа технологиялардың енгізілуіне және GMP талаптарының өзгерістеріне жауап ретінде қарастырылады.

## ҚОРЫТЫНДЫ

1. GMP стандарты бойынша  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторының өндіріс орнына, технологиясына, санитариялық-гигиеналық және сапалық талаптарға қойылатын шарттар теориялық тұрғыдан жан-жақты талданды; халықаралық нормативтермен салыстырмалы шолу жүргізіліп, өндірістік процестің регламенттері жүйелендірілді.

2.  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторынан радиофармацевтикалық препараттар дайындау технологиясы бойынша заманауи ғылыми әдебиеттерге шолу жасалып, препараттың сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ететін негізгі технологиялық сатылар сарапталды.

3. GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препараттар алу үшін қолданылатын  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторы өндірісінің технологиялық аспектілеріне сәйкес оқу үдерісіне арналған оқу-әдістемелік нұсқаулықтар және стандартты операциялық рәсімдер кешені әзірленді; оларда персоналдың оқыту тәртібі, өндірістік тәртіп және қауіпсіздік шаралары қамтылды.

Радиофармацевтика саласына кадр даярлау мақсатында теориялық және әдістемелік негіз қалыптастырылып, «Астана медицина университетінің» КеАҚ «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының оқу процесіне оқу-әдістемелік нұсқаулық пен СОР-лар енгізілді; бұл болашақ мамандардың практикалық дағдыларын арттыруға және өндірістік ортада бейімделу қабілетін дамытуға бағытталды.

Жүргізілген SWOT-талдау нәтижелері оқу бағдарламасында генератор өндірісі технологиясына арналған арнайы модуль енгізу қажеттілігін растады. Бұл модуль болашақ радиофармацевт мамандардың кәсіби құзыреттілігін арттыруға, халықаралық стандарттарға сай өндірістік процестерді дұрыс ұйымдастырып басқаруға үйретуге септігін тигізеді.

Осылайша, диссертация аясында әзірленген СОР мен әдістемелік нұсқаулықтар:

- Генератор өндірісінің технологиялық тәртібін регламенттеуге,
- Сапа мен қауіпсіздікті қамтамасыз етуге,
- Студенттерді GMP талаптарына сай өндірістік процестермен таныстыруға мүмкіндік береді.

Бұл жұмыстың нәтижелері радиофармацевтикалық білім беру жүйесіне үлес қосып қана қоймай, Қазақстанда радиофармацевтикалық өндіріс саласының дамуына да теориялық негіз бола алады. Әзірленген оқу материалдары фармацевтикалық жоғары оқу орындарының оқу процесіне енгізуге ұсынылады және болашақ радиофармацевт мамандарды даярлауда тиімді құрал ретінде қызмет етеді.

## НӘТИЖЕЛЕР

1. Диссертациялық зерттеу аясында радиофармацевтикалық өнімдерді өндіруге арналған  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторы өндірісінің технологиялық процестері мен оларды GMP стандарттарына сәйкес ұйымдастыру талаптары теориялық тұрғыда талданды. Әдеби шолу нәтижесінде генератор өндірісінің негізгі сатылары, сапа мен қауіпсіздік талаптары жүйелендірілді.

2. GMP стандартына сәйкес  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіруге қатысатын персоналды оқытуға арналған SOP әзірленді. Бұл құжат персоналдың технологиялық процестерді, радиациялық және санитариялық қауіпсіздік ережелерін меңгеруіне жағдай жасайды және оқу бағдарламасына енгізілді.

3. Материалдарды беру кезінде шлюздерді қолдану тәртібін реттейтін SOP дайындалды. Бұл рәсім таза аймақтарға материал жеткізуде кросс-контаминацияны болдырмауға бағытталған және студенттерге өндірістік гигиена қағидаларын практикада меңгеруге мүмкіндік береді.

4. Өндіріс алаңында персоналдың аймақтық режимді және мінез-құлық ережелерін сақтау тәртібі бойынша SOP-лар әзірленді. Бұл құжаттар өндірістік тәртіп пен гигиеналық мәдениетті қалыптастыруға ықпал етеді.

5. Дезинфекциялық құралдарды қабылдау, тарату және есепке алу тәртібі бойынша SOP жасалды. Онда қоймалық қабылдау, сапа құжаттамасын тексеру, таратылым және тіркеу алгоритмдері қамтылған. Студенттерге қоймалық логистика мен есеп жүйесін үйретуге қолданылады.

6. Өндіріс барысында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу және антисептикалық өңдеу тәртібі бойынша SOP құрылды. Бұл студенттердің санитариялық машықтарын қалыптастыруға арналған нақты алгоритмдер мен визуалды нұсқаулықтармен толықтырылған.

7. « $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясы (GMP талаптары аясында)» тақырыбында оқу-әдістемелік нұсқаулық әзірленді. Құжат өндірістік циклді, сапа менеджменті және GMP талаптарын теориялық және тәжірибелік деңгейде меңгеруге бағытталған және кафедралық оқу үдерісіне енгізілді.

## ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [99mTc] and Other Radionuclides. – Vienna: IAEA, 2020. – 105 б.
2. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Production of 99Mo/99mTc for nuclear medicine by neutron activation of 98Mo // Chemical Reviews. – 2021. – Т. 121. – №1. – Б. 149–179.
3. Qaim S.M. The present and future production of medical radionuclides // Radiochimica Acta. – 2020. – Т. 108. – №10. – 763–776 б.
4. Pillai M.R.A., Dash A., Knapp F.F. 99Mo/99mTc generator production: challenges and opportunities // Nuclear Medicine and Biology. – 2021. – Т. 92–93. – 3–12 б.
5. Guérin B., Tremblay S., Rodrigue S. Cyclotron-based production of technetium-99m // Current Radiopharmaceuticals. – 2021. – Т. 14. – №2. – 114–1236.
6. World Health Organization. International Pharmacopoeia: Technetium (99mTc) radiopharmaceutical preparations. – 11-ші басылым. – Женева: ДДСҰ, 2022. – 98 б.
7. Alharbi T., Alenezi S., Alenezi A. Advances in 99mTc radiopharmaceutical production and clinical applications // Journal of Radiopharmaceutical Sciences. – 2023. – Т. 5. – №1. – 20–32 б.
8. Takács S., Hermanne A., Tárkányi F. Alternative routes for production of 99Mo and 99mTc: Current status and future prospects // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B. – 2022. – Т. 525. – 15–296.
9. Van der Walt T.N., Stander P.R., Van Staden J.F. New developments in the field of 99Mo/99mTc generators // Applied Radiation and Isotopes. – 2021. – Т. 169. – Б. 109581 (8 б.).
10. OECD Nuclear Energy Agency (NEA). The Supply of Medical Radioisotopes: Medical Isotope Supply Review: 2023. – Париж: OECD, 2023–1206.
11. Тюрин Ю.Н., Краснов Н.Н. Производство медицинских радионуклидов на ядерных реакторах и ускорителях. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56. – №5. – 5–136.
12. Колосов В.П., Чернова М.А. Радиофармацевтические препараты: современные тенденции развития. // Фармация. – 2012. – Т. 61. – №3. – 32–386.
13. Краснов Н.Н., Смирнова С.В. Новые технологии получения 99Mo/99mTc генераторов. // Вопросы атомной науки и техники. Серия: Ядерно-физические исследования. – 2013. – Вып. 2. – 57–616.
14. Гусев И.А., Черников В.В. Производство и применение радионуклидов в медицинской диагностике. // Радиохимия. – 2014. – Т. 56. – №1. – 15–20 б.
15. Андреев А.Н., Соколов А.М. Альтернативные методы производства 99Mo для медицинских целей. // Атомная энергия. – 2015. – Т. 119. – №3. – 150–155 б.

16. Захарова Е.Н., Логунов Д.А. Производство короткоживущих радионуклидов на малых циклотронах. // Прикладная радиохимия. – 2016. – Т. 104. – №5. – 419–423б.
17. Соловьев А.С., Куликов В.В. Перспективы развития радиофармацевтической продукции в России. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62. – №4. – 24–30 б.
18. Мартынюк А.В., Щербаков А.Н. Проблемы производства медицинских радионуклидов и пути их решения. // Атомная энергия. – 2018. – Т. 124. – №5. – Б. 295–300 б.
19. Бабенко В.Н., Панков Д.А. Обзор технологий получения  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторов. // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – №1. – 88–92 б.
20. Черников В.В., Петров А.В. Циклотронные радионуклиды: производство и применение в медицине. // Ядерная физика и энергетика. – 2020. – Т. 21. – №2. – 110–115б.
21. Белоусов И.И., Назаров М.А. Обзор перспектив развития радионуклидной диагностики в РФ. // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. – №3. – 45–50 б.
22. Кононов А.В., Филиппов А.А. Радиоизотопные технологии в современной медицине: состояние и перспективы. // Ядерная физика и инжиниринг. – 2021. – Т. 11. – №1. – 62–70 б.
23. Иванов С.А., Киселев В.П. Технологии получения и использования радионуклидов для медицинских целей. // Радиохимия. – 2021. – Т. 63. – №5. – 452–459 б.
24. Григорьев Ю.Г., Золотарев К.И. Новые подходы к производству радиофармацевтических препаратов. // Вопросы современной науки и практики. – 2022. – Т. 62. – №1. – 112–118 б.
25. Морозов А.Н., Васильев А.А. Разработка новых технологий производства  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  без применения высокообогащенного урана. // Прикладная радиохимия. – 2023. – Т. 109. – №2. – 134–140 б.
26. Тюрин Ю.Н., Краснов Н.Н. Производство медицинских радионуклидов. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56. – №5. – 5–13б.
27. Qaim S.M. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs. // Radiochimica Acta. – 2020. – Т. 108. – №10. – 763–776 б.
28. Guérin B., Tremblay S., Rodrigue S. Cyclotron-based production of technetium-99m. // Current Radiopharmaceuticals. – 2021. – Т. 14. – №2. – 114–123 б.
29. Chen L., Li T., Zhang H. Production and development of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator in China. // Journal of Isotopes. – 2021. – Т. 59. – №4. – 278–286 б.
30. Гусев И.А., Черников В.В. Современные методы получения радионуклидов для медицины. // Радиохимия. – 2019. – Т. 61. – №3. – 212–218б.

31. Pillai M.R.A., Dash A., Knapp F.F.  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator production: challenges and opportunities. // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2021. – Т. 92-93. – 3–12 б.
32. Панков Д.А., Бабенко В.Н. Обзор методов производства технеция- $^{99\text{m}}$ . // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2020. – Т. 27. – №2. – 85–92 б.
33. Takács S., Tárkányi F., Hermanne A. New developments in production routes of  $^{99}\text{Mo}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2022. – Т. 183. – 110-122 б.
34. Zhang Y., Wei L., Zhou X. Progress on accelerator-based production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in China. // *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2020. – Т. 40. – №3. – 205–210 б.
35. Van der Walt T.N., Stander P.R. Developments in the field of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generators. // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2021. – Т. 169. – 109-121 б.
36. Куликов В.В., Соловьев А.С. Радиофармацевтическая промышленность в России: состояние и перспективы. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2021. – Т. 66. – №2. – 5–12 б.
37. Ferreira K., Takaki A. Production of cyclotron-based  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . // *Molecules*. – 2021. – Т. 26. – №9. – 2751–2764 б.
38. Li W., Zhao X. Alternative production routes for medical isotopes. // *Journal of Nuclear Science and Technology*. – 2022. – Т. 59. – №6. – 771–780 б.
39. Мартынюк А.В., Щербakov А.Н. Проблемы и перспективы получения  $^{99}\text{Mo}$ . // *Атомная энергия*. – 2020. – Т. 126. – №2. – 150–157 б.
40. Pillai M.R.A., Dash A. Cyclotron production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : Opportunities and limitations. // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2021. – Т. 51. – №4. – 368–375 б.
41. Воробьев А.В., Петров А.В. Радионуклидная диагностика: развитие в России. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2021. – Т. 20. – №1. – 40–47б.
42. Yu M., Lin R., Chen Z. Status of  $^{99}\text{Mo}$  production via neutron activation in China. // *Chinese Journal of Isotopes*. – 2020. – Т. 36. – №1. – 44–49 б.
43. International Atomic Energy Agency (IAEA). Production and supply of  $^{99}\text{Mo}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . – URL: <https://www.iaea.org/topics/production-and-supply-of-mo99-and-tc99m> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.12.2024 ж.).
44. OECD Nuclear Energy Agency (NEA). The Supply of Medical Radioisotopes: An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain. – URL: [https://www.oecd-nea.org/jcms/pl\\_15088](https://www.oecd-nea.org/jcms/pl_15088) [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.12.2024 ж.).
45. U.S. Department of Energy (DOE).  $\text{Mo-99}$  Production and Alternatives. – URL: <https://www.energy.gov/nnsa/mo-99-production-and-alternatives> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.12.2024 ж.).
46. ANSTO (Australian Nuclear Science and Technology Organisation).  $^{99}\text{Mo}$  Production. – URL: <https://www.ansto.gov.au/products/mo-99> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.12.2024 ж.)

47. National Nuclear Security Administration (NNSA). Domestic Production of Mo-99. – URL: <https://www.nnsa.energy.gov/mediaroom/factsheets/mo99> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.12.2024 ж.).

48. NorthStar Medical Radioisotopes. Mo-99 and Tc-99m Production. – URL: <https://www.northstarmm.com/solutions/mo-99-tc-99m> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 15.12.2024 ж.).

49. World Nuclear Association. Medical Isotopes: Molybdenum-99 and Technetium-99m. – URL: <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes/medical-isotopes.aspx> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 15.12.2024 ж.).

50. Babcock & Wilcox Company (B&W). Medical Isotope Production System (MIPS) Overview. – URL: <https://www.babcock.com/home/solutions/nuclear-operations-and-products/medical-isotope-production-system> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 15.12.2024 ж.).

51. Kim J., Lee D.S. Current status of  $^{99m}\text{Tc}$  production without nuclear reactors. // Korean Journal of Radiology. – 2021. – Т. 22. – №5. – 653–663 б.

52. Захарова Е.Н., Логунов Д.А. Производство радионуклидов на маломощных реакторах. // Прикладная радиохимия. – 2021. – Т. 107. – №4. – 432–438 б.

53. Knapp F.F. Accelerator production of  $^{99}\text{Mo}$ : challenges for large-scale routine use. // Current Radiopharmaceuticals. – 2020. – Т. 13. – №3. – 79–185 б.

54. Чирков А.В., Иванов С.А. Альтернативные источники технеция- $^{99m}\text{Tc}$ . // Ядерная физика и энергетика. – 2020. – Т. 21. – №3. – 180–185 б.

55. Zhao J., Wang L. Photonuclear production of  $^{99}\text{Mo}$ . // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B. – 2021. – Т. 480. – 34–39 б.

56. Исаев А.Н., Черников В.В. Циклотроны в производстве медицинских радионуклидов. // Вестник новых технологий. – 2022. – Т. 29. – №1. – 22–28 б.

57. Guérin V. Advances in medical cyclotron applications. // Applied Radiation and Isotopes. – 2022. – Т. 183. – 109–115 б.

58. Сидоров В.П., Аксенов В.В. Современное состояние производства радионуклидов в России. // Физика и техника полупроводников. – 2021. – Т. 55. – №6. – 758–765 б.

59. Park H.S., Lee H.J. Development of accelerator-based production of  $^{99}\text{Mo}$ . // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2021. – Т. 55. – №2. – 94–101 б.

60. Петухов В.Н., Беляев В.И. Разработка новых технологий радионуклидного синтеза. // Радиохимия. – 2020. – Т. 62. – №5. – 478–485 б.

61. Liu S., Chen Y., Zhang T. Cyclotron production of  $^{99m}\text{Tc}$ : perspectives from China. // Nuclear Medicine Communications. – 2020. – Т. 41. – №8. – 738–744 б.

62. Алексеев С.Б., Корнеев А.П. Производство медицинских радионуклидов на ускорителях. // Вопросы атомной науки и техники. – 2021. – Вып. 1. – 48–52 б.

63. Zhao W., Zhang S. Comparative study of  $^{99}\text{Mo}$  production by  $(n,\gamma)$  and  $(p,2n)$  methods. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2021. – Т. 330. – №3. – 901–907 б.

64. Дьячков А.В., Иванов А.А. Производство радиофармацевтических препаратов в России. // Фармация. – 2022. – Т. 71. – №2. – 15–22 б.
65. Sun H., Gao L., Zhang P. Review of photonuclear production of  $^{99}\text{Mo}$ . // Applied Radiation and Isotopes. – 2022. – Т. 184. – 112–120 б.
66. Чесноков Н.Н., Рыбин С.В. Развитие технологий производства изотопов для медицины. // Прикладная радиохимия. – 2022. – Т. 108. – №6. – 555–561 б.
67. Юдина Т.В., Панков Д.А. Проблемы и перспективы отечественного производства радионуклидов. // Вопросы современной науки и практики. – 2021. – Т. 61. – №2. – 87–92 б.
68. Moore M. Supply of Medical Isotopes: Global Status 2023. // OECD NEA Report. – Париж: OECD, 2023. – 118 б.
69. International Atomic Energy Agency (IAEA). Advances in Accelerator-Based Production of Technetium-99m. – URL: <https://www.iaea.org/publications/14739/accelerator-based-production-of-technetium-99m> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 04.01.2025 ж.).
70. Argonne National Laboratory. Alternative Mo-99 Production Technologies. – URL: <https://www.anl.gov/article/alternative-mo99-production-technologies> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 04.01.2025 ж.).
71. Center for Nuclear Science and Technology Research, China. Cyclotron-based Production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . – URL: <http://english.ciae.ac.cn/research/radionuclide/> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 04.01.2025 ж.).
72. Rosatom State Atomic Energy Corporation. Production of Medical Isotopes. – URL: <https://rosatom.ru/production/medicine/medical-isotopes/> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 04.01.2025 ж.).
73. MURR (University of Missouri Research Reactor). Mo-99 and Radiopharmaceuticals. – URL: <https://www.murr.missouri.edu/mo-99> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.02.2025 ж.).
74. Radiopharmaceuticals and Medical Isotopes at CERN. – URL: <https://home.cern/science/engineering/medical-isotopes> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.02.2025 ж.).
75. National Research Universal (NRU) Reactor – History and Role in Mo-99 Production. – URL: <https://nuclearcanada.ca/nru-reactor-medical-isotopes> [Электронды ресурс] (қаралған күні: 10.02.2025 ж.).
76. Wu Z., Chen S. Current progress on alternative  $^{99}\text{Mo}$  production technologies. // Frontiers in Nuclear Medicine. – 2021. – Т. 3. – 5–14 б.
77. Савельев А.В., Васильев А.А. Перспективы ускорительных технологий в медицине. // Ядерная физика и энергетика. – 2022. – Т. 22. – №4. – 332–339 б.
78. Zhang Y., Wei L. Recent progress of medical radionuclides in China. // International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. – 2020. – Т. 47. – №2. – 110–115 б.
79. Морозов А.Н., Белоусов И.И. Разработка новых методов производства  $^{99}\text{Mo}$ . // Радиохимия. – 2021. – Т. 63. – №4. – 378–385 б.

80. Gao Y., Liu Z. Accelerator-based production of  $^{99m}\text{Tc}$ : prospects in China. // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. – 2022. – Т. 50. – №1. – 12–19 б.
81. Ковальчук В.Г., Федоров В.А. Производство  $^{99m}\text{Tc}$  и его соединений. // *Фармация*. – 2022. – Т. 71. – №4. – 45–51 б.
82. Li X., Wu M. Status and future of accelerator-based  $^{99m}\text{Tc}$  production. // *Chinese Journal of Radiological Medicine*. – 2021. – Т. 40. – №5. – 412–418 б.
83. Лебедев А.Г., Кондратьев А.В. Состояние и перспективы производства радионуклидов в РФ. // *Ядерная физика*. – 2021. – Т. 84. – №7. – 915–921 б.
84. Guo Z., Feng Q. Development of low enriched uranium targets for  $^{99}\text{Mo}$  production. // *Nuclear Engineering and Technology*. – 2020. – Т. 52. – №11. – 2556–2563 б.
85. Wang S., Tang G. Photonuclear production of  $\text{Mo-99}$  using electron accelerators: a review. // *Nuclear Instruments and Methods A*. – 2022. – Т. 1027. – 166267 б.
86. Соловьев А.С., Куликов В.В. Экстракционные методы в производстве радиофармацевтических препаратов. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2015. – Т. 60. – №2. – 25–31 б.
87. Печенев А.В., Зайцев А.С. Выделение технеция- $^{99m}$  экстракцией из облученного молибдена. // *Прикладная радиохимия*. – 2016. – Т. 104. – №3. – 250–255 б.
88. Смирнова С.В., Андреев А.Н. Экстракционные технологии получения радионуклидов: современное состояние. // *Атомная энергия*. – 2017. – Т. 123. – №2. – 102–108 б.
89. Логунов Д.А., Захарова Е.Н. Использование экстрагентов в системах выделения технеция- $^{99m}$ . // *Радиохимия*. – 2018. – Т. 60. – №5. – 490–495 б.
90. Сидоров В.П., Назаров М.А. Технологии экстракции радионуклидов в медицинских целях. // *Вопросы атомной науки и техники*. – 2019. – Вып. 4. – 98–103 б.
91. Иванов С.А., Киселев В.П. Новые экстракционные схемы получения  $^{99m}\text{Tc}$ . // *Ядерная физика и энергетика*. – 2020. – Т. 21. – №3. – 195–201 б.
92. Савельев А.В., Панков Д.А. Химические основы экстракционного получения радионуклидов. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2020. – Т. 19. – №2. – 33–39 б.
93. Кононов А.В., Николаев С.А. Исследование эффективности экстракции технеция- $^{99m}$  из растворов молибдена. // *Радиохимия*. – 2021. – Т. 63. – №1. – 50–56 б.
94. Федоров В.А., Лебедев А.Г. Экстракционные методы очистки радионуклидов для медицины. // *Фармация*. – 2021. – Т. 70. – №4. – 22–29 б.
95. Петров А.В., Морозов А.Н. Оптимизация экстракционных процессов выделения технеция- $^{99m}$ . // *Прикладная радиохимия*. – 2022. – Т. 108. – №2. – 178–184 б.
96. Григорьев Ю.Г., Беляев И.П. Сравнительный анализ экстракционных систем для генераторов технеция- $^{99m}$ . // *Радиохимия*. – 2022. – Т. 64. – №3. – 265–270 б.

97. Черников В.В., Панков Д.А. Этилметилкетон как экстрагент для получения технеция-99m. // Вопросы современной науки и практики. – 2022. – Т. 63. – №1. – 88–95 б.
98. Кондратьев А.В., Рыбин С.В. Технологические аспекты экстракции радионуклидов. // Прикладная радиохимия. – 2023. – Т. 109. – №1. – 123–129 б.
99. Юдина Т.В., Васильев А.А. Радионуклидные генераторы: экстракционные методы получения технеция-99m. // Атомная энергия. – 2023. – Т. 126. – №4. – 240–246 б.
100. Чесноков Н.Н., Савин А.П. Новые подходы к экстракции  $^{99m}\text{Tc}$  для медицинских целей. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68. – №2. – 15–21 б.
101. World Health Organization (WHO). Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Annex 2, WHO Technical Report Series, No. 986. – Женева, 2014. – 20–62 б.
102. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. – Silver Spring, USA, 2018. – 5–44 б. – URL:<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations> / [Электронды ресурс] (қаралған күні: 16.02.2025 ж.).
103. European Medicines Agency (EMA). EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4. – Amsterdam, 2017. – 8–67 б.
104. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA). Code of Practice for the Manufacture of Radiopharmaceuticals. – Melbourne, 2015. – 12–49 б.
105. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA, Japan). GMP regulations and guidelines for pharmaceuticals. – Tokyo, 2016. – 15–52 б.
106. State Food and Drug Administration (SFDA, China). Good Manufacturing Practice for Radiopharmaceuticals (2020 Revision). – Beijing, 2020. – 22–81 б.
107. International Atomic Energy Agency (IAEA). Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1856. – Vienna, 2018. – 11–63 б.
108. Health Canada. Good Manufacturing Practices Guidelines for Radiopharmaceuticals. GUI-0001, Annex 4. – Ottawa, 2019. – 7–39 б.
109. Indian Pharmacopoeia Commission. Radiopharmaceuticals: Guidelines for Production and Control. – Ghaziabad, 2021. – 5–42 б.
110. Сатыбалдиева Ж.А., Омарова З.Б. Фармацевтикалық өндірістегі GMP талаптары және олардың Қазақстанда енгізілу ерекшеліктері. // Қазақ фармацевтикалық журналы. – 2021. – №2. – 15–22 б.
111. Нургалиева А.К., Абилова Г.Ж. Қазақстандағы фармацевтикалық өнімдерді GMP стандарты бойынша өндірудің өзекті мәселелері. // Медицина және фармация журналы. – 2020. – №3. – 45–50 б.

112. Бекежанова Ж.М., Ибрагимова А.С. Оқу процесінде GMP қағидаларын енгізудің маңыздылығы. // Қазақстан медицина ғылымдарының журналы. – 2022. – №1. – 78–83 б.

113. Кудайбергенова Ш.К., Асылбекова А.Б. Радиофармацевтикалық өнімдерді GMP стандарттарына сәйкес өндіру: Қазақстан тәжірибесі. // Отандық фармация. – 2023. – №4. – 34–40 б.

114. Сулейменова Л.М., Темиргалиева Ж.Ж. Жоғары оқу орындарында GMP талаптарын оқу үдерісіне енгізу стратегиясы. // Қазақстанның білім беру мәселелері журналы. – 2021. – №6. – 112–118 б.

115. United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (Orange Guide). – London, 2022. – 10–75 б.

116. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Germany). GMP Guidelines for the Production of Radiopharmaceuticals. – Bonn, 2020. – 16–58б.

## Гылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу АКТІСІ

**Ұсынылатын ұсыныс атауы:** « $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясы (GMP стандартының талаптары аясында)» тақырыбындағы оқу-әдістемелік нұсқаулық.

**Авторлары:** Қайыржанова А.Ә., Әмренова А.О.

**Енгізу нысаны:** студенттерге арналған оқу-әдістемелік нұсқаулық ретінде.

**Енгізудің тиімділігі:** Осы оқу-әдістемелік нұсқаулықтың оқу процесіне енгізілуі студенттердің радиофармацевтикалық өндірісте қолданылатын молибден-99/технеций-99m генераторларының технологиясы, сондай-ақ GMP стандарты бойынша білімдерін тереңдетуге мүмкіндік береді. Нұсқаулықта генератор өндірісінің кезеңдері, сапаны бақылау әдістері, радиоактивті қалдықтарды басқару және халықаралық нормативтік құжаттарға сәйкестік мәселелері нақты әрі қолжетімді түрде қарастырылған. Материалдар студенттердің тәжірибелік ойлау қабілетін дамытуға, өндірістік жағдайда кездесетін технологиялық және нормативтік мәселелерді шешуге дағдыландырады. Осылайша, оқу үдерісінде радиофармацевтикалық пәндерді оқыту сапасы артып, дәрілік заттарды өндіруде қауіпсіздік пен сапаға қойылатын талаптарды студенттердің нақты түсінуіне ықпал етеді.

**Енгізуші мекеменің ұсыныстары мен ескертпелері:** «Астана медицина университеті» КеАҚ Фармация факультетінің студенттеріне арналған « $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторын өндіру технологиясы (GMP стандартының талаптары аясында)» тақырыбындағы оқу-әдістемелік нұсқаулықты «Радиофармация» пәні бойынша студенттерге арналған оқу-әдістемелік нұсқаулық ретінде оқу процесіне енгізу ұсынылады.

**Енгізуге жауапты тұлға және орындаушы:** Қайыржанова А.Ә.

**Енгізу мерзімі:** 20.05.2025 ж.

«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі  
«Астана медицина университеті» КеАҚ  
фарм.ғ.д, профессор



Шукирбекова А.Б.



## Гылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу АКТІСІ

**Ұсыныстың атауы:** «Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі», «Технеций-99м генераторын өндіру алаңында аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылатын материалдарды беру шлюздерін пайдалану», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында дезинфекциялық құралдарды қабылдау, беру және пайдалану есебін жүргізу» тақырыптарындағы стандартты операциялық рәсімдер.

**Авторлары:** Қайыржанова А.Ә., Әмренова А.О.

**Енгізу нысаны:** студенттерге арналған стандартты операциялық рәсім ретінде

**Енгізудің тиімділігі:** SOP құжаттарының оқу процесіне енгізілуі студенттердің радиофармацевтикалық өндірісте қолданылатын  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторларының технологиясын, өндірістік қауіпсіздік талаптарын, санитариялық-гигиеналық ережелерді және GMP стандартын терең әрі жүйелі түрде меңгеруіне мүмкіндік береді. Бұл рәсімдер нақты өндірістік әрекеттерді кезең-кезеңімен сипаттай отырып, студенттерге теориялық біліммен қатар тәжірибелік практиканы да игеруге жағдай жасайды. Материалдар студенттердің аналитикалық ойлауын, шешім қабылдау қабілетін, сондай-ақ өндірістік ортада кездесетін нақты технологиялық және регламенттік міндеттерді шешу дағдыларын дамытады.

**Енгізуші мекеменің ұсыныстары мен ескертпелері:** «Астана медицина университеті» КеАҚ Фармация факультетінің студенттеріне арналған «Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі», «Технеций-99м генераторын өндіру алаңында аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылатын материалдарды беру шлюздерін пайдалану», «Технеций-99м генераторын өндіру барысында дезинфекциялық құралдарды қабылдау, беру және пайдалану есебін жүргізу» тақырыптарындағы стандартты операциялық рәсімдерді «Радиофармация» пәні бойынша студенттерге арналған стандартты операциялық рәсім ретінде оқу процесіне енгізу.

**Енгізуге жауапты тұлға және орындаушы:** Қайыржанова А.Ә.

**Енгізу мерзімі:** 20.05.2025 ж.

«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі  
«Астана медицина университеті» КеАҚ  
фарм.ғ.д, профессор



Шукирбекова А.Б.





ӘОЖ: 615.012/.014:615.849.2:615.072

**Қайыржанова А.Ә., Әмренова А.О.**

**<sup>99</sup>Mo/<sup>99</sup>mTc генераторын өндіру технологиясы (GMP талаптары аясында) оқу-әдістемелік нұсқаулығы).**- Астана: Астана Медицина Университеті, 2025. – 50 бет.

**Авторлар:**

Қайыржанова А.Ә. - «Астана Медицина Университеті» КеАҚ 7М10104 – «Фармация» бағыты бойынша (ғылыми-педагогикалық) 2 курс магистранты ([akjurek2001@mail.ru](mailto:akjurek2001@mail.ru))

Әмренова А.О. - «Астана Медицина Университеті» КеАҚ «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының оқытушысы ([aigan\\_777\\_88@mail.ru](mailto:aigan_777_88@mail.ru))

Осы оқу-әдістемелік нұсқаулықта GMP стандарты негізінде <sup>99</sup>Mo/<sup>99</sup>mTc генераторларын өндіру технологиясының негізгі кезеңдері, сондай-ақ қолданылатын материалдар мен компоненттерді қабылдау, сақтау және өндірістен босату тәртіптеріне қатысты ұсыныстар мен практикалық ұсынымдар берілген.

Әдістемелік оқу нұсқаулығы Фармация мектебі немесе фармацевтикалық факультеті студенттеріне, «Фармация» мамандығы бойынша оқитын магистранттарға арналған, сонымен қатар фармация саласы мамандарының білімдерін жетілдіру курстарының тыңдаушылары мен практикалық фармацевтикалық қызметкерлердің қолдануларына пайдалы болады.

«Астана Медицина Университеті» КеАҚ «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының отырысында мақұлданды және бекітілді.

Хаттама № 12 «05» мамыр 2025 ж.


© Қайыржанова А.Ә., Әмренова А.О. 2025ж.

## МАЗМҰНЫ

### НОРМАТИВТІК БЕЛГІЛЕР АНЫҚТАМАЛАР БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР КІРІСПЕ

1. Ядролық медицинада қолданылатын реакторлық радионуклидтердің жалпы сипаттамасы.
2.  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторлық жұбының сипаттамасы мен қасиеттері.
3. Молибден-99 өндіру әдістері: гетерогенді және гомогенді технологиялар.
4. Технеций-99м генераторларының құрылымдық түрлері және олардың жұмыс ерекшеліктері.
5. Молибденді адсорбциялау үшін сорбентті алдын ала дайындау.
6. Генераторды құрастыру кезеңдері.
7. Бастапқы компоненттер мен ерітінділерді дайындау әдістемесі
8. Молибден-98 оксидінен тұратын мишеньді ядролық реакторда сәулелендіруге дайындау
9. Генераторды молибденмен «зарядтауға» арналған натрий полимолибдаты ерітіндісін дайындау әдістемесі
10. Генераторды натрий полимолибдаты ерітіндісімен «зарядтау» кезеңі
11. Радиометриялық өлшеулер жүргізу әдістемесі. молибден-99 және технеций-99м
12. Радионуклидтерінің түпнұсқалылығын және көлемдік белсенділігін анықтау
13. «Натрий пертехнетат, технеций-99м генератордан алынған» препаратының радиохимиялық тазалығын анықтау
14. Технеций-99м препаратының белсенділігін өлшеу әдістемесі
15. Генератордан технеций-99м алу және элюатпен жұмыс істеудің негізгі принциптері
16. Технеций-99м генераторының жалпы схемасын құрастыру және негізгі түйіндерін таңдау
17. Технеций-99м генераторына арналған қорғаныш контейнерінің құрылымдық ерекшеліктері
18. Технеций-99м генераторын өндіру кезіндегі радиоактивті қалдықтардың сипаттамасы
19. Технеций-99м генераторынан алынған элюат негізінде лиофилизат алу процесі


### ҚОРЫТЫНДЫ ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

	«Астана Медицина Университеті»	
	«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы	

### СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

**Технеций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылатын материалдарды беру шлюздерін пайдалану**


Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
<p>Жетекші</p> <p></p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.04.2025 ж.</p>	<p>Директордың орынбасары</p> <p></p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.04.2025 ж.</p>	<p>Директор</p> <p>_____</p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.04.2025 ж.</p>

	«Астана Медицина Университеті»	
	«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы	

### СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

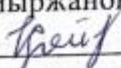

**Технеций-99м генераторын өндіру алаңында аймақтық режимді және мінез-құлық қағидаларын сақтау тәртібі**


Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші  қолы	Директордың орынбасары  қолы	Директор қолы
22.01.2025 ж.	22.01.2025 ж.	22.01.2025 ж.

	«Астана Медицина Университеті»	
	«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы	

### СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

#### Технеций-99м генераторын өндіріс алаңындағы персоналды оқыту


Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
<p>Қайыржанова А.Ә</p> <p></p> <p>ҚОЛЫ</p>	<p>Жетекші</p> <p></p> <p>ҚОЛЫ</p>	<p>Кафедра менгерушісі</p> <p>_____</p> <p>ҚОЛЫ</p>
22.04.2025 ж.	22.04.2025 ж.	22.04.2025 ж.

	«Астана Медицина Университеті»	
	«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы	

### СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ



**Технеций-99м генераторын өндіру барысында дезинфекциялық құралдарды қабылдау, беру және пайдалану есебін жүргізу**

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
<p>Жетекші</p> <p></p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.05.2025 ж.</p>	<p>Директордың орынбасары</p> <p></p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.05.2025 ж.</p>	<p>Директор</p> <p>_____</p> <p>КОЛЫ</p> <p>22.05.2025 ж.</p>

	«Астана Медицина Университеті»	
	«Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы	

### СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

**Техниций-99м генераторын өндіру барысында өндіріс алаңында қолданылған материалдармен ластанғаннан кейінгі қол жуу ережесі**

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Қайыржанова А.Ә  қолы	Жетекші  қолы	Кафедра меңгерушісі  қолы
22.04.2025 ж.	22.04.2025 ж.	22.04.2025 ж.