

« Астана медицина университеті» КеАҚ

ӘӨЖ: 615.07:614.35:615.849

ХПЖ: А61К51/04, А6К51/08, А61К101/00

Камалова Балжан Еркинқызы

**GMP СТАНДАРТЫ БОЙЫНША «18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА»
РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫН ӨНДІРУ
ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ АСПЕКТИЛЕРІ**

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.....	5
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	7
КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ.....	8
КІРІСПЕ.....	9
1. 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТЫНЫҢ ӨНДІРІСІ ЖӘНЕ САПА БАҚЫЛАУЫ БОЙЫНША ҒЫЛЫМИ ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ (Әдеби шолу).....	13
1.1 Ядорлық медицина	13
1.2 Радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің теориялық негіздері.....	17
1.3 18F-фтордезоксиглюкоза және оның өндірісі.....	24
1.3.1 18F-ФДГ өндірісі.....	27
1.3.2 Радиохимиялық тазалық.....	33
1.3.3 Радиофармацевтикалық препараттардың (РФП) утилизациясы	34
1.4 Дайын өнім –«18F-ФДГ, инъекцияға арналған ерітінді» сапасын бақылау.....	35
1.5 18F-Фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық процесіні зерттеу және оның GMP стандарттарына сәйкестігін талдау.....	39
1.5.1 Радионуклидті өндіру.....	43
1.6 Позитронды эмиссиялық томография (ПЭТ).....	45
1.6.1 ПЭТ принципі.....	46
2 ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ.....	49
3 СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМДЕР МЕН ОҚУӘДІСТЕМЕЛІК НҰСҚАУЛЫҚТАРДЫ ӘЗІРЛЕУ.....	57
3.1 18F – ФДГ препараты негізінде GMP стандарты негізінде СОР әзірлеу.....	57
3.2 18F – GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат ¹⁸ F-фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық аспектілері бойынша оқу бағдарламасына әдістемелік нұсқаулық әзірлеу.....	64
ҚОРЫТЫНДЫ.....	67
ТҰЖЫРЫМДАР.....	69
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	71
ҚОСЫМШАЛАР.....	78

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертациялық жұмыста келесі стандарттарға сілтемелер пайдаланылды:

1. ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 30 қазандағы № ҚР ДСМ-175/2020 бұйрығы. “Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың өндірісін ұйымдастыру және өндірістік тәжірибе қағидаларын бекіту туралы”.

2. ҚР Фармакопеясы. Республикалық мемлекеттік стандарт: «Радиофармацевтикалық дәрілік заттар» бөлімі (қолданыстағы басылым).

3. Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2016 жылғы 29 желтоқсандағы № 908 қаулысы. “Иондаушы сәуле көздерімен жұмыс істеу қауіпсіздігі талаптарын бекіту туралы”.

4. Good Manufacturing Practice (GMP) for Radiopharmaceuticals. IAEA, Vienna, 2018. International Atomic Energy Agency Technical Report Series No. 1285.

5. Европалық Фармакопея (European Pharmacopoeia), 10-шы басылым. “Radiopharmaceutical Preparations” бөлімі.

6. USP (United States Pharmacopoeia), USP 45–NF 40, 2023. <821> Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography бөлімшесі.

7. FDA (Food and Drug Administration, USA), 2009. “Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs”. Final Rule.

8. СанПиН 2.6.1.3288-15. “Радиациялық қауіпсіздік талаптары”, Ресей Федерациясы, 2015 жыл.

9. Қазақстан Республикасының “Радиациялық қауіпсіздік және радиациялық қорғау туралы” Заңы, 1997 жылғы 23 сәуірдегі № 219-І.

10. ҚР Экологиялық кодексі (жаңа редакция) – 2 қаңтар 2021 жыл. Иондаушы сәулелену көздерін пайдалану бөлімдері.

11. ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 15 маусымдағы № ҚР ДСМ-50 бұйрығы. “Радиофармацевтикалық препараттардың айналымы және өндірісі кезінде радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету қағидалары”.

12. ISO 9001:2015. “Quality Management Systems — Requirements” (Сапа менеджменті жүйелері — талаптар).

13. ICH Q7. “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients”, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

14. Қазақстан Республикасының «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Кодексі, 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI.

15. ҚР Мемлекеттік техникалық реттеу жүйесіндегі стандарттар: СТ РК ISO 13485-2016. “Медициналық бұйымдарға арналған сапа менеджменті жүйелері”.

16. EURATOM 2013/59/EURATOM. “Основные нормы радиационной защиты в Европейском Союзе” (Еуропалық Одақтың радиациялық қорғау бойынша негізгі нормалары).

17. World Health Organization (WHO). 2019. “Annex 3. Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products”, WHO Technical Report Series No. 1025.

18. ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 21 тамыздағы № ҚР ДСМ-100/2020 бұйрығы. “Дәрілік заттардың тіркелуін және сараптамасын жүргізу қағидалары”.

АНЫҚТАМАЛАР

Осы диссертациялық жұмыста келесі терминдер тиісті анықтамаларымен бірге қолданылады:

Радиофармацевтикалық препараттар (РФП) – құрамында радионуклидтері бар, диагностикалық немесе терапевтік мақсатта қолданылатын дәрілік заттар. Бұл препараттар радионуклидтердің қасиеттеріне негізделіп, ағзадағы биохимиялық немесе физиологиялық процестерді бейнелеуге мүмкіндік береді.

18F-Фтордезоксиглюкоза (18F – ФДГ) – глюкозаның радиобелсенді аналогы болып табылатын позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) үшін қолданылатын радиофармацевтикалық препарат. Ол ағзада глюкоза метаболизмі белсенді болатын аймақтарда жинақталады.

GMP (Good Manufacturing Practice) – дәрілік заттардың сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін қамтамасыз етуге бағытталған халықаралық өндірістік стандарттар жүйесі. GMP талаптары өндірістің барлық кезеңдерінде орындалуы тиіс.

Позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) – радиофармацевтикалық препараттарды пайдалана отырып, ағзадағы метаболикалық және физиологиялық процестерді бейнелеуге мүмкіндік беретін ядролық медицина әдісі.

Сапа бақылау (Quality Control) – өндірілген радиофармацевтикалық препараттардың сапасын бағалау және олардың белгіленген стандарттарға сәйкестігін анықтау үшін жүргізілетін сынақтар мен талдаулар жиынтығы.

Синтез модулі (Synthesis Module) – радионуклидтер мен прекурсорларды пайдалана отырып, автоматты түрде радиофармацевтикалық препараттарды алу үшін қолданылатын жабдық.

Радиохимиялық тазалық (Radiochemical Purity) – дайын радиофармацевтикалық өнімдегі мақсатты радионуклидтің пайыздық мөлшері, басқа радионуклидтер мен химиялық қоспалармен салыстырғанда.

Стерильділік – дәрілік заттың құрамында тірі микроорганизмдердің болмауы. Радиофармацевтикалық өнімдер үшін бұл маңызды талаптардың бірі болып табылады.

Жарамдылық мерзімі (Shelf-life) – радиофармацевтикалық препараттың қолдануға жарамды болатын уақыт аралығы, оның физика-химиялық және микробиологиялық қасиеттері сақталуы тиіс.

Изотопты генератор (Isotope Generator) – қысқа жартылай ыдырау мерзімі бар радионуклидтерді үздіксіз өндіру үшін қолданылатын құрылғы, мысалы, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторы.

Радиофармацевтикалық өндіріс – радионуклидтер негізінде диагностикалық немесе емдік мақсаттағы препараттарды өндіруге арналған технологиялық және ұйымдастырушылық іс-шаралар жиынтығы.

^{18}F -Фторид ионы – ^{18}F – ФДГ синтезінде қолданылатын радионуклид түрі, ол циклотронда судағы оттегі-18 (H_2^{18}O) арқылы өндіріледі.

NEPTIS DB синтез модулі – автоматтандырылған жабдық, ¹⁸F – ФДГ өндірісі кезінде радиохимиялық синтезді GMP талаптарына сай орындайды.

Автоматтандырылған синтез – радиохимиялық реакциялардың адам қатысуынсыз, жабық жүйеде өтуін қамтамасыз ететін өндірістік процесс, бұл оператордың радиациялық жүктемесін төмендетеді.

Соңғы өнімнің радиохимиялық тазалығы – дайын ¹⁸F – ФДГ препаратындағы негізгі радиобелсенді заттың (¹⁸F – ФДГ) басқа қоспалармен салыстырғандағы пайыздық мөлшері.

Радиохимиялық синтез – радионуклидтер мен химиялық реагенттердің әрекеттесу арқылы радиофармацевтикалық препаратты алу процесі.

GMP талаптарына сай өндіріс – радиофармацевтикалық өнімдердің қауіпсіздігін, сапасын және тиімділігін қамтамасыз ететін халықаралық өндірістік тәжірибе стандарттарына негізделген процесс.

Сыртқы бақылау (external control) – өндірілген радиофармацевтикалық өнімдерге тәуелсіз зертхана тарапынан жүргізілетін сапа бағалау шаралары.

Ішкі бақылау (in-house control) – кәсіпорын ішінде жүргізілетін сапа бақылау шаралары, ол дайын өнімнің спецификацияларға сәйкестігін анықтауға бағытталған.

Технологиялық регламент – ¹⁸F – ФДГ өндіріс процесінің әрбір кезеңін сипаттайтын ресми өндірістік құжат, GMP талаптарымен сәйкестендірілген.

Радионуклидті генерациялау – радионуклидтерді арнайы жабдықтар арқылы (мысалы, циклотрон) өндіру процесі, бұл өндірістің бастапқы кезеңі болып табылады.

Өндірістік протокол – нақты өндіріс процесін, қолданылған реагенттерді, уақыт пен температура режимдерін және алынған нәтижелерді сипаттайтын құжат.

Сапа бақылау картасы – ¹⁸F – ФДГ өндірісі барысында алынған көрсеткіштерді тіркеу және мониторинг жүргізу құралы.

Фармацевтикалық жарамдылық (pharmaceutical suitability) – ¹⁸F – ФДГ препаратының инъекция түрінде қолдануға жарамдылығын бағалайтын сипаттама (изотония, рН, стерильдік және пирогенсіздік).

Өндірістік ортаға қойылатын талаптар – GMP стандартына сәйкес, радиофармацевтикалық өнім өндірілетін бөлмелердің ауа тазалығы (класстар), температура, ылғалдылық және қысым айырмашылығы бойынша сақталуы тиіс жағдайлары.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

18F – ФДГ	—	18F-Фтордезоксиглюкоза		
РФП	—	Радиофармацевтикалық препарат		
ПЭТ	—	Позитронды-эмиссиялық томография		
GMP	—	Good Manufacturing Practice (Жақсы өндірістік практика)		
QA	—	Quality Assurance (Сапа кепілдігі)		
QC	—	Quality Control (Сапа бақылауы)		
SOP	—	Стандартты операциялық рәсім		
ААС	—	Атомдық-абсорбциялық спектроскопия		
ЖӨСХ	—	Жоғары өнімділік сұйық хроматографиясы		
ЖҚХ	—	Жұқа қабатты хроматография		
СРМ	—	Сұйықтық радиометриясы		
LAL-тест	—	Лимулус амебоцитті лизат тесті (пирогенділікті анықтау әдісі)		
USP	—	United States Pharmacopeia (АҚШ Фармакопеясы)		
BP	—	British Pharmacopoeia (Британ Фармакопеясы)		
EP	—	European Pharmacopoeia (Еуропалық Фармакопея)		
TLC	—	Thin Layer Chromatography (Жұқа қабатты хроматография)		
АТФ	—	Аденозинтрифосфат		
HPLC	—	High Performance Liquid Chromatography (Жоғары өнімділік сұйық хроматография)		
SPE	—	Solid Phase Extraction (Қатты фазалық экстракция)		
СанПиН	—	Санитарлық ережелер мен нормалар		
GLP	—	Good Laboratory Practice (Жақсы зертханалық практика)		
GDP	—	Good Distribution Practice (Жақсы тарату практикасы)		
GMP	—	Good Manufacturing Practice		
pH	—	Сутек көрсеткіші	(қышқылдық-сілтілік	орта деңгейі)

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ

Кесте 1	Қазақстанда қолданылатын радиофармацевтикалық препараттар.....	21
Кесте 2	Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісі АҚШ, Германия және Жапония елдерімен салыстыру.....	25
Сурет 1	18F-ФДГ препаратының визуалды бейнесі.....	26
Сызба	18F-ФДГ өндірісінің технологиялық схемасы.....	27
Сурет 2	Электрофильді реакция арқылы 18F-ФДГ алу схемасы.....	28
Сурет 3	Трифлатманнозы.....	29
Сурет 4	18F-ФДГ синтезінің схемасы.....	30
Сурет 5	Радиофармацевтикалық препараттарды орау үшін роботтық жүйе.....	31
Сурет 6	Бастапқы (құты) және қайталама (қорғаныш контейнер) орау.....	32
Сурет 7	Бастапқы қаптаманың жапсырма үлгісі.....	33
Сурет 8	Сапаны бақылау зертханасы.....	33
Сурет 9	Гамма-спектометрдің жұмыс принципі.....	37
Сурет 10	pH-метр жұмыс принципі.....	38
Сурет 11	ПЭТ апаратының визуалды көрінісі.....	47
Сурет 12	ПЭТ жұмысының принципі.....	48
Сурет 13	ПЭТ жұмысының сызбалық бейнесі.....	48
Сызба 2	Өндіріс құрылымдындағы айырмашылықтар.....	52
Кесте 3	Жалпы қолданылған әдістердің мақсаты мен мәні.....	57
Кесте 4	Стандартты СОР бөлімдері.....	58

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі: Ядролық медицина – қазіргі заманғы медицинаның бағыты, радиофармацевтикалық дәрілік препараттарды және радионуклидтерді әртүрлі ғылыми салалардағы диагностика мен терапияға арналған және практикалық медицинада қолдана отырып жүргізіледі.

^{18}F -Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) – адам ағзасындағы ішкі мүшелер мен тіндердің суреттерін диагностикалау және қалыптастыру үшін медициналық позитронды-эмиссиялық томографияда (ПЭТ) қолданылатын радиоактивті зат. Глюкозаның радиоактивті таңбаланған аналогы. Оның жартылай ыдырау кезеңі $T_{1/2} = 109,8$ мин және ^{18}F – ФДГ пациенттің денесіне енгізілгенде, ол ісіктер мен қабыну аймақтары сияқты глюкоза метаболизмі жоғарылаған тіндерде жинақталу қасиетіне ие. Содан кейін ПЭТ сканерлеу арқылы организмдегі осы аймақтардың орналасуы мен белсенділігін анықтауға және бейнелеуге болады [1,2].

Қатерлі ісіктерді ерте анықтау, қатерлі ісіктерді дифференциалды диагностикалау, қатерлі ісіктерді мамандандырылған емдеудің тиімділігін бақылау, миокардтың өміршеңдігін бағалау, эпилепсия, бас миының жаракаты, цереброваскулярлық аурулар және метаболизмнің өзгеруіне байланысты ми ауруларын диагностикалау мақсатында позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) үшін диагностикалық дәрілік зат ретінде қолданылады.

GMP стандарты өнімнің мақсатына сәйкес келетін сапа стандарттары бойынша, сондай-ақ Тіркеу құжаттамасының немесе осы өнімге арналған спецификацияның талаптарына сәйкес үнемі өндіріліп, бақылануын қамтамасыз ететін сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бөлігі болып табылады. GMP сәйкестігі радиофармацевтикалық препараттардың тұрақтылығы мен тиімділігіне кепілдік береді, бұл өз кезегінде емдеу мен диагностикада жақсы нәтижелерге қол жеткізуге көмектеседі [3]. Көптеген елдерде фармацевтикалық өнімдерді, соның ішінде радиофармацевтикалық препараттарды өндіруде GMP сақтауды талап ететін қатаң заңнамалық ережелер бар. Бұл талаптарды орындамау заңды және қаржылық салдарға әкелуі мүмкін [4].

Ғылыми әдебиетті шолу жасау арқылы ^{18}F – ФДГ өндіретін GMP стандарты бойынша жұмыс жасайтын өндіріс салаларындағы СОР-дер, құжаттар конфиденциалды емес екеніне көз жеткізілді. Сондықтан, ^{18}F – ФДГ радиофармацевтикалық препаратының GMP стандарты бойынша өндіру технологиясының жалпыға ортақ теориялық әдістемелік нұсқаулығын және СОР-дерін құрастыру өзекті болып саналады [5].

Зерттеудің мақсаты:

Зерттеудің мақсаты 18F – ФДГ радиофармацевтикалық препаратты өндірудің технологиялық аспектілерін олардың медициналық, ғылыми және экономикалық маңыздылығын ескере отырып, сондай-ақ Қазақстанда медициналық диагностика мен емдеу сапасын арттыру мақсатында әлемдік GMP стандартына сәйкес талдау, оңтайландыру мақсатында әдістемелік нұсқаулығын және SOP құрастыру.

Зерттеу нысаны:

18F – ФДГ – радиофармацевтикалық диагностикалық препарат, GMP стандарты.

Зерттеудің міндеттері:

1. GMP стандарты бойынша 18F – ФДГ өндіру орнына, технологиясына қойылатын талаптарды теориялық тұрғыдан зерттеу;

2. GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат 18F – ФДГ өндірісінің технологиялық аспектілерінің әдістемелік нұсқаулығын және SOP-ді құрастыру.

Зерттеу әдістері:

Ғылыми әдебиет көздерінен алынған мәліметтерді аналитикалық талдау, салыстырмалы зерттеу, құрылымдық талдаулар.

Зерттеудің (ғылыми жаңалығы) жаңашылдығы:

Елімізде алғаш рет GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат 18F – ФДГ өндірісінің технологиялық процестеріне арналған әдістемелік нұсқаулық және SOP құрастырылады.

Практикалық маңыздылығы:

GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат 18F – ФДГ өндіру технологиясының процестеріне құрастырылған әдістемелік нұсқаулықты және SOP-дерді «Радиофармация» мамандарын дайындауға арналған оқу бағдарламасында қолдануға мүмкіндік береді.

Зерттеу базасы:

Астана медицина университеті «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасы.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

1. 18F – ФДГ өндірісіне және дайын өнімнің сапасына салыстырмалы зерттеліп, SWOT-талдауының нәтижелері;

2. 18F – ФДГ өндірісіне және дайын өнімге қойылатын талаптарға салыстырмалы талдау, құрылымдық талдаудың нәтижелері;

3. 18F – ФДГ өндіру алаңына, қауіпсіздік алаңдарына және дайын өнімнің сапасына қойылатын талаптарға SOP құрастырылды;

4. GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат 18F – ФДГ өндірісінің технологиялық аспектілерінің студенттерге бейімделген оқу-әдістемелік нұсқаулығын жасалды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, өзара логикалық байланысқан үш негізгі бөлімнен, тұжырымдардан, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Жұмыс көлемі 78 беттен тұрады және оның құрамында 2 сызба, 4 кесте, 12 иллюстрациялық сурет және 5 қосымша материал қамтылған. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 125 отандық және шетелдік дереккөздерден тұрады.

Бірінші тарау – әдеби шолуға арналған.

1.1 бөлімінде ядролық медицина саласындағы радиофармацевтикалық өнімдердің дамуы, қолданылу аясы және ^{18}F -ФДГ-ның клиникалық маңыздылығы сипатталады.

1.2 бөлімінде радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің теориялық негіздері қарастырылып, радионуклидтер мен радиохимиялық процестердің мәні баяндалған.

1.3 бөлімінде ^{18}F -фтордезоксиглюкозаның құрылымы, фармакокинетикасы мен биологиялық қасиеттері сипатталған.

1.3.1 бөлімінде ^{18}F -ФДГ өндірудің технологиялық процесі кезең-кезеңмен ашып көрсетілген.

1.3.2 бөлімінде радиохимиялық тазалықтың маңызы және оны анықтау әдістері қарастырылған.

1.3.3 бөлімінде радиофармацевтикалық препараттарды утилизациялау мәселелері, қауіпсіздік талаптары мен заңнамалық негіздерге талдау берілген.

1.4 бөлімінде дайын өнім – « ^{18}F -ФДГ, инъекцияға арналған ерітіндіге» сапа бақылау жүргізу әдістері талқыланған.

1.5 бөлімінде өндіріс процесінің GMP талаптарына сәйкестігіне талдау жасалған, ^{18}F изотобын генерациялау мен радиохимиялық синтез сатысы сипатталады.

1.6 бөлімінде позитронды эмиссиялық томография әдісінің негіздері мен ^{18}F -ФДГ қолдану ерекшеліктері талданады.

Екінші тарау – зерттеу әдістері мен материалдарына арналған.

Бұл тарауда ^{18}F -ФДГ өндіру және сапасын бағалау барысында қолданылған негізгі әдістер мен зертханалық жабдықтар сипатталған. Жұмыс барысында таңдалған аналитикалық тәсілдер (ЖҚСХ, гамма-спектрометрия, стерильдік және пирогенділік сынақтар), сондай-ақ үлгілермен жүргізілген зерттеу дизайны баяндалған.

Үшінші тарау – диссертациялық зерттеудің практикалық нәтижелерін қамтиды.

Бұл бөлімде GMP стандарты негізінде ^{18}F -ФДГ радиофармацевтикалық препаратын өндіру технологиясы бойынша оқу-әдістемелік нұсқаулық пен стандартты операциялық рәсімдер (SOP) әзірленіп, оқу процесіне енгізу

жолдары сипатталған. Әзірленген құжаттардың құрылымы, қолдану саласы мен студенттердің кәсіби құзыреттілігін дамытуға ықпалы талданады.

Қорытынды бөлімінде жұмыс нәтижелері жинақталып, оқу орны базасында радиофармацевтикалық препараттарды өндіру дағдыларын жетілдіруде әзірленген әдістемелік нұсқаулықтар мен СОР үлгілерінің тәжірибелік маңызы көрсетілген. Сонымен қатар зерттеу барысында жасалған әдістемелік нұсқаулық пен стандартты операциялық рәсімдердің үлгілері берілген. Бұл материалдар оқу процесінде қолдануға және болашақ радиофармацевтика мамандарын тәжірибелік тұрғыда даярлауға арналған.

Диссертацияның апробациясы:

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері төмендегі ғылыми іс-шаралар жиіліктеріне жарияланды:

- «Ғылым жаршысы» (ВЕСТНИК НАУКИ) халықаралық ғылыми журналы, №1 82 шығарлым, IV том, сәуір 2025 жыл, 988-994 бб мақала жарияланды.
- «Международный научный журнал АКАДЕМИК» №3 (275) выпуск 2025ж, 94-95бб мақала жарияланды.
- «Международный научно-практический журнал», №4 шығарылым, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы, сәуір 2025 жыл мақала жарияланды.
- Международный форум «ANaMed Forum – New Generation 2025» сәуір 2025 жыл тезис жарияланды.

1. ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТЫНЫҢ ӨНДІРІСІ ЖӘНЕ САПА БАҚЫЛАУЫ БОЙЫНША ҒЫЛЫМИ ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ (Әдеби шолу)

1.1 Ядролық медицина

Ядролық медицина – ғылыми және практикалық медицинаның әртүрлі салаларында диагностика мен терапия үшін радиоактивті заттарды – радиофармацевтикалық препараттарды және радионуклидтерді қолданатын қазіргі заманғы медицина саласы [7]. Сонымен, ядролық медицина – физика, химия, биология, фармация, жоғары технологиялар және медицина білімдерін үйлесімді біріктіретін пән және бірегей қызмет саласы, оның нәтижесі радиофармацевтикалық препараттарды қолдану арқылы ауруларды диагностикалау және емдеу болып табылады [8].

Әдістемелік нұсқаулықты дайындау кезінде авторлар диагностикаға арналған радиофармацевтикалық препараттарды құру және талдауға қатысты, сондай-ақ емдік радиофармацевтикалық препараттарға қатысты ядролық медицина бойынша ауқымды материалға тап болды. Бұл тақырыпты Санкт-Петербург ғылыми мектебінің авторлары (Р.Н. Красиков, Н.Н. Рыжиков және т.б. еңбектер), Мәскеу мемлекеттік университетінің ғалымдары барынша толық зерттеген. Ломоносов (Г.А. Бадун, А.А. Ларенков), А.И. Бурназян федералдық медициналық биологиялық орталығы, Обнинсктегі бірнеше ғылыми-зерттеу институттарының мектебі және т.б. Ресейде ядролық реакторлар, үдеткіштер және радиохимиялық өндірісті қоса алғанда, қуатты базасы болғандықтан, өндірушілер әлдеқайда көп. Толық қауіпсіз радиофармацевтикалық препараттарға қарағанда ядролық материалдарға арналған әртүрлі зымыран тасығыштардың саны [9,10].

Бұл нұсқаулық туралы ақпаратты, әсіресе радиофармацевтикалық препараттардың қауіпсіз дәрілік нысандарын алу саласындағы ақпаратты толықтырады, биологиялық объектілерді визуализациялауға арналған құрылғылардың жалпы принциптерін және диагностиканың химиялық тәсілдерін, таңбаланған және нанокolloидты қосылыстарды таңбаланған синтезін, радионуклидті генераторларды дайындау және сипаттау, қажетті дәрілік формада радиофармацевтикалық препараттарды жасау, радиофармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау және радиофармацевтикалық препараттар өндірісіндегі GMP ережелері [11].

Радионуклидті диагностика органдардың динамикалық бейнесін алуға және олардың тіндік және жасушалық деңгейде функционалдық өзгерістерін бағалауға мүмкіндік береді [12]. Организмде радиофармацевтикалық заттардың таралу сипаты оны енгізу әдістерімен, қан ағымының қарқындылығымен, айналымдағы қанның көлемімен және зат алмасу процесінің түрімен

анықталады. Радионуклидтік медицина әдістеріне функционалды *in vivo* (сцинтиграфия, бір және екі фотонды эмиссиялық томография және зертханалық *in vitro* диагностикасы (радиоиммунологиялық зерттеу) жатады. Радиофармацевтикалық препараттарды қолдану арқылы диагностикалау үшін үш негізгі әдіс қолданылады:

- Сцинтиграфия – ішкі ағзаларды радионуклидтік зерттеу әдісі. , сцинтилляциялық гамма көмегімен визуализацияға негізделген денеге енгізілген тарату камералары.
- Бір фотонды эмиссиялық томография (қолданылады гамма шығаратын нуклидтер).
- Позитронды эмиссиялық томография (ПЭТ) (позитрондар аннигиляция кезінде екі фотон шығарады) [13,14].

Радионуклидтік терапия — медицинадағы диссеминацияланған ісіктер мен алшақ метастаздарды емдеу саласы және аздаған жанама әсерлермен және қалыпты тіндердің минималды зақымдануымен ерекшеленеді.

Радионуклидтік терапия саласында ерекше үміт векторлық немесе нысаналы терапияға артады. Бұл әдісте зарядталған бөлшектерді аз қашықтықта шығаратын радионуклидтер биологиялық «тасымалдаушылар» арқылы тікелей ісік жасушасына жеткізіледі [15].

РН-ның (радионуклидтердің) қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін оларды әртүрлі нанокұрылымдарға енгізу қажет, мысалы, жасанды модульдік нанотасымалдаушыларға (платформалар, матрикстер) және наноконтейнерлерге (липосомалар, неосомалар, альбумин микросфералары, силиконды, полимерлі және басқалар) . Нанотасымалдаушылар әдетте полипептидтік құрылымдарды немесе нысаналы тасымалдауды қамтамасыз ететін моноклоналды антиденелерді білдіреді, олар радионуклидті зақымданған жасушаға немесе одан да жақсысы, жасуша ядросына жеткізеді. Мұндай әдіс арқылы көптеген ауруларды ерте кезеңдерде емдеуге болады деп болжанады: қуықасты безі қатерлі ісігі, сүт безі қатерлі ісігі, ми, сүйек, асқазан, ұйқы безі, аталық бездер ісігі, меланома және лейкемия [16,17] .

Сонымен қатар, тераностика бағыты үлкен перспективаларға ие деп саналады. Бұл әдісте диагностика және терапия бірдей радионуклидпен жүргізіледі, әрі бүкіл емдеу процесі қатаң бақыланады .

Терапия жүргізу үшін қолданылатын радионуклид препараттарында негізгі емдік құрал ретінде радиациялық дозаны нысана-органға немесе зақымдалған жасушаларға тікелей жеткізіп, айналадағы сау органдар мен тіндердің жасушаларына минималды сәулелену қамтамасыз етіледі . Патологиялық үдерістің сипаты мен локализациясына байланысты радиотерапияда қолданылатындар [18,19]:

- Энергиясы 200–2000 кэВ аралығындағы β -сәуле шығарушылар;
- Энергияны жоғары сызықтық беру қабілеті және бөлшектердің қысқа

кашықтықта таралуы бар α -сәуле шығарушылар (50–100 мкм);

- Электрондық қармау (ЭК) немесе ішкі электрондық конверсия (ІЭК) арқылы ыдырайтын радионуклидтер. көрсетілген.

Радиоактивті ыдыраудың негізгі заңы

Ыдырау және жинақталу процестерінің есебінен радиоактивті ядролардың саны үздіксіз өзгеріп отырады, бұл радионуклидтермен жұмыс істеудің әртүрлі кезеңдерінде ескерілуі қажет. Радиоактивті ыдырау және жинақталу заңдарын біле отырып, таңдалған уақыт аралығында ыдырайтын (немесе жиналатын) ядролардың санын есептеуге болады. Бұл заңдардың ықтималдық сипаты бар екенін есте ұстаған жөн, яғни олар ядролардың үлкен саны үшін ғана дұрыс болып табылады. Радиоактивті ыдыраудың экспоненциалдық заңдарын алғаш рет Э. Резерфорд пен Ф. Содди 1902 жылы торий қатарының радионуклидтер эволюциясының нәтижелерін түсіндіру үшін тұжырымдаған.

Радиоактивті ыдыраудың негізгі заңы дифференциалдық түрде былай жазылады:

$$-dN/dt = \alpha N \quad (1)$$

Мұндағы: N — бар радиоактивті ядролардың саны; α — осы радионуклидтің ядроларының тұрақсыздығын сипаттайтын және радиоактивті ыдырау тұрақтысы деп аталатын шама; $-dN/dt$ — ыдырау жылдамдығы (минус белгісі ядролар санының уақыт өте азайып жатқанын көрсетеді).

Осылайша, радиоактивті ыдырау заңы ядролардың ыдырау жылдамдығы олардың санына қатаң пропорционалды екенін көрсетеді, ал ыдырау тұрақтысы осы ыдырау ықтималдығын уақыт бірлігінде сипаттайды.

Радионуклидтің активтілігі — бұл уақыт аралығында dN ядролық түрленулер санының қатынасы.

Радиоактивті ыдырау жылдамдығы dN/dt препараттың абсолюттік активтілігі A деп аталады:

$$A = dN/dt \quad (2)$$

Мұндағы: A (ядролық түрленулер саны) — ядролардың санының азаюына сәйкес келетін оң шама ретінде анықталады (яғни, « \rightarrow » белгісі болмайды).

Осылайша,

$$A = I/K_p \quad (3)$$

Мұндағы: K_p — біз тіркеу коэффициенті деп атайтын пропорционалдық коэффициент.

Тіркелетін активтілік I әдетте бір уақыт бірлігіне (мысалы, импульс/секунд) келетін электрлік импульстар саны ретінде өрнектеледі, олар ядролық бөлшектердің немесе кванттардың тіркелуіне сәйкес келеді [20-22].

РФДП құру үшін қолданылатын идеалды радионуклид келесі негізгі сипаттамаларға ие болуы керек:

- 1) γ -кванттардың бір сызығы;
- 2) 100— 200 кэВ сәулелену энергиясы;
- 3) изомерлік ауысу немесе электронды түсіру түріндегі ыдырау түрі;
- 4) зерттеу ұзақтығынан айтарлықтай ерекшеленбейтін жартылай ыдырау кезеңі.

Радиофармацевтикалық препаратқа арналған алғашқы фармакопоялық мақалалар 1968 жылы әзірленді және жарияланды. 1990 жылдардың аяғына дейін, клиникалық сынақтарға рұқсат алу үшін сараптама мен ұсыныстардың барлық мәселелері (терминологияда) немесе клиникалық қолдану КСРО Денсаулық сақтау министрлігінің фармакопоялық және фармакологиялық комитеттерінің РФДП бойынша мамандандырылған комиссиялары деңгейінде шешілді. Комиссиялардың құрамына күнделікті жұмысында көп жылдық тәжірибесі бар ядролық медицина саласындағы танымал беделді ғалымдар кірді, сондықтан шешімдер қысқа мерзімде қабылданды. Әдетте, клиникаға дейінгі сынақтар туралы құжаттаманы ұсынудан бастап клиникалық сынақтарға рұқсат алуға дейінгі уақыт кезеңі 1 айдан аспады, содан кейін 1 жылдан аспайтын уақыт ішінде денсаулық сақтау министрлігінің клиникалық қолдануға рұқсат беру туралы бұйрығы (қазіргі заманғы мемлекеттік тіркеуге тең) жарияланды. Клиникалық зерттеулердің ұзақтығы 3-6 айды құрады (2-3 медициналық ұйымдарда 30-50 пациент). Қайталанатын препараттар үшін клиникаға дейінгі сынақтардың нәтижелері бойынша клиникалық қолдануды ұсыну мүмкін деп саналды [23].

КСРО Мемлекеттік фармакопоясы. X басылым. М.: Медицина; 1968. Фармакопоялық мақалалар: «Инъекцияға арналған хром-51 таңбаланған натрий хроматының ерітіндісі»; «Инъекцияға арналған фосфор-32 таңбаланған натрий фосфатының ерітіндісі»; «Инъекцияға арналған йод-131 таңбаланған натрий о-йодгиппуратының ерітіндісі».

Сипатталған тәртіп 1980 жылдардың ортасына қарай өндіріске енгізуге мүмкіндік берді, яғни пациенттерге әлемнің дамыған елдерінің медициналық ұйымдарының қарамағындағы Ресей Федерациясының толық тізімін қол жетімді етуге мүмкіндік берді. Технологиялардың көпшілігі түпнұсқа болды және дамушы елдерге лицензия бойынша ұсынылды. Өкінішке орай, кейінірек құжаттамаға және дәрі-дәрмектерді өндіруді ұйымдастыруға қойылатын үнемі өзгеріп отыратын талаптар жағдайында Ресейде жаңа РФЛП-ны клиникалық тәжірибеге тез енгізу мүмкін болмады. Шындығында, ДЗ өндірісіне және клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерге қойылатын барлық заманауи

талаптар РФДП үшін негізделген және нақты орындалмайды. Ал олардың өндіріс көлемі барлық қажетті зерттеулерді толық қаржыландыру мүмкіндігін қамтамасыз ете алмайды [25-26].

Қазақстан Республикасында радиофармацевтикалық препараттарды (РФП) өндіру, қолдану және бақылау саласы бірнеше нормативтік құқықтық актілермен реттеледі. Бұл құжаттар ядролық медицина, радиациялық қауіпсіздік және санитарлық-эпидемиологиялық талаптарды қамтиды.

Негізгі нормативтік құжаттар

1. Ядролық медицина саласында медициналық көмекті ұйымдастыру стандарты

- ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2023 жылғы 10 қаңтардағы № 6 бұйрығы

- Бұл стандарт ядролық медицина саласындағы медициналық көмекті ұйымдастыру тәртібін, радиофармацевтикалық препараттарды қолдану талаптарын және пациенттермен жұмыс істеу ережелерін белгілейді. [25]

2. Радиациялық қауіпті объектілерге қойылатын санитарлық-эпидемиологиялық талаптар

- ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 25 тамыздағы № ҚР ДСМ-90 бұйрығы

- Бұл санитарлық ережелер радиациялық қауіпті объектілердің жұмыс істеу шарттарын, радиациялық қауіпсіздік шараларын және персоналдың қорғанысын қамтамасыз ету талаптарын анықтайды. [26]

3. Денсаулық сақтау саласындағы мамандықтар мен мамандандырулар номенклатурасы [27-30].

- ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 21 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы

- Бұл бұйрық денсаулық сақтау саласындағы мамандықтар мен мамандандырулар тізімін, сондай-ақ денсаулық сақтау қызметкерлерінің лауазымдық номенклатурасы мен біліктілік сипаттамаларын бекітеді [30].

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігіне қарасты Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті радиофармацевтикалық препараттардың айналымын, лицензиялауын және қауіпсіздігін бақылауды жүзеге асырады. Бұл комитеттің аумақтық бөлімшелері еліміздің әр өңірінде қызмет атқарады [31-33].

1.2 Радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің теориялық негіздері

Радиофармацевтикалық препараттар (РФП) — құрамында радионуклидтер бар, диагностикалық немесе емдік мақсатта қолданылатын арнайы дәрілік заттар. Олардың өндірісі медицинаның, радиохимияның, ядролық физиканың және фармацевтиканың тоғысқан жерінде дамиды. РФП өндірісінің негізінде

радионуклидтерді алу, оларды органикалық молекулалармен байланыстыру және алынған өнімнің сапасын қатаң бақылау сияқты кешенді ғылыми-техникалық үдерістер жатыр [34].

Радиофармацевтикалық препараттардың жалпы сипаттамасы

РФП екі негізгі компоненттен тұрады:

- Радионуклид (изотоп) — радиоактивті ыдырау арқылы сәуле шығарады.
- Фармацевтикалық тасымалдаушы — радионуклидті ағзада мақсатты мүшеге немесе жасушаға жеткізетін биологиялық молекула.

РФП-ның негізгі ерекшеліктеріне:

- Қысқа жартылай ыдырау кезеңі,
- Радиациялық қауіпсіздік талаптары,
- Жоғары химиялық және радиохимиялық тазалық,
- Стерильділік пен апирогенділік талаптары жатады.

Мысал ретінде ^{18}F -ФДГ препаратын алуға болады, ол онкологиялық ауруларды ПЭТ диагностикасында қолдану үшін кеңінен пайдаланылады.

Радионуклидтерді алу әдістері:

РФП өндірісі үшін алдымен радионуклидтерді өндіру қажет. Радионуклидтерді алу әдістері:

- Ядролық реакторларда өндіру: Нейтронмен сәулелендіру арқылы радионуклидтер алынады (мысалы, ^{99}Mo өндіру).
- Циклотрондарда өндіру: Протондар немесе басқа зарядталған бөлшектермен нысаналарды сәулелендіру арқылы (мысалы, ^{18}F өндірісі).
- Радионуклидті генераторлар: Ата-ана радионуклидтен еншілес радионуклидті алу (мысалы, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторы).

Циклотронды әдіс қазіргі заманғы радиофармацевтикалық өндірісте, әсіресе қысқа өмір сүретін радионуклидтер үшін кеңінен қолданылады [35-37].

Радиофармацевтикалық препараттарды өндіру кезеңдері

РФП өндірісінің негізгі технологиялық кезеңдері:

1. Радионуклидті алу: Циклотрон немесе ядролық реактор көмегімен қажетті изотоп өндіріледі.
2. Радиохимиялық синтез: Радионуклид мақсатты молекулаға енгізіледі (мысалы, фтордезоксиглюкозаға ^{18}F -тің қосылуы).
3. Тазалау: Препарат радиохимиялық және химиялық тазартудан өтеді (мысалы, жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография әдісімен).
4. Сапа бақылауы: Әрбір дайын өнім стерильдікке, апирогендікке, радиохимиялық тазалыққа және радионуклидтік тазалыққа тексеріледі.
5. Қаптау және тасымалдау: Дайын препарат арнайы стерильді контейнерлерге салынып, радиациялық қорғау талаптарына сай жеткізіледі [38].

Сапа бақылау және GMP талаптары:

РФП өндірісінде сапа бақылау — өндіріс үдерісінің маңызды бөлігі. Сапаға қойылатын талаптар:

- Радионуклидтік тазалық: Препаратта бөгде радионуклидтердің болмауы.
- Радиохимиялық тазалық: Радионуклид мақсатты молекуламен толық байланысқан болуы керек.
- Химиялық тазалық: Еріткіштер мен реагенттердің қалдық мөлшері рұқсат етілген шектен аспауы керек.
- Стерильдік және апиrogenдік: Препарат ағзаға енгізу үшін толық қауіпсіз болуы тиіс.

GMP (Good Manufacturing Practice) стандарттары бойынша:

- Өндірістік процестер валидирленуі керек.
- Барлық жабдықтар калибрленген және техникалық жарамды болуы шарт.
- Қызметкерлер білікті және оқытылған болуы керек.
- Барлық процестер құжаттандырылып, қадағалану керек.

Радиофармацевтикалық өндірістің өзекті мәселелері

- Радионуклидтердің қысқа жартылай ыдырау мерзімі өндірісті өте жылдам жүргізуді талап етеді.
- Радиоактивті қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін арнайы қорғалған қондырғылар мен автоматтандырылған жүйелер қолданылады.
- Сапа бақылауын шұғыл әрі дәл жүргізу үшін жылдам аналитикалық әдістер қажет. Соңғы онжылдықтарда клиенттер сапаға көбірек көңіл бөлетіні байқалды. Мүмкін себептердің бірі-бұл адамдардың денсаулығына тікелей әсер етуі мүмкін [39-41]. Фармацевтикалық өндіріс салалары бір-бірімен қатаң бәсекелестікке тап болады және өмір сүру үшін ескеру қажет маңызды мәселелердің бірі-тиісті және тиімді сапа жүйелерін енгізу. Бұл қауіпсіз, тиімдірек және сапалы фармацевтикалық препараттарды қамтамасыз етуге көмектеседі. Бүгінгі таңда ең көп таралған қауіпсіздік стандарттарының бірі- GMP және ISO [42].

Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттар (РФП) онкология, кардиология және неврология салаларында диагностикалық және емдік мақсатта қолданылады. Бұл препараттар радионуклидтермен таңбаланған және ағзадағы белгілі бір мүшелер мен патологиялық ошақтарды анықтауға мүмкіндік береді. Қазақстанда қолданылатын радиофармацевтикалық препараттар 2- кестеде көрсетілген.

Елімізде жиі қолданылатын радиофармацевтикалық препараттарға мыналар жатады [43-45]:

- ^{18}F – ФДГ — позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) арқылы ісіктерді анықтау үшін қолданылады.

- ^{99m}Tc -препараттары (мысалы, технетий-99m сульфур коллоид, макроагрегаттар) — әртүрлі мүшелердің сцинтиграфиясында пайдаланылады.
- ^{131}I -йодид — қалқанша безінің ауруларын диагностикалау және емдеуде қолданылады.
- ^{68}Ga негізіндегі препараттар — нейроэндокриндік ісіктерді анықтау үшін.

Кесте 1—Қазақстанда қолданылатын радиофармацевтикалық препараттар

№	Препарат	Өндіріс технологиясы	Қолданылатын орталықтар	Ескерту
1	18F-Фтордезоксиглюкоза (18F – ФДГ)	Циклотронда 18O-судан 18F фтор өндіру -> автоматты синтез -> тазалау және стерильдеу	Астана, Алматы, Шымкент, Қарағанды, Өскемен	ПЭТ диагностика үшін. Жарамдылығы 8-10 сағат
2	^{99m}Tc -Пертехнетат натрий	$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератордан элюция арқылы дайындалады	Астана, Алматы, Шымкент және басқа ядролық медицина бөлімдері	Генератор апта сайын жаңартылады
3	^{99m}Tc -МИБИ	^{99m}Tc пертехнетат натрий мен МИБИ реагентімен араластыру	Кардиология және онкология орталықтары	Жүрек перфузиясын зерттеуге
4	^{99m}Tc -Сульфидті коллоид	Технеций-99m мен сульфидті ерітінділерді араластыру	Онкология және хирургиялық бөлімдер	Лимфатикалық түйіндер визуализациясы
5	^{131}I -Натрий йодид	Реакторда өндіріліп, натрий йодидіне дайындалады	Эндокринология орталықтары (Астана, Алматы, Шымкент)	Қалқанша без ауруларын емдеу үшін
6	^{68}Ga -препараттар (^{68}Ga -ДОТАТАТ)	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератордан алыну -> ДОТА-пептидпен таңбалау	Almaty, Astana (ПЭТ орталықтары)	Нейроэндокриндік ісіктердің ПЭТ диагностикасы
7	^{223}Ra -дихлорид	Радий-223 изотопынан дайындалады	Онкология орталықтары (шектеулі қолданыс)	Қаңқа метастаздарын емдеу
8	^{90}Y -препараттар	Иттрий-90 изотопымен микросфералар таңбаланады	Жекелеген клиникалар	Бауыр ісіктерінің таргеттік терапиясы
9	^{177}Lu -препараттар (^{177}Lu -ДОТАТАТЕ)	^{177}Lu изотопымен ДОТАТАТЕ пептидін таңбалау	Алматы және Астана (жаңа енгізілуде)	Нейроэндокриндік ісіктердің емінде

Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттар негізінен Астана, Алматы қалаларындағы арнайы ядролық медицина орталықтарында өндіріліп және қолданылып келеді. Бұған қоса, ^{18}F -ФДГ сияқты радиофармацевтикалық препараттар еліміздің бірнеше ПЭТ орталықтарында жергілікті өндірісте шығарылады [46-47].

2024 жылдың 21 маусымында Қазақстан тарихында алғаш рет Алматы қаласындағы Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігінің Ядролық физика институтында өндірілген радиофармацевтикалық препарат – ^{18}F -ФДГ әуе көлігі арқылы Шымкент қаласындағы Ядролық медицина орталығына жеткізілді [48]. Бұған дейін елімізде радиофармацевтикалық препараттарды тасымалдау тек автокөлік арқылы жүзеге асырылып келген.

Радиофармацевтикалық препараттардың жартылай ыдырау мерзімінің қысқалығы тасымалдау жылдамдығына жоғары талап қояды. Өнімді өндірушіден пациентке дейінгі жеткізу уақытын қысқарту радиофармацевтикалық препараттардың тиімділігін арттыруға және диагностика мен емдеу қызметтерінің қолжетімділігін кеңейтуге мүмкіндік береді. Әуе тасымалының енгізілуі препараттардың сапасын сақтау және үлкен қашықтықтарға жылдам жеткізу мәселесін тиімді шешуге ықпал етті.

Қазіргі уақытта Ядролық физика институты еліміздің Алматы, Астана, Семей және Шымкент қалаларына келесі радиофармацевтикалық препараттарды өндіріп, жеткізуді жүзеге асыруда: ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -натрий пертехнетаты (технеций-99 генераторы) және ^{133}I -натрий йодиді. Бұл препараттар негізінен онкологиялық ауруларды диагностикалау және терапиялау мақсатында қолданылады [49-51].

Қазақстанда ядролық медицинаны одан әрі дамыту үшін Ядролық физика институты радиофармацевтикалық препараттарды әуе көлігімен тасымалдау бойынша арнайы рәсімдерді әзірлеу және авиация қызметкерлерін оқыту жұмыстарын жүргізуге дайын. Болашақта барлық қазақстандық әуе компанияларының тасымалдау процесіне қатысуы еліміздің барлық өңірлеріндегі ядролық медицина орталықтарын қажетті радиофармацевтикалық препараттармен үздіксіз қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Бұл өз кезегінде медициналық көмектің уақтылы әрі сапалы көрсетілуін қамтамасыз етуге жағдай жасайды.

Радиофармацевтикалық препараттар (РФП) өндірісі әр мемлекеттің ғылыми-техникалық даму деңгейін, ядролық медицина инфрақұрылымының мүмкіндіктерін және денсаулық сақтау саласының қажеттіліктерін айқын көрсететін маңызды сала болып табылады. Қазақстанда бұл бағыт кейінгі жылдары даму үстінде болса, АҚШ, Германия және Жапония сияқты алдыңғы қатарлы елдерде радиофармацевтикалық өнеркәсіп әлемдік деңгейде жоғары стандарттарға сай жетілдірілген [52].

АҚШ-тағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісі

АҚШ — әлемдегі радиофармацевтикалық препараттардың ең ірі өндірушісі және тұтынушысы. Негізгі ерекшеліктері:

- Көптеген циклотрондар желісі (жүздеген қондырғы),
- Әлемдік көшбасшы компаниялар: GE Healthcare, Cardinal Health, Siemens Medical Solutions,
- Кең ауқымды радионуклидтер өндіру: ^{18}F , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{90}Y , ^{225}Ac ,
- Радиофармацевтикалық өнімдердің экспорттық үлесі жоғары,
- Ғылыми зерттеулер мен клиникалық қолданыс арасындағы тікелей интеграция.

АҚШ-та радиофармацевтикалық препараттардың өндірісі мен сапасына FDA (Food and Drug Administration) қатаң бақылау жасайды.

^{18}F – ФДГ — онкологияда ісіктерді анықтау үшін (ПЭТ диагностика).

^{68}Ga -DOTATATE / DOTATOC — нейроэндокриндік ісіктерді диагностикалау.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -жинақтар:

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (сүйек сцинтиграфиясы үшін),

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (миокард перфузиясын бағалау үшін),

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (бүйрек функциясын бағалау үшін),

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sulfur Colloid (бауыр, көкбауыр диагностикасы үшін).

^{123}I -натрий йодиді — қалқанша безді зерттеу үшін (СПЕКТ диагностика).

^{225}Ac негізіндегі препараттар (актиниум-225) — альфа-радионуклидтік терапия үшін (мысалы, простата қатерлі ісігінің емі).

^{90}Y -микросфералар — бауыр ісіктерін емдеу үшін.

^{177}Lu -PSMA — метастаздық простата обырын емдеуге арналған жаңа таргеттік терапия.

Ірі өндірушілер: GE Healthcare, Cardinal Health, Siemens Healthineers, NorthStar Medical Radioisotopes [53-55].

Германиядағы радиофармацевтикалық өндіріс

Германия Еуропадағы ядролық медицинаның алдыңғы қатарлы орталықтарының бірі болып саналады:

- Тиімді инфрақұрылым: көптеген университеттік клиникалар мен ғылыми орталықтарда циклотрондар жұмыс істейді,
- Ірі компаниялар: ITM Isotope Technologies Munich, Eckert & Ziegler, Bayer,
- Ғылыми зерттеулерге үлкен мән беріледі (мысалы, радионуклидтік терапия үшін ^{177}Lu негізіндегі препараттар),
- Радиофармацевтикалық заттардың GMP және EMA (European Medicines Agency) талаптарына толық сәйкестігі.

Германияда радиофармацевтикалық өнімдер тек ішкі нарық үшін ғана емес, Еуропа елдеріне де экспортталады.

^{18}F -Фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) — стандартты ПЭТ диагностика үшін.

^{177}Lu -DOTATATE — нейроэндокриндік ісіктерді терапиялауға арналған.

^{68}Ga -DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE — нейроэндокриндік ісіктердің ПЭТ диагностикасына.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -жинақтар (сол сияқты):

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО (ми қан айналымын зерттеу үшін),

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI,

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanocolloid (лимфостаз диагностикасы үшін).

^{90}Y -коллоидтер және микросфералар — радионуклидтік терапия үшін.

^{123}I -MIBG — феохромоцитома және нейробластома диагностикасы үшін.

Ірі өндірушілер: ITM Isotopen Technologien München AG, Eckert & Ziegler AG, Bayer Pharma AG.

Жапониядағы радиофармацевтикалық өндіріс

Жапонияда радиофармацевтикалық өндіріс жоғары технологиялық дамуымен ерекшеленеді:

- Жапондық компаниялар (Nihon Medi-Physics, Sumitomo Heavy Industries) инновациялық радиофармацевтикалық шешімдер ұсынады,

- Көптеген қалаларда локальды циклотрон орталықтары бар,

- Ерекше бағыт: қысқа өмір сүретін радионуклидтерді (мысалы, ^{11}C , ^{15}O) қолдану,

- Клиникалық зерттеулердің үлкен саны және радиофармацевтикалық өнімдерді жылдам клиникалық практикаға енгізу,

- Жапония радиациялық қауіпсіздік пен сапа стандарттарын қатаң бақылайды.

^{18}F – ФДГ — стандартты ПЭТ үшін.

^{11}C -метионин — ми ісіктерін анықтау үшін (қысқа жартылай ыдырау мерзімі бар изотоптар).

^{15}O -су — ми қан ағымын зерттеу үшін (ПЭТ).

^{131}I -натрий йодиді — қалқанша без терапиясы үшін.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -жинақтар (глобал стандарт):

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA (бүйрек құрылымын бағалау үшін),

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 (бүйрек функциясы үшін).

^{123}I -MIBG — невроэндокриндік ісіктерге арналған диагностика.

Ірі өндірушілер: Nihon Medi-Physics Co., Ltd, Sumitomo Heavy Industries [56-58].

Қазақстан радиофармацевтикалық препараттар өндірісін дамыту жолында айтарлықтай прогресс жасап келеді. Алайда өндірістік қуаттылық пен ғылыми зерттеулердің ауқымы АҚШ, Германия және Жапониямен салыстырғанда әлі де шектеулі. Алдыңғы қатарлы елдердің тәжірибесі Қазақстан үшін үлгі бола алады, атап айтқанда:

- циклотрон инфрақұрылымын кеңейту,

- жаңа радионуклидтерді (мысалы, ^{68}Ga , ^{177}Lu) өндіруді жолға қою,
- GMP талаптарына толық сәйкестікті қамтамасыз ету,
- ғылыми зерттеулер мен клиникалық қолдану арасындағы байланысты нығайту.

Қазақстандағы радиофармацевтикалық салада қабылданған даму стратегиялары мен мемлекеттік қолдаулар болашақта бұл саланы әлемдік деңгейге көтеруге мүмкіндік береді.

Қазақстандағы және шетелдегі радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің салыстырмалы талдауы. Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісі АҚШ, Германия және Жапония елдерімен салыстырмалы түрде талданды. Әр елдің ерекшеліктері, өндірілетін негізгі препараттар және өндірістік мүмкіндіктер 2-кестеде көрсетілген [59-61].

Кесте 2- Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісі АҚШ, Германия және Жапония елдерімен салыстыру

Көрсеткіш	Қазақстан	АҚШ	Германия	Жапония
Циклотрон саны	Аз(бірнешеу ғана)	Өте көп >300	Орташа (ондаған)	Жоғары (әр қалада дерлік)
Негізгі препараттар	^{18}F -ФДГ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{18}F -ФДГ, ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{225}Ac	^{18}F -ФДГ, ^{177}Lu , ^{68}Ga	^{18}F -ФДГ, ^{11}C , ^{15}O , ^{123}I
Өндіріс көлемі	Ішкі сұраныс үшін	Ішкі және әлемдік нарық үшін	Ішкі және экспорт	Ішкі нарық және инновациялар
Сапа стандарттары	ҚР Фармакопея, GMP ендіру	GMP, FDA бақылауы	GMP, EMA бақылауы	GMP, ұлттық стандарттар
Ғылыми зерттеулер	Шектеулі	Өте жоғары деңгейде	Жоғары деңгейде	Жоғары деңгейде
Тасымалдау жүйесі	Авто және әуе тасымал енді енгізілді	Keң дамыған	Жетілдірілген	Жоғары технологиялық деңгейде

1.3 ^{18}F -фтордезоксиглюкоза және оның өндірісі

2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F – ФДГ) — позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) үшін ең көп сұранысқа ие радиофармацевтикалық диагностикалық дәрілік препарат (РФП) болып табылады.

^{18}F -ФДГ қолданылатын ПЭТ ісік процесінің орналасуын және таралуын анықтауға, қатерсіз және қатерлі ісіктерді ажыратуға, емдеу тиімділігін бағалауға мүмкіндік береді [62-65]. Клиникалық тәжірибеде ^{18}F -ФДГ-мен ПЭТ лимфомалар, меланома, өкпе обыры, сүт безі обыры, өңеш пен ішек обыры, қалқанша без обыры сияқты ауруларда қолданылады, физикалық көрінісі 1-суретте көрсетілген.

Сонымен қатар, ^{18}F -ФДГ-мен ПЭТ холангиоцеллюлярлық рак (ХЦР) және төмен сараланған гепатоцеллюлярлық рак (ГЦР) диагностикасында жоғары диагностикалық құндылыққа ие екені туралы мәліметтер бар [62].

Онкологиядан бөлек, ^{18}F -ФДГ-мен ПЭТ кардиологияда (миокард, жүректің ишемиялық ауруы) және неврологияда (эпилепсия, паркинсонизм, бас-ми жарақаттары, ми-қантaмыр аурулары, психикалық бұзылыстар, деменция) кеңінен қолданыс тапты.



Сурет 1- ^{18}F – ФДГ препаратының визуалды бейнесі

2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-глюкоза — бұл D-глюкозаның таңбаланған аналогы, оның екінші көміртегі атомындағы бір гидроксил тобы радиоактивті фтор-18 изотопына алмастырылған.

Фтор-18-дің ядролық-физикалық қасиеттері (жартылай ыдырау кезеңі 109,7 минут, позитрондардың максималды энергиясы 635 кэВ, тіндердегі орташа өту қашықтығы 0,3 мм) ұзақ уақыттық зерттеу хаттамаларын жүзеге асыруға және пациентке орташа сәулелік жүктеме беруге мүмкіндік береді — енгізілген 10 мКи (370 МБк) белсенділікке шаққанда тиімді доза шамамен 7 мЗв құрайды [63-65].

Сонымен бірге, жартылай ыдыраудың салыстырмалы ұзақтығы ^{18}F – ФДГ-ны позитронды-эмиссиялық томографтармен жабдықталған, бірақ өздерінің РФП өндіру базасы жоқ орталықтарға жеткізуге мүмкіндік береді.

^{18}F – ФДГ глюкозаның метаболизмдік жолының бастапқы кезеңін қайталайды: қан тамырларынан жасушааралық кеңістікке өтеді, содан кейін жасушаларға енеді және онда гексокиназамен фосфорланады. Реакция өнімі — ^{18}F – ФДГ-6-фосфат — глюкоза фосфатынан айырмашылығы, әрі қарайғы реакцияларға қатыспайды және ПЭТ-зерттеу уақытында жасушалар ішінде қалады, бұл тіндердегі оның жиналу деңгейін бағалауға мүмкіндік береді.

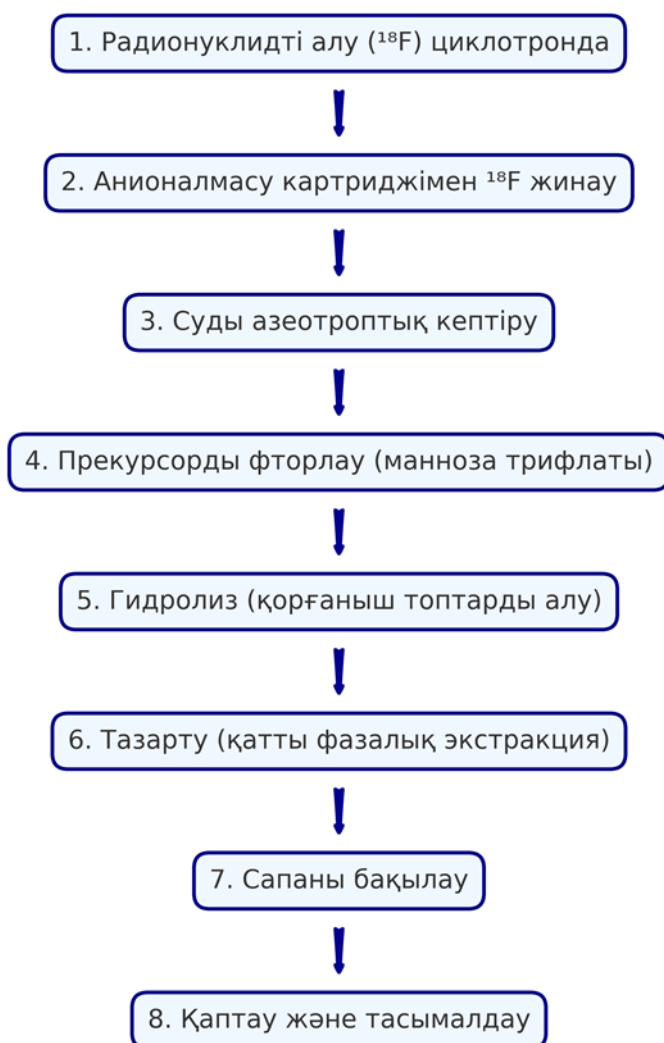
Осылайша, радиофармацевтикалық препараттың (РФП) жиналуы глюкоза тасымалдаушы ақуыздың жұмыс тиімділігіне тікелей пропорционал және

гексокиназа II ферментінің белсенділігімен корреляцияланады. Бұл фермент глюкозаның гидроксил тобын аденозинтрифосфаттың (АТФ) фосфаттық кешеніне алмастыру арқылы метаболизмдік процесті жүзеге асырады.

Фосфорланған ^{18}F – ФДГ метаболиті жасуша мембранасы арқылы тасымалдану қабілетін жоғалтады, жасуша ішінде қалып, әрі қарайғы гликолиз процесіне қатыспайды [64].

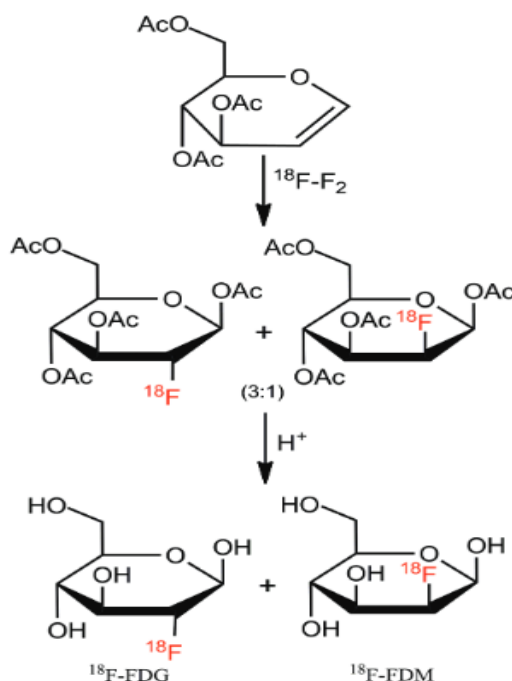
^{18}F -ФДГ өндірісіні 7 негізгі бөлімнен тұрады, сонымен қатар әр бөлімнің өзіне сай заңдары мен операциялық рәсімдері болады. Схемасы 1-сызбада:

Сызба 1— ^{18}F -ФДГ өндірісінің технологиялық схемасы



1.3.1 ^{18}F -ФДГ өндірісі

^{18}F -ФДГ синтезі алғаш рет 1977 жылы Т. Идо мен А. Вулфтың жетекшілігімен АҚШ-тың Брукхейвен ұлттық зертханасының химия факультетінде жүзеге асырылды. Синтез процесі газ тәрізді фтор-18 ($^{18}\text{F}\text{-F}_2$) молекуласының электрофильді қосылу реакциясы арқылы жүргізілді, 2-суретте көрсетілген [65].



Сурет 2— Электрофильді реакция арқылы ^{18}F -ФДГ алу схемасы.

Түзетілмеген радиохимиялық өнімділік салыстырмалы түрде жоғары болғанымен, реакция нәтижесінде жанама өнім ретінде түзілетін ^{18}F – ФДГ мөлшері айтарлықтай жоғары болды.

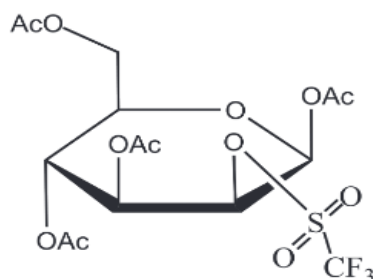
Түзетілмеген радиохимиялық өнімділік дегеніміз — алынған өнімнің ^{18}F – ФДГ белсенділігінің синтезге жұмсалған радионуклидтің (^{18}F) бастапқы белсенділігіне қатынасы, радиоактивті ыдырауды есептемегендегі көрсеткіш.) 1986 жылы К. Хамахер және оның әріптестері трифлат маннозасының трифлат тобының орнына фтор-18 иондарының нуклеофильді орын басу реакциясы арқылы ^{18}F – ФДГ синтезін сәтті жүзеге асырды [66-67]. Бұл әдісте радиохимиялық өнімділік шамамен 50 % құрады. Бұл синтез әдісі кейіннен бірнеше модификацияларға ұшырап, бүгінгі күнге дейін қолданылып келеді.

Жабдық түріне немесе синтез әдістемесіне қарамастан, ^{18}F – ФДГ өндіріс процесі бірнеше негізгі кезеңнен тұрады:

- бейрадиоактивті бастапқы қосылысты (прекурсорды) фторлау,
- сілтілік немесе қышқылдық гидролиз,
- синтезделген ^{18}F -ФДГ-ні қатты фазалық экстракция әдісімен тазарту,
- дайын өнімді қаптау және

- әр партияның сапасын бақылау.

Прекурсор ретінде дәстүрлі түрде К. Хамахер және оның әріптестері [13] ұсынған трифлат маннозасы немесе 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-маннопираноза қолданылады, құрылымдық формуласы 3-суретте көрсетілген.



Сурет 3 – Трифлат маннозы

Циклотронда фтор-18 өндіру

Фтор-18 циклотронның мақсатты қондырғысында оттегі-18 изотопымен байытылған суды протондармен сәулелендіру нәтижесінде пайда болады. Протонның оттегі-18 атомына түсуі нәтижесінде нейтрон бөлініп шығып, фтор-18 түзіледі. Бұл ядролық реакцияны қысқаша түрде $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ деп белгілеуге болады.

Протондармен сәулелендіруден кейін құрамында түзілген фтор-18 аниондары ($^{18}\text{F}^-$) бар байытылған су радиофармацевтикалық препараттар синтез зертханасына жеткізіледі.

Синтез жабдығына дейінгі фтор-18 жеткізу процесі арнайы мақсатты қондырғыдан газ тәрізді таза гелий ағынымен фтор-18-ді ығыстыру және арнайы тасымалдау капиллярлары арқылы жылжыту арқылы жүзеге асырылады. Фтор-18 тасымалдауға арналған капиллярлар әдетте барлық жағынан қорғасынмен қапталған арнайы қорғаныс арналарына орналастырылады және олар көлденең немесе тік бағытта болуы мүмкін. Қорғаныс арналары циклотрон бункерінен синтез зертханасының қорғаныс жабдығына дейін төселеді [68].

Прекурсорды фторлау

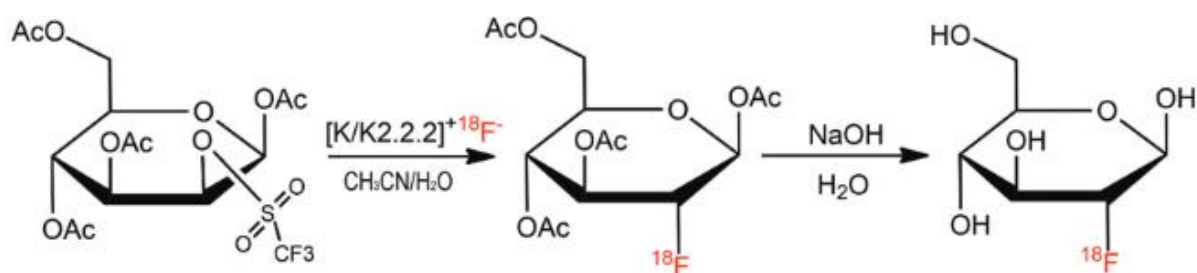
Радионуклид фтор-18 байытылған суда фторид-аниондар ($^{18}\text{F}^-$) түрінде тұрақтанады. Оттегі-18 изотопымен байытылған судан $^{18}\text{F}^-$ аниондарын бөліп алу үшін арнайы анионалмастырғыш бір реттік картридждер (колонкалар) қолданылады. Бұл картридждер $^{18}\text{F}^-$ иондарын химиялық түрде байланыстырады. Сәулеленген заттағы (байытылған судағы) ерітіндіні картридж арқылы өткізген кезде, $^{18}\text{F}^-$ аниондары картрижде сорбцияланады, ал қалған байытылған су қалдықтар ыдысына жіберіледі.

^{18}F - иондарын анионалмастырғыш картриджден элюциялау (жуу) үшін әдетте аралық фазалық катализаторлар қолданылады. Бұлар көбінесе криптофикс-2.2.2 (4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан) ерітіндісі және калий иондары бар ацетонитрил/су қоспасы болып табылады. Элюция нәтижесінде алынған ^{18}F -иондары $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+^{18}\text{F}^-$ кешені түрінде болады. Препараторды фторлау процесі суы жоқ полярлы апротонды еріткіштегі (ацетонитрилдегі) реакцияда жүзеге асырылады. Мұнда тіпті судың өте аз мөлшерінің өзі фторлау процесіне кері әсер етеді. Сондықтан микрореактордан ылғалды толықтай жою (^{18}F -ды кептіру) қажет [69]. Ылғалды кетірудің ең тиімді әдісі — азеотроптық кептіру: микрореакторды вакуум жағдайында құрғақ азот немесе гелий ағынында қыздыру арқылы жүргізіледі.

Азеотроптық кептіруден кейін микрореакторға бейрадиоактивті препараттарды суы жоқ еріткіште ерітіп енгізеді. Бұдан кейін фторлау процесі жүреді: трифлат тобының ^{18}F -иондарымен нуклеофильді орын басу реакциясы 100°C -тан жоғары температурада бірнеше минут ішінде өтеді, нәтижесінде 2-фтор- ^{18}F -1,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкоза түзіледі.

Гидролиз

Мақсатты өнім — ^{18}F -ФДГ алу үшін қорғаныс ацетил топтарын алып тастау қажет. Бұл үшін микрореакторға гидролиз жүргізетін ерітінді (қышқыл немесе сілті) енгізіледі. Гидролиз процесінің уақыты бірнеше минутты құрайды және температура натрий гидроксидінің концентрациясына байланысты реттеледі. Гидролизден кейін реакциялық қоспа, құрамында ^{18}F -ФДГ бар, салқындатылады. Фторлау және гидролиз кезінде жүретін химиялық процестер 4-суретте көрсетілген.



Сурет 4- ^{18}F -ФДГ синтезінің схемасы

Синтезделген ^{18}F -ФДГ-ні тазарту

Синтезделген ^{18}F -ФДГ құрамында қоспалар көп болғандықтан, оларды жою үшін қатты фазалық экстракция әдісі қолданылады. Бұл әдіс өнімді белсендірілген бір реттік колонкалар каскады арқылы өткізуге негізделген. Бір реттік колонкалар каскады — бірізді қосылған бірнеше колонкадан тұрады. Көп жағдайда элюент ретінде инъекцияға арналған су пайдаланылады. Тазарту үшін қолданылатын колонкалар құрамында алюминий оксиді немесе кері фазалық

шайырлар болады, ал кейбір технологияларда катионалмастырғыш шайырлар да қолданылады [70].

18F-ФДГ-ны қаптау және орау

Тазартылған 18F-ФДГ синтез бөлімінен қаптау бөліміне арнайы қорғалған каналдар арқылы капиллярлармен жеткізіледі. Қазіргі заманғы қаптау жабдықтары автоматтандырылған 5-суретте көрсетілген және жартылай автоматтандырылған болып екіге бөлінеді, олардың екеуі де иондаушы сәулеленуден қорғаныс жүйесімен жабдықталған.



Сурет 5- Радиофармацевтикалық препараттарды орау үшін роботтық жүйе (COMECER, Италия)

Қаптау үшін бір реттік стерильді және бактериялық эндотоксиндерден таза шығын материалдары — флакондар, шприцтер, бір реттік түтіктер мен инелер қолданылады. Бір реттік материалдарды және заманауи қаптау жабдықтарын қолдану қаптау камерасының ішінде асептикалық жағдайларды қамтамасыз етуге мүмкіндік береді [70].

18F-ФДГ ерітіндісіне қан плазмасымен изотониялық сәйкестік беру және оның көлемдік радиоактивтілігін төмендету үшін оны 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен сұйылтады. Фтор-18-дің жартылай ыдырау кезеңі қысқа болғандықтан, сұйылту алдында уақыт факторын ескеру қажет:

- тасымалдау уақыты,
- ПЭТ-бөлімшесінің жүктемесі (науқастардың жазылуына сәйкес),
- бастапқы қаптама түрі және
- жеке дозаларды бөлетін құрылғылардың ерекшеліктері.

Бастапқы қаптама ретінде бір реттік стерильді шприцтер немесе бактериялық эндотоксиндерден таза флакондар қолданылады. Флакондар көбінесе мультидозды қаптама (бірнеше науқас үшін) үшін пайдаланылады. Бастапқы қаптаманы толтырмас бұрын сұйылтылған 18F-ФДГ стерильдеуші сүзу арқылы зарарсыздандырылады, ал шыны флакондарға құйылғанда термиялық стерилизация жүргізілуі мүмкін [71-73] .

Бірінші қаптама өндірілген 18F-ФДГ партиясынан сапа бақылау зертханасына жіберіледі. Ішкі нормативтік құжаттамада белгіленген мерзімділікке сәйкес, әрбір оныншы партия үшін бөлек қаптама дайындалып, бактериологиялық себуге бағытталады. Әр партиядан алынған үлгілер арбитраждық үлгілердің мұрағатына орналастырылады. Қаптама түрі тұтынушының қажеттілігіне байланысты таңдалады:

- ішкі пайдалану үшін немесе
- дистрибуция (тарату) үшін.

Бастапқы қаптама (флакон немесе шприц) екінші қаптамаға — қорғаныш контейнеріне салынады 6-суретте көрсетілген.



Сурет 6- Бастапқы (құты) және қайталама (қорғаныш контейнер) орау

Тасымалдауға дайындау

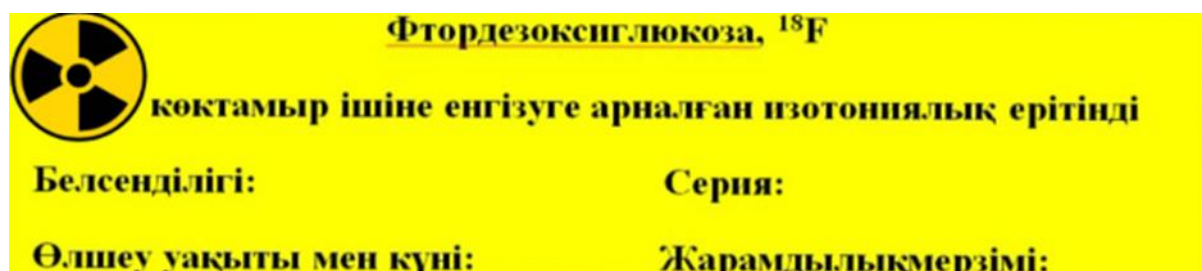
Дистрибуция алдында екінші қаптама (қорғаныш контейнер) үшінші қаптамаға — тасымалдауға арналған контейнерге орналастырылады. Тұтынушы түріне немесе қаптама мақсатына (сапаны бақылау, архивке сақтау немесе бактериологиялық себу) қарамастан, барлық қаптама түрлері міндетті түрде таңбалануға тиіс.

Бастапқы қаптаманың таңбалануы [74].

Бастапқы қаптама міндетті түрде арнайы жапсырмамен таңбаланады, онда келесі ақпарат көрсетілуі тиіс:

- радиациялық қауіп белгісі;
- атауы: «Фтордезоксиглюкоза, 18F»;

- дәрілік түрі: «Тамырішілік енгізуге арналған ерітінді»;
- белгіленген күн мен уақытқа сәйкес белсенділігі (МБк);
- партия нөмірі;
- жарамдылық мерзімі.



Сурет 7- Бастапқы қаптаманың жапсырма үлгісі

Екінші және үшінші қаптаманың таңбалануы

Екінші және үшінші қаптаманың жапсырмаларында мынадай мәліметтер көрсетіледі:

- радиациялық қауіп белгісі;
- өндірушінің атауы;
- препараттың атауы: «Фтордезоксиглюкоза, 18F»;
- халықаралық патенттелмеген атауы: «Флудезоксиглюкоза [18F]»;
- дәрілік түрі: «Тамырішілік енгізуге арналған ерітінді»;
- құрамы: «1 мл-де: фтор-18 түрінде 2-фтор-18F-2-дезоксид-глюкоза, натрий хлориді 9 мг, инъекцияға арналған су 1 мл»;
- стерильдік белгісі: «Стерильді»;
- препараттың мақсаты: «Диагностикаға арналған»;
- енгізу жолы: «Тамырішілік енгізіледі»;
- белгіленген күн мен уақытқа сәйкес белсенділігі (МБк);
- жалпы көлемі (мл).

Өндірілген 18F-ФДГ партиясының сапасын бақылау

Өндірілген партияның сапасын бақылау сапа бақылау зертханасында (8-сурет) жүргізіледі, ол ішкі нормативтік құжаттаманың және GMP талаптарына сәйкес әзірленген.



Сурет 8- Сапаны бақылау зертханасы

18F-ФДГ партиясы мынадай параметрлер бойынша тексеріледі:

- сыртқы түрі;
- радиохимиялық тазалығы;
- радионуклидтік тазалығы;
- химиялық тазалығы;
- осмолярлығы және қышқылдық-негіздік балансы (рН);
- стерильдігі және бактериялық эндотоксиндердің болмауы.

Сыртқы түрін бағалау:

Өнім арнайы қорғаныш қорғасын әйнегі бар тартпа ішінде визуалды түрде тексеріледі. 18F – ФДГ ерітіндісі мөлдір, түссіз немесе ашық сары түсті болуы тиіс.

1.3.2 Радиохимиялық тазалық

Бұл көрсеткіш — химиялық байланысқан радионуклидтің (фтор-18) негізгі затқа (18F-ФДГ) қатысты жалпы радиобелсенділіктегі үлесі.

Радиохимиялық тазалық жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ) және жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдістерімен, протондық радиодетекторларды қолдана отырып анықталады.

Радионуклидтік тазалық

Радионуклидтің түпнұсқалығын растау үшін оның жартылай ыдырау кезеңі өлшенеді, ол фтор-18 үшін белгіленген мәнге сәйкес болуы тиіс. Бұдан бөлек, гамма-спектрометрия әдісімен радионуклидтік құрамның сәйкестігі анықталады — гамма-кванттарының энергия спектрі өлшенеді.

Химиялық тазалық

Газдық хроматография, ЖТСХ және спот-тест арқылы анықталады. Спот-тест криптофикс-2.2.2 катализаторының мөлшерін анықтау үшін қажет, себебі оның жоғары концентрациясы құрысулар мен апноэге әкелуі мүмкін [75-78] .

Газдық хроматография арқылы 18F – ФДГ құрамындағы қалдық еріткіштердің мөлшері бағаланады.

Сапа бақылау уақыты:

Бүкіл сапаны бақылау процедурасы (бактериологиялық себуди қоспағанда) 15–20 минут ішінде жүргізіледі.

Өндірілген серияға құжаттама ресімдеу

Барлық сапа бақылау рәсімдері орындалғаннан кейін өндірілген ¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза (18F – ФДГ) партиясына паспорт ресімделеді. Партияның паспорты қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге 18F – ФДГ препаратын қаптамамен бірге жіберіледі. ¹⁸F-ФДГ өндірісі кезінде жүргізілген барлық операциялар мен технологиялық процестер тиісті жұмыс құжаттамасында егжей-тегжейлі тіркеледі. Бұл құжаттаманың ресімделуі Қазақстан Республикасының қолданыстағы санитариялық қағидалары мен гигиеналық нормативтеріне, атап айтқанда, «Радиоактивті заттар мен радиациялық көздермен жұмыс істеу кезінде санитариялық-эпидемиологиялық талаптар»

санитариялық қағидаларына (ҚР ДСМ № ҚР ДСМ-180/2020 бұйрығы, 4 қараша 2020 жыл) сәйкес жүргізіледі. Сонымен қатар, өндіріс пен сапа бақылауын ұйымдастыру тәртібі Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 23 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығымен бекітілген «Дәрілік заттарды өндіру қағидаларына (GMP)» сәйкес жүзеге асырылады.

1.3.3 Радиофармацевтикалық препараттардың (РФП) утилизациясы — радиоактивті заттармен жұмыс істеудің соңғы, бірақ аса маңызды кезеңі. Бұл процесс қатаң нормативтік талаптарға және радиациялық қауіпсіздік ережелеріне сай жүргізілуі тиіс.

Міне, РФП утилизациясының негізгі кезеңдері:

1. Утилизация алдындағы бағалау

- Радиоактивтілік деңгейін өлшеу: препаратта қалған радионуклидтердің белсенділігі анықталады.
- Жартылай ыдырау мерзімін ескеру: мысалы, ^{18}F изотопының жартылай ыдырау уақыты — шамамен 110 минут. Сондықтан біраз уақыттан соң белсенділігі айтарлықтай төмендейді.

2. Уақытша сақтау (деконтаминация алдындағы кезең)

- Қалдықтар қорғалған, белгіленген контейнерлерде сақталады.
- Олар арнайы «ыдырау бөлмесінде» немесе қалдық сақтау қоймаларында белгілі уақытқа дейін ұсталады.

3. Белсенділігі төмендеген соңғы қалдықтарды жою

- Радиоактивтілігі фондық деңгейге дейін төмендегеннен кейін, олар:
- кәдімгі медициналық қалдықтар ретінде жойылады (егер радиациясы қалмаған болса),
- немесе мамандандырылған ұйымдар арқылы радиоактивті қалдықтар ретінде тасымалданып, жойылады

4. Құжаттық рәсімдеу

- Әр утилизацияланған партия бойынша журнал жүргізіледі, оған:
- қалдық түрі мен көлемі,
- белсенділік деңгейі,
- утилизация күні мен әдісі,
- жауапты қызметкердің аты-жөні жазылады.

5. ҚР нормативтері мен халықаралық талаптар

- Қазақстанда бұл үдеріс:
- СанЕмН 2.6.1.3288-15 (радиациялық қауіпсіздік),
- ҚР «Радиациялық қауіпсіздік туралы» заңы,
- IAEA (МАГАТЭ) ұсынымдарына сай жүргізіледі [79].

1.4 Дайын өнім —« ^{18}F -ФДГ, инъекцияға арналған ерітінді» сапасын бақылау

^{18}F -ФДГ – позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) үшін қолданылатын радиофармацевтикалық препарат. Препараттың сапасын бақылау дайын өнімнің қауіпсіздігін, тиімділігін және сәйкестігін қамтамасыз ету үшін жүргізіледі.

Сапаны бақылау келесі негізгі көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- Сыртқы түрі: Ерітінді мөлдір, түссіз, механикалық қоспаларсыз болуы тиіс.
- Идентификация: Радиохимиялық талдау әдістерімен (мысалы, жұқа қабатты хроматография арқылы) ^{18}F -ФДГ сәйкестігі анықталады.
- Радиохимиялық тазалығы: Препараттағы негізгі радионуклид ^{18}F -ФДГ болуы тиіс, радиохимиялық тазалық деңгейі әдетте $\geq 95\%$ болуы қажет.
- Радионуклидтік тазалығы: Препарат құрамында бөгде радионуклидтер болмауы керек; тек ^{18}F радионуклиді анықталуы қажет.
- Химиялық тазалығы: Препаратта қоспалардың (мысалы, еріткіштер қалдықтары, ауыр металдар) деңгейі белгіленген шекті мөлшерден аспауы тиіс.
- рН мәні: Препараттың рН деңгейі 4,5–8,5 аралығында болуы тиіс.
- Бактериологиялық тазалық: Препарат апирогенді (бактериалды эндотоксиндерден таза) және стерильді болуы міндетті.
- Мөлшерленген белсенділік: Ерітіндінің радиоактивтілігі белгіленген нормалар шегінде болуы тиіс.
- Микробиологиялық тазалық: Микроорганизмдердің болмауын қамтамасыз ету үшін стерильділік тесті жүргізіледі.

Радиохимиялық тазалықты анықтау

Жабдық ретінде ЖҰХ (жұқа қабатты хроматография) немесе ЖӨСХ (жоғары өнімділік сұйық хроматография) қолданылады.

ЖҰХ дегеніміз — заттарды бөлу мен талдау әдісі, мұнда қозғалмайтын фаза ретінде жұқа қабатты сорбент (мысалы, кремний диоксиді немесе алюминий оксиді) пайдаланылады. Ол шыны, пластик немесе металл пластинкасының бетіне жұқа қабат етіп жағылады. Артықшылықтары: жылдам, қарапайым және арзан әдіс, бір уақытта бірнеше үлгіні талдауға болады, еріткіш шығыны аз.

ЖӨСХ дегеніміз — бұл өте жоғары қысыммен жүргізілетін сұйықтықтық хроматография әдісі, яғни еріткіш (қозғалмалы фаза) жоғары қысым арқылы хроматографиялық колонка ішінен өткізіледі. Бұл әдіс заттарды өте дәл, өте сезімтал және сандық түрде бөлу мен анықтауға мүмкіндік береді [80].

Әдіс:

- ^{18}F -ФДГ үлгісін қажетті концентрацияға дейін сұйылтыңыз (1–10 мкКи/мкл аралығы).
- 10 мкл үлгіні хроматографиялық жүйеге енгізіңіз.
- Хроматографиялық анализ жүргізіңіз.
- Радиохимиялық тазалықты есептеңіз:

Формула:

$$\text{Радиоохимиялық тазалық (\%)} = \left(\frac{{}^{18}\text{F-ФДГ пигінің ауданы}}{\text{Барлық радиоактивті пигтердің ауданы}} \right) * 100$$

Сәйкестік критерийі: Радиоохимиялық тазалық $\geq 95\%$.

Радионуклидтік қоспаларды анықтау

Жабдық ретінде Гамма-спектрометр қолданылады. Гамма-спектрометр — бұл сәулелену көзінен шығатын гамма-сәулелердің энергиясын және олардың қарқындылығын өлшейтін құрал. Яғни, ол радиоактивті изотоптарды анықтау және олардың сандық сипаттамаларын бағалау үшін қолданылады.

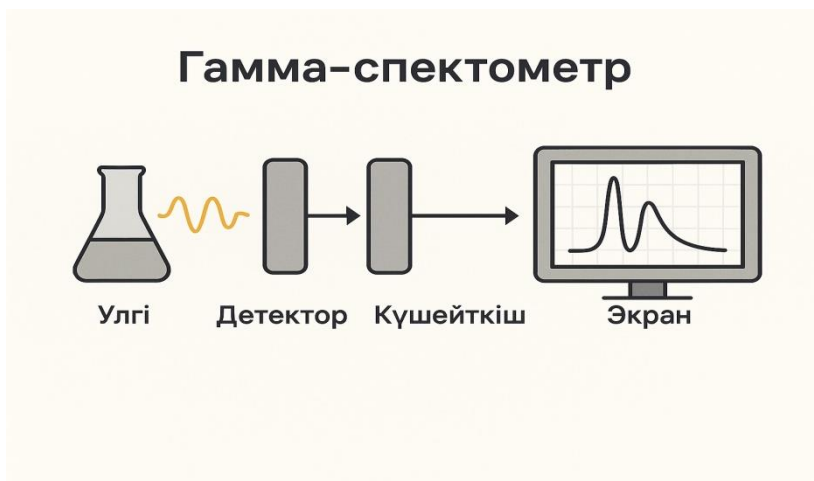
Гамма-спектрометрдің жұмысының мәні:

- Радиоактивті изотоптар ыдыраған кезде гамма-сәулелер шығарады.
- Әрбір изотоптың гамма-сәуле энергиясы белгілі бір ерекше мәнге ие (${}^{18}\text{F}$ үшін — 511 кэВ).
- Гамма-спектрометр осы сәулелерді қабылдап, энергиясы мен қарқындылығына қарай спектр түзеді.
- Сол спектр арқылы қандай изотоп бар екенін және оның қаншалықты мөлшерде екенін анықтайды.

Әдіс:

- 1 мл үлгіні кюветаға орналастырыңыз.
- 10 минут бойы спектрлік өлшеу жүргізіңіз.
- Спектрді талдап, бөгде радионуклидтердің бар-жоғын анықтаңыз.

Сәйкестік критерийі: ${}^{18}\text{F}$ -тен басқа радионуклидтер анықталмауы тиіс.



Сурет 9- Гамма-спектрометрiнiң жұмыс принципі

Мұндағы:

Үлгі - ${}^{18}\text{F}$ -ФДГ немесе басқа радионуклидті үлгі (сәуле шығаратын зат);

Детектор - гамма-сәулелерді тіркейтін құрылғы (мысалы, NaI(Tl) кристалды детектор немесе HPGe — жоғары таза германий детекторы);

Күшейткіш - детектордан алынған әлсіз сигналдарды күшейтетін құрылғы;

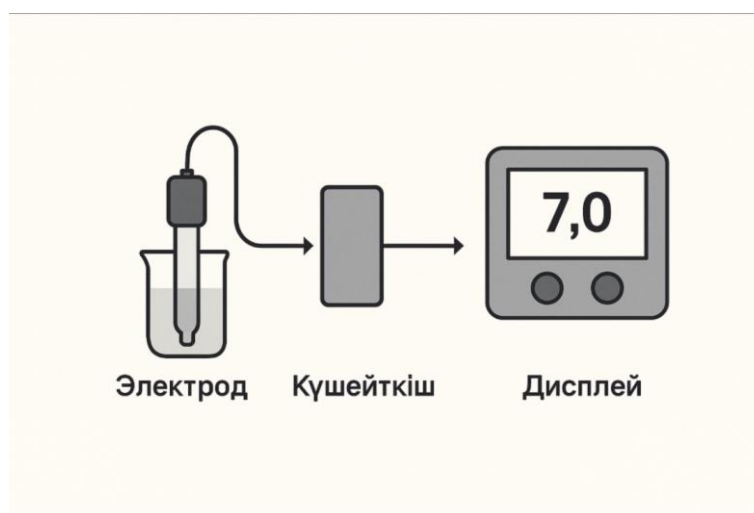
Экран - алынған спектр нәтижесін көрсететін монитор (компьютер экраны арқылы спектрограмма көрінеді) [81-83].

pH мәнін анықтау

Жабдықтар ретінде pH-метр немесе индикаторлық жолақтар қолданылады. pH-метр — ерітіндідегі сутек иондарының концентрациясын (яғни, қышқылдық немесе сілтілік дәрежесін) өлшейтін аспап.

Әдіс:

- pH-метрді стандартты буферлік ерітінділермен калибрлеңіз.
- 1 мл үлгінің pH мәнін өлшеңіз.
- 18F-ФДГ ерітіндісінің сапа бақылауында pH мәні әдетте 4,5–7,5 диапазонында болуы керек. Осыны өлшеу үшін арнайы калибрленген pH-метр қолданылады.



Сурет 10- pH-метр жұмыс принципі

Эндотоксиндерге тест (LAL-тест)

Жабдықтар: LAL-тест жиынтығы.

Әдіс:

- LAL реагенттері мен буферлік ерітінділерді дайындаңыз.
- Үлгіні сұйылтыңыз және тест жүргізіңіз.
- Инкубациядан кейін нәтиже талданады.

Стерильділікке тест

Жабдықтар: Бактериялар мен зең саңырауқұлақтарына арналған стерильді қоректік орталар.

Әдіс:

- 1 мл үлгіні екі ортаға еңгізіңіз.
- Бактериялар үшін 30–35°C, зеңдер үшін 20–25°C температурада 14 күн бойы инкубациялаңыз.
- Микроорганизмдердің өсуін бақылаңыз.

Қалдық еріткіштерді анықтау

Жабдықтар: Газдық хроматограф.

Әдіс:

- Үлгіні қажетті түрде дайындаңыз.
- Газдық хроматографта енгізу және талдау жүргізіңіз.
- Қалдық еріткіштер мен қоспалардың болуын тексеріңіз.

Құжаттама және есеп беру

- Барлық нәтижелер арнайы талдау хаттамасына енгізіледі.
- Хаттама талдауды жүргізген жауапты қызметкермен қол қойылады.
- Құжаттар сапа бақылау зертханасында белгіленген мерзімге дейін сақталады.

1.5 ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық процесіні зерттеу және оның GMP стандарттарына сәйкестігін талдау

^{18}F -ФДГ өндірісінің технологиялық сатыларын сипаттау

- Нысаны: NEPTIS DB синтез модулінде ^{18}F -ФДГ өндіру.
- Әр кезеңнің қысқаша сипаттамасы (облучение, радиохимиялық синтез, тазарту, сапаны бақылау және қаптау).
- GMP талаптарына қандай сатыда қандай талаптар қойылады (стерильдік, бақылау нүктелері, валидация).

Өндіріс процесінде жүргізілген бақылау шаралары

- Жұмыс орнын дайындау (климаттық жағдайлар, асептикалық аймақтар, желдету)[84-85].
- Қолданылған бақылау әдістері (мысалы, радиохимиялық тазалықты тексеру, стерильдік тесті, радионуклидтік тазалықты бағалау).

^{18}F -ФДГ сапасына қойылатын талаптарды орындау бойынша алынған нәтижелер

- ^{18}F -ФДГ үшін радиохимиялық тазалық көрсеткіштері (мысалға 95%-дан жоғары болуы керек).
- Тест нәтижелерін кесте түрінде ұсыну (мысалы, рН, стерильдік, апирогендік тестілер нәтижесі).

Технологиялық процеске енгізілген жетілдірулер мен ұсыныстар

- Стандартты процесті жақсарту үшін қандай ұсыныстар берілді (мысалға, өндіріс уақытын азайту, реагенттердің тиімділігін арттыру).
- Қолданылған тәжірибеден алынған практикалық қорытындылар.

Қорытынды

- ^{18}F -ФДГ өндіріс процесінің GMP талаптарына сәйкестігі бойынша жалпы қорытынды.
- Жұмыс нәтижесінің диссертациялық жұмыстың мақсатына сәйкестігі.

^{18}F -Фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық сатыларын және оларға қойылатын GMP талаптарын сипаттау [86-88].

^{18}F -Фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) — позитрондық эмиссиялық томографияда (ПЭТ) қолданылатын негізгі радиофармацевтикалық препараттардың бірі. Оның өндірісі бірнеше негізгі технологиялық сатыдан тұрады. Әрбір сатыда Good Manufacturing Practice (GMP) стандарттарының талаптары міндетті түрде сақталуы қажет. Бұл талаптар өнімнің сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін қамтамасыз етеді.

1.5.1 Радионуклидті өндіру

Процесс:

- Циклотрон көмегімен ^{18}O - H_2O нысанасына протондармен сәулелендіру арқылы ^{18}F фтор ионы өндіріледі.

GMP талаптары:

- Радиациялық қауіпсіздік: жұмыс аймағы радиациядан қорғалған болуы керек.
- Сәулелендіру құрылғысының техникалық жағдайы және қызмет көрсетуі үнемі тіркеліп отырады.
- Шикізат (обогащённая ^{18}O - H_2O) сапасы сертификатталған болуы керек.

Радиохимиялық синтез

Процесс:

- ^{18}F фторид иондары прекурсормен реакцияға түсіп, ^{18}F -ФДГ түзіледі (мысалы, NEPTIS DB автоматты модулі арқылы).

GMP талаптары:

- Синтез модулі валидатталған болуы тиіс (яғни синтездің әр циклы қайталанғанда бірдей нәтиже беру керек).
- Қолданылатын реагенттер (қоспалар, еріткіштер) фармацевтикалық сапада болуы шарт (Ph. Eur., USP талаптарына сәйкес).
- Процесс толық автоматтандырылған және оқшауланған ортада жүргізілуі қажет [89-91].

Тазарту процесі

Процесс:

- Радиохимиялық синтезден кейін өнім арнайы сүзгілеу картридждері арқылы тазартылады (QMA, Alumina N, C18 картридждерінен өткізіледі).

GMP талаптары:

- Барлық картридждер мен сүзгілер алдын ала калибрленген және қолдануға жарамдылығы расталған болуы керек.
- Тазарту процесі толық құжатталған (Batch Record), әрбір партия үшін жазба жүргізіледі.

- Бөгде қоспалардың деңгейі фармакопоялық талаптарға сәйкес бақыланады.

Финалдық форманы алу

Процесс:

- Тазартылған ^{18}F -ФДГ ерітіндісі инъекцияға арналған стерильді препарат ретінде дайындалады.

GMP талаптары:

- Дайын өнім стерильді ортада (Grade A/Class 100 ламинарлы бокс ішінде) құйылады.

- Инъекциялық ерітінді тек қана бір рет қолданылатын стерильді жабдықтармен құйылады.

- Өнімнің радиохимиялық, радионуклидтік тазалығы және физико-химиялық көрсеткіштері шекті мәндерден аспауы керек [92].

Сапаны бақылау

Процесс:

- Дайын өнім әр партия сайын сапа сынақтарынан өтеді: радиохимиялық тазалық, радионуклидтік тазалық, рН деңгейі, апирогендік тест, стерильдік тест, ерітілген қалдық еріткіштердің болуы.

GMP талаптары:

- Барлық аналитикалық әдістер валидацияланған болуы шарт (мысалы, ТСХ, ГЖХ, ЖӨСХ әдістері).

- Әрбір тест жүргізу процесі SOP (Standard Operating Procedure) бойынша реттелген.

- Нәтижелер бақылау лимиттеріне сәйкес келуі тиіс.

Қаптау және таңбалау

Процесс:

- ^{18}F -ФДГ ерітіндісі радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ететін арнайы контейнерлерге құйылып, таңбаланады.

GMP талаптары:

- Әрбір контейнерге радиоактивтілік белгісі, өнімнің аты, көлемі, белсенділігі, дайындалу уақыты және жарамдылық мерзімі көрсетіледі.

- Таңбалау фармакопоя талаптарына сәйкес жүргізіледі.

- Қапталған өнімнің тасымалдануы мен сақталуы үшін арнайы стандартты операциялық рәсімдер (SOP) бар [93].

^{18}F – ФДГ өндірісінде өнімнің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында өндірістің әрбір кезеңінде бақылау шаралары ұйымдастырылады. Good Manufacturing Practice (GMP) талаптарына сәйкес, бұл бақылаулар өндірістік процестің тұрақтылығын, өнімнің біртектілігін және спецификацияларға сәйкестігін дәлелдеуге бағытталған.

Өндіріс процесінде жүргізілетін негізгі бақылау шаралары төмендегідей:

Жұмыс ортасын бақылау

- Ауа сапасы: Өндіріс аймағында микробиологиялық тазалық пен бөлшектердің саны бақыланады. Ауа үлгілерін алу және бактериологиялық себінділер жасау арқылы асептикалық жағдайлар қамтамасыз етіледі.

- Температура мен ылғалдылық: Өндірістік бөлмелердің температурасы және салыстырмалы ылғалдылығы тұрақты түрде өлшеніп, белгіленген диапазонда ұсталады (мысалы, температура +18—+25°C, ылғалдылық 45–65%).

- Қысым айырмашылығы: Аймақтар арасында оң қысымның сақталуы қамтамасыз етіледі, бұл бөгде контаминацияны болдырмауға мүмкіндік береді.

Қолданылатын материалдар мен реагенттердің сапасын бақылау

- Барлық бастапқы материалдар мен реагенттер өндіріске жіберілмес бұрын сапа бақылауынан өтеді (сертификаттарын тексеру, сәйкестікке верификация жасау).

- Реагенттердің сақтау шарттары қатаң бақыланып, жарамдылық мерзімдері тұрақты қадағаланады.

Операторлардың гигиенасы мен жұмыс киімінің бақылауы

- Операторлар өндіріс аймағына тек қана арнайы стерильді киімдермен кіруге міндетті.

- Киімнің стерильділігі және гигиеналық талаптарға сәйкестігі күнделікті тексеріліп отырады.

- Операторлардың біліктілігі мен асептикалық жұмыс дағдылары жүйелі түрде бағаланады (микробиологиялық мониторинг нәтижелері негізінде).

Жабдықтар мен аппаратураның бақылауы

- Синтез модульдері (мысалы, NEPTIS DB), автоклавтар, ламинарлы бокстар және басқа құрылғылар алдын ала квалификациядан (IQ, OQ, PQ) өткізіледі.

- Әр құрылғыға жоспарлы техникалық қызмет көрсетіледі және тиісті журналдарға тіркеледі.

Өндіріс процесін бақылау

- Әрбір өндірістік қадам үшін нақты процедуралар (SOP) бекітілген және әрбір операция орындалғаннан кейін арнайы өндірістік журналдарға (Batch Production Record) жазылады [94-96].

- Негізгі критикалық бақылау нүктелері (Critical Control Points, CCP) алдын ала анықталған және әр партия үшін қатаң мониторинг жүргізіледі.

Аяқталған өнімді сапалық бақылау

- 18F – ФДГ дайын партиясына келесі бақылаулар жүргізіледі:

- Радионуклидтік тазалықты анықтау: ¹⁸F-тен басқа радионуклидтердің болмауын тексеру.

- Радиохимиялық тазалықты анықтау: ТСХ немесе ЖӨСХ әдістерімен жүргізіледі.
- рН мәнін анықтау: арнайы калибрленген рН-метрлер арқылы.
- Стерильдік тест: 14 күндік инкубация арқылы бактериялар мен саңырауқұлақтардың болмауын тексеру.
- Апирогендік тест (LAL-тест): пирогендердің болмауын растау.
- Қалдық еріткіштерді анықтау: газды хроматография әдісімен жүргізіледі.

Құжаттандыру

- Барлық өндірістік және бақылау процестері толық көлемде құжатталады.
- Құжаттар GMP талаптарына сәйкес сақталып, кез келген аудит кезінде ұсынуға дайын күйде болуы тиіс.

¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза сапасына қойылатын талаптарды орындау бойынша алынған нәтижелер [97].

¹⁸F – ФДГ — пациенттерге инъекция түрінде енгізілетін диагностикалық радиофармацевтикалық препарат болғандықтан, оның сапасына қойылатын талаптар өте жоғары. Препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз ету үшін дайын өнім әрбір өндірістік партияда халықаралық фармакопеялар (Еуропалық фармакопея, АҚШ фармакопеясы) мен GMP стандарттарына сәйкес тексеріледі.

Өндіріс барысында алынған нәтижелер төмендегі сапа көрсеткіштері бойынша бағаланды:

Радионуклидтік тазалық

- Талап: Препарат тек ¹⁸F радионуклидін қамтуы тиіс. Басқа радионуклидтердің болуына жол берілмейді.
- Нәтиже: Гамма-спектрометриялық талдау нәтижелері бойынша дайын өнімде бөгде радионуклидтер анықталмады. Радионуклидтік тазалық көрсеткіші 99,9%-дан жоғары болды.

Радиохимиялық тазалық

- Талап: Радиохимиялық тазалық деңгейі кемінде 95% болуы тиіс.
- Нәтиже: Жұқа қабатты хроматография (ТСХ) әдісімен жүргізілген талдау нәтижесінде радиохимиялық тазалық 97,5–98,7% аралығында болды.

рН деңгейі

- Талап: ¹⁸F-ФДГ ерітіндісінің рН деңгейі 4,5–8,5 аралығында болуы керек.
- Нәтиже: рН-метрмен жүргізілген өлшеу нәтижесінде препараттың рН деңгейі 6,2–6,8 диапазонында анықталды, бұл белгіленген талаптарға толық сәйкес келеді [98].

Стерильдік сынақ

- Талап: Препараттың толық стерильдігі қамтамасыз етілуі тиіс.

- Нәтиже: 14 күн бойы бактериялық және зеңдік дақылдарда инкубация жүргізілгеннен кейін ешқандай микробиологиялық өсінділер байқалмады. Бұл дайын өнімнің толық стерильдігін дәлелдеді.

Апирогенділік (пирогендердің болмауы)

- Талап: Препаратта пирогендік заттар болмауы тиіс (LAL-тест нәтижесі бойынша).

- Нәтиже: LAL-тест нәтижелері пирогендердің болмағанын көрсетті, яғни дайын өнімнің апирогендік қасиеті расталды.

Қалдық еріткіштердің мөлшері

- Талап: Радиохимиялық синтез кезінде қолданылған органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері фармакопоялық нормадан аспауы тиіс.

- Нәтиже: Газды хроматография әдісімен жүргізілген талдау нәтижесінде қалдық еріткіштер (ацетон, этанол) мөлшері шекті мәндерден айтарлықтай төмен болды.

Физикалық сипаттамалар

- Талап: Препараттың түсі түссіз, мөлдір болуы керек, бөгде механикалық қосындылар болмауы тиіс.

- Нәтиже: Визуалды бақылау нәтижесінде дайын өнім мөлдір, түссіз және бөгде бөлшектерсіз екені анықталды [99-101].

1.5.2 Технологиялық процеске енгізілген жетілдірулер мен ұсыныстар

¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) өндірісінің тиімділігін арттыру және өнім сапасын одан әрі жақсарту мақсатында өндіріс процесінде бірқатар жетілдірулер енгізілді. Бұл шаралар GMP талаптарына сәйкестікті күшейтуге, өндірістік шығындарды оңтайландыруға және өнімділікті арттыруға бағытталды.

Синтез процесінің автоматтандырылуын жетілдіру

- Индикатор: NEPTIS DB синтез модулі жұмысында бағдарламалық жасақтаманы жаңарту арқылы реакцияның уақытын оңтайландыру жүргізілді.

- Нәтиже: Синтез уақыты 5–7 минутқа қысқарып, өнімнің жалпы шығымдылығы 3–5%-ға артты.

Тазарту сатысын оңтайландыру

- Индикатор: Радиохимиялық тазалау кезінде қолданылатын картридждер жүйесі қайта қарастырылды (мысалы, жаңа жоғары тиімділік көрсететін Alumina-N картридждері қолданылды) [102].

- Нәтиже: Радиохимиялық тазалықтың орташа көрсеткіші 1,2%-ға жақсарды және бөгде қоспалардың қалдық мөлшері төмендеді.

Стерильдік жағдайларды бақылауды күшейту

- Индикатор: Асептикалық аймақта ауа үлгілеу және операторлардың қолынан микробиологиялық сынама алу жиілігі арттырылды.

- Нәтиже: Асептикалық ортаның контаминация деңгейі 30%-ға төмендеді, бұл дайын өнімнің стерильділік көрсеткіштерінің тұрақтылығын арттырды.

Сапа бақылау әдістерін оңтайландыру

- Индикатор: Радиохимиялық тазалықты анықтау үшін жоғары өнімділік сұйықтық хроматографиясы (ЖӨСХ) әдісі енгізілді.

- Нәтиже: Бақылау нәтижелерінің нақтылығы артты, радиоактивті қоспаларды анықтау сезімталдығы жоғарылады.

Қалдық еріткіштерді бақылауды күшейту

- Индикатор: Газды хроматография әдісі жетілдірілді (ішкі стандарт қосу арқылы өлшеу дәлдігі арттырылды).

- Нәтиже: Қалдық еріткіштердің концентрациясы бұрынғыдан анағұрлым төмен деңгейде бақыланды, өнімнің қауіпсіздік көрсеткіштері жақсарды.

Оқыту және персоналды біліктілігін арттыру

- Индикатор: Операторлар үшін асептикалық жұмыс әдістері бойынша қосымша оқыту тренингтері ұйымдастырылды.

- Нәтиже: Операторлардың GMP талаптарына сәйкестігі бағалау кезінде 15%-ға жоғарылады (ішкі аудит нәтижелері бойынша).

^{18}F -Фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) өндірісі — жоғары дәлдік пен сапаны талап ететін күрделі технологиялық процесс. Бұл процесті Good Manufacturing Practice (GMP) стандарттарына сәйкес ұйымдастыру дайын өнімнің қауіпсіздігін, тиімділігін және тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін негізгі шарт болып табылады [103-105].

Жүргізілген зерттеу нәтижелері көрсеткендей:

- ^{18}F -ФДГ өндірісінің барлық технологиялық сатылары (радионуклид өндіру, радиохимиялық синтез, тазарту, сапа бақылау, қаптау және таңбалау) GMP талаптарына толық сәйкес жүргізілді.

- Әрбір сатыда қажетті өндірістік және сапалық бақылау шаралары ұйымдастырылып, құжаттық рәсімдеу толық қамтамасыз етілді.

- Алынған нәтижелер дайын өнімнің сапалық көрсеткіштерінің (радиохимиялық тазалық, радионуклидтік тазалық, стерильдік, апирогендік қасиет, рН деңгейі және физикалық сипаттамалары) фармакопея талаптарына толық сәйкес келетінін дәлелдеді.

- Өндірістік процесті оңтайландыру және сапаны тұрақтандыру мақсатында бірқатар технологиялық жетілдірулер енгізілді, соның нәтижесінде өнімнің сапасы артты және өндірістік тиімділік жоғарылады.

Осылайша, зерттеу нәтижелері ^{18}F -ФДГ өндіріс процесінің GMP стандарттарына сәйкестігін растайды және радиофармацевтикалық препараттардың халықаралық сапа талаптарына жауап беретіндігін дәлелдейді.

1.6 Позитронды эмиссиялық томография (ПЭТ).

Бұл процедура үшін әдетте бірнеше секундтан бірнеше сағатқа дейінгі жартылай шығарылу кезеңі бар β^+ эмитенттері пайдаланылады. Ең жиі қолданылатын позитронды шығаратын РН көміртегі-11 (^{11}C), азот-13 (^{13}N), оттегі-15 (^{15}O) және фтор-18 қолданылады.

Радионуклид ^{18}F ең көп қолданылады. Айтарлықтай сома жарияланымдар галий-68 (^{68}Ga), рубидий-82 (^{82}Rb) сияқты генераторлық радионуклидтерді пайдалануға арналған. PET процедурасының құны SPECT-тен айтарлықтай жоғары [106-108]. Ол 1000 доллардан 35 000 долларға дейін өзгереді. Сарапшылардың пікірінше, біз басқа позитрон шығаратын радионуклидтерді пайдаланудың артуын күтуіміз керек, өйткені ПЭТ-тің айтарлықтай жоғары құнына қарамастан, бұл сала қарқынды дамып келеді.

Асқазан-ішек жолдарының қатерлі ісіктерін диагностикалау мәселесі сәулелік диагностиканың заманауи инвазивті емес әдістерін клиникалық тәжірибеге енгізгеніне қарамастан клиникалық медицинаның өзекті міндеті болып қала береді.

Мұндай ісіктерді бастапқы анықтауда негізгі рөл атқаратын эндоскопиялық зерттеу ісіктің орган қабырғасынан тыс таралуын анықтауға, аймақтық лимфа түйіндерінің күйін бағалауға, басқа мүшелердегі алыс метастаздарды анықтауға мүмкіндік бермейді. Осы локализацияның ісіктерін диагностикалауда және біріктірілген емдеу нәтижелерін бағалауда сәулелік зерттеу әдістері үлкен маңызға ие [109].

Клиникалық тәжірибеге ультрадыбыстық (ультрадыбыстық) және ең үлкен дәрежеде рентгендік компьютерлік томография (КТ) және магниттік-резонанстық томография (МРТ) сияқты жаңа диагностикалық әдістерді енгізу ісік патологиясының таралуы туралы қосымша ақпарат алу процесін айтарлықтай жақсартты. Алайда бірқатар жағдайларда айтарлықтай қиындықтар сақталады. Аталған зерттеу әдістері, олардың артықшылықтарына қарамастан, әдетте тек құрылымдық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді.

Бір фотонды эмиссиялық компьютерлік және позитронды-эмиссиялық (екі фотонды) томография сияқты ядролық мыс - цина әдістерін әзірлеу және клиникалық тәжірибеге енгізу арқылы бұл мәселені шешуде айтарлықтай қадам жасалды. Бұл әдістер қалыпты жағдайда жүретін функционалдық процестерді визуализациялауға және неопластикалық патология пайда болған кезде инвазивті емес биопсияның бір түрін жүргізуге мүмкіндік берді.

Алайда, радионуклидті бейнелеу әдістерінің көмегімен анықталған патологиялық өзгерістердің нақты локализациясын анықтау қиын, бұл қатерлі ісіктері бар науқастарды басқару тактикасына қатысты одан әрі әрекеттерді едәуір қиындатады.

ПЭТ сканері келесі негізгі компоненттерден тұрады, визуалды бинесі 10-суретте көрсетілген.

1.Гентри (Gantry): Науқастың айналасында орналасқан детекторлар сақинасы [101]. Бұл құрылым радионуклидтердің ыдырауы кезінде пайда болатын гамма-сәулелерді тіркейді.

2.Пациент үстелі: Науқас осы үстелге жатып, сканерлеу аймағына енгізіледі. Үстелдің қозғалысы сканерлеу процесін оңтайландырады.

3.Детекторлар жүйесі: Гамма-сәулелерді тіркейтін құрылғылар. Олар көбінесе люциций-иттербий силикат кристалдарынан жасалған, жоғары сезімталдық пен жылдам жауап беру уақытымен ерекшеленеді.

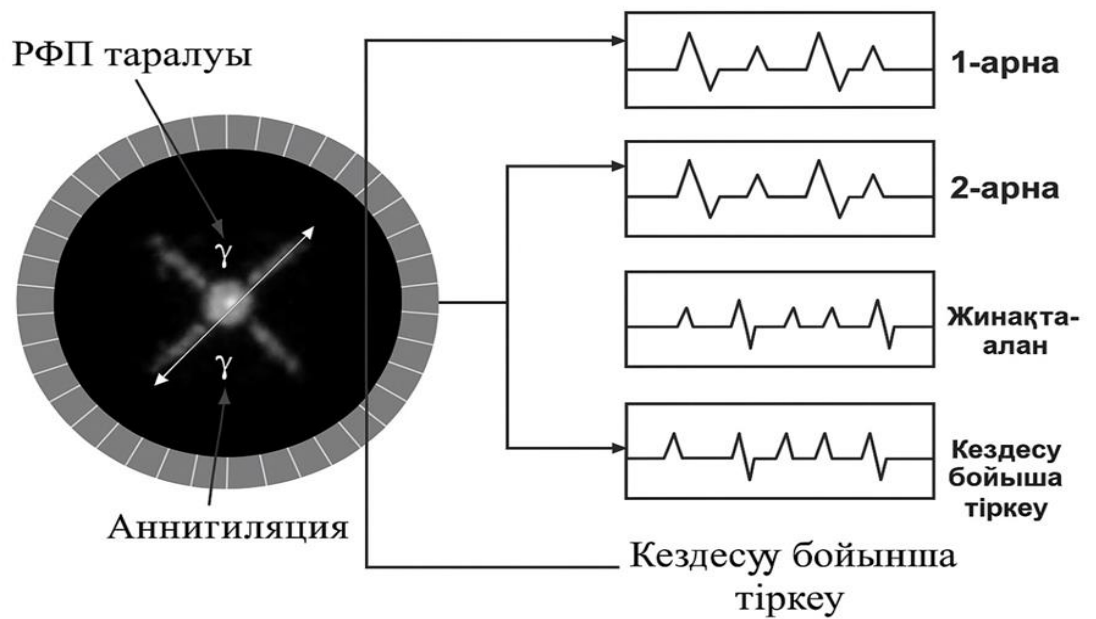
4.Компьютерлік жүйе: Жиналған деректерді өңдеп, үш өлшемді бейнелерге айналдырады. Бұл жүйе арнайы бағдарламалық қамтамасыз етумен жабдықталған.



Сурет 11- ПЭТ аппаратының визуалды көрінісі

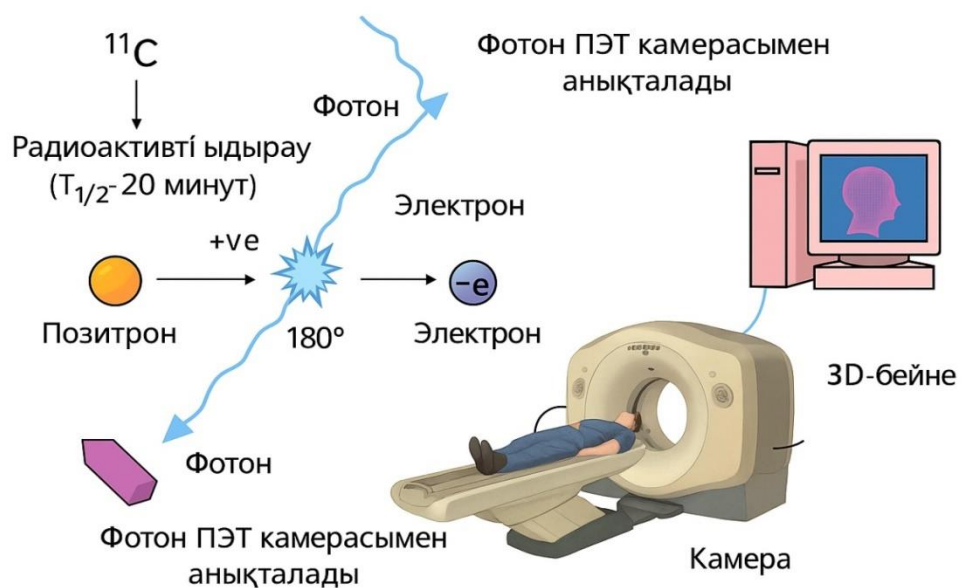
1.6.1 ПЭТ принципі

Позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ) әдісінде протон саны нейтрондардан басым болатын, жартылай ыдырау мерзімі өте қысқа радионуклидтер пайдаланылады. Бұл изотоптардың ядросы тұрақты күйге өткенде (${}^Z_aX \rightarrow {}^{Z-1}_aY + \beta^+$) позитрон бөлініп шығады, ол өз кезегінде протонның нейтронға айналуы нәтижесінде түзіледі ($p \rightarrow n + \beta^+$). Бос күйде қозғалған позитрон қоршаған ортадағы электронмен кездескен кезде аннигиляция үрдісі орын алады [103-106]. ПЭТ әдісінің негізі — осы аннигиляция нәтижесінде пайда болатын екі гамма-кванттың бір мезгілде анықталуына сүйенеді (9-сурет). Бұл гамма-кванттар 511 кэВ энергиясымен бір-біріне қарсы 180° бағытта таралады.



Сурет 12- ПЭТ жұмысының принципі

Гамма-кванттар томографтағы сақина тәрізді жүйе бойына орналастырылған детекторлар (кристалдар) жұбы арқылы анықталады. Егер екі түрлі детектор бір уақытта сәуле сигналын қабылдаса, бұл құбылыс “кездесу” немесе “совпадение” деп аталады [107]. Мұндай жағдайда аннигиляция орын алған нүкте осы екі детекторды біріктіретін түзу сызықтың бойында орналасқан деп есептелінеді. (12-суретте)



Сурет 13 -ПЭТ жұмысының сызбалық бейнесі

Позитронды-эмиссиялық және компьютерлік томографияны (ПЭТ–КТ) біріктіре отырып жүргізу әдісі бір уақытта ағзаның құрылымдық (морфологиялық) және қызметтік (функционалдық) өзгерістерін бағалауға мүмкіндік береді. Бұл тәсіл зерттеу нәтижелерін дәл сәйкестендіріп, интерпретация кезіндегі ауытқуларды азайтады [108-111]. Шетелдік дереккөздерде онкологиялық тәжірибеде ПЭТ–КТ әдісін қолдануға қатысты ақпарат жеткіліксіз әрі кей жағдайда қайшылықты сипатта беріледі. Ал отандық ғылыми еңбектерде бұл тақырыпқа арналған материалдар мүлдем дерлік кездеспейді.

2. ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ

Диссертациялық жұмыста зерттеу нысаны ретінде радиофармацевтикалық препарат — 18F – ФДГ өндірісі технологиясының ғылыми әдебиеттердегі деректеріне негізделген сапа бақылау әдістері, өндіріс ерекшеліктері және GMP талаптарына сәйкестігі алынды.

Зерттеу барысында отандық және шетелдік ғылыми әдебиеттер, халықаралық GMP стандарттары, Қазақстан Республикасы Фармакопеясының талаптары, ғылыми мақалалар, монографиялар және 18F – ФДГ өндірісіне арналған әдістемелік нұсқаулықтар пайдаланылды.

Аналитикалық талдау — әдеби дереккөздердегі мәліметтер жинақталып, ғылыми негізде жүйеленді және талданды.

Салыстырмалы зерттеу әдісі — Қазақстандағы және шетелдегі 18F – ФДГ өндірісінің талаптары мен ерекшеліктері салыстырылып, ұқсастықтары мен айырмашылықтары анықталды.

Құрылымдық талдау — өндіріс процесінің кезеңдері құрылымдық түрде бөлшектеніп, әр кезеңге тән ерекшеліктер анықталды.

Зерттеу жұмысы барысында аналитикалық талдау әдісі қолданылды. Бұл әдіс ғылыми әдебиеттер мен нормативтік құжаттардан алынған мәліметтерді жүйелеу және бағалау арқылы жүзеге асырылды.

Аналитикалық талдау шеңберінде:

Қазақстан Республикасында және шетел мемлекеттерінде (АҚШ, Германия, Жапония) 18F-ФДГ радиофармацевтикалық препараты өндірісінің ерекшеліктері қарастырылды [112];

- Әр елдің өндіріс технологиялары, қолданылатын синтез модульдері, сапа бақылау әдістері және GMP стандарттарының орындалу деңгейі сипатталды;
- Ғылыми мақалалар, монографиялар, ұлттық және халықаралық фармакопея талаптары зерделенді;
- Әдеби деректер негізінде өндіріс процесінің кезеңдері мен сапа стандарттары жүйеленді.

Аналитикалық талдау радиофармацевтикалық өндірістегі заманауи үрдістерді анықтауға және отандық өндірістің даму әлеуетін бағалауға мүмкіндік берді.

налитикалық талдау шеңберінде 18F – ФДГ радиофармацевтикалық препараты өндірісінің ерекшеліктері Қазақстан Республикасы мен шетелдік алдыңғы қатарлы мемлекеттер (АҚШ, Германия, Жапония) мысалында жан-жақты қарастырылды [113].

Зерттеу барысында әр елдегі өндіріс технологиясының ұйымдастырылу деңгейі, қолданылатын синтез модульдері, сапа бақылау әдістері мен GMP талаптарының сақталу ерекшеліктері салыстырмалы түрде сипатталды. Әсіресе өндіріс үдерісінің автоматтандырылу деңгейі, радиациялық қауіпсіздік

шаралары және дайын өнімнің сапасына қойылатын талаптар арасындағы айырмашылықтар жүйеленді.

Ғылыми мақалалар, салалық монографиялар, халықаралық және ұлттық фармакопеялар (USP, EP, ҚР Фармакопеясы) негізінде нормативтік және технологиялық талаптар сарапталды. Әдебиет деректеріне сүйене отырып, ¹⁸F-ФДГ өндірісінің негізгі кезеңдері мен сапа стандарттары жүйеленіп, халықаралық тәжірибемен үндестігі айқындалды [114].

Жүргізілген талдау нәтижесінде радиофармацевтикалық өндірістегі заманауи үрдістер, инновациялық тәсілдер мен стандарттау ерекшеліктері анықталды. Сонымен қатар, отандық өндірістің даму әлеуеті мен халықаралық тәжірибеге бейімделу мүмкіндіктері бағаланды.

Салыстырмалы зерттеу әдісі

Аналитикалық талдау нәтижелері негізінде салыстырмалы зерттеу жүргізілді.

Салыстырмалы зерттеу барысында:

Қазақстандағы ¹⁸F – ФДГ өндірісінің деңгейі мен шетелдік өндірістік тәжірибелер салыстырылды;

Өндіріс процестеріндегі ұқсастықтар (GMP талаптарын сақтау, стерильділік бақылауы, сапа менеджменті) мен айырмашылықтар (жабдықтардың түрі, автоматтандыру деңгейі, нормативтік талаптар) анықталды;

Әр елде қолданылатын сапа бақылау әдістері (мысалы, радиохимиялық тазалықты анықтау тәсілдері, радионуклидтік тазалықты бақылау, микробиологиялық тестілеу) салыстырылды;

Қазақстандағы радиофармацевтикалық өндірістің бәсекеге қабілеттілігін арттыру үшін шетелдік тәжірибеден алынатын мүмкіндіктер айқындалды.

Бұл әдіс жұмыстың ғылыми жаңалығын және практикалық маңыздылығын арттыруға ықпал етті.

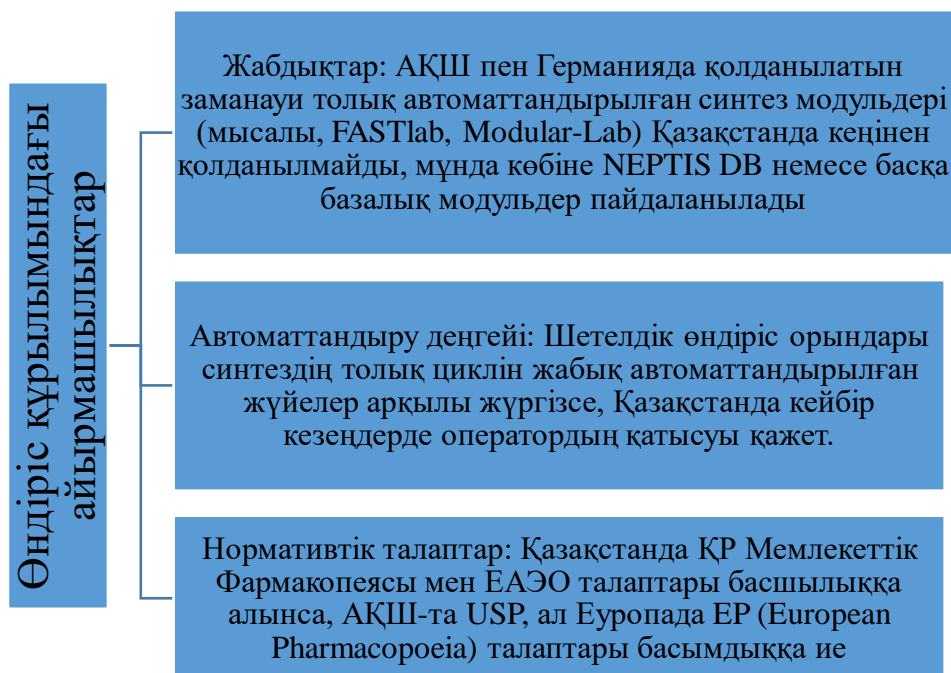
Зерттеу барысында алынған барлық мәліметтерді өңдеу және жинақтау үшін қорытындылау әдісі қолданылды [115-117].

Аналитикалық талдау нәтижелері негізінде салыстырмалы зерттеу әдісі қолданылды. Бұл тәсіл Қазақстан Республикасындағы ¹⁸F – ФДГ радиофармацевтикалық препараты өндірісінің жағдайын АҚШ, Германия және Жапония сияқты елдердің тәжірибесімен салыстыра отырып, негізгі артықшылықтары мен шектеулерін анықтауға бағытталды.

Салыстырмалы талдау барысында өндіріс процесінде орындалатын GMP талаптарының сақталу деңгейі, сапа менеджменті жүйелері, стерильділік пен радиациялық қауіпсіздік шаралары бойынша ортақ ұқсастықтар байқалды. Атап айтқанда, барлық елдерде өндіріс жүйелері қатаң түрде валидацияланады, сапа бақылауы кезең-кезеңімен жүргізіледі және дайын өнімнің радиохимиялық тазалығы, нуклидтік тазалығы, пирогенсіздігі мен стерильділігі міндетті түрде

тексеріледі. Сонымен қатар өндіріс құрылымынан да көп айырмашылықты байқауға болады.

Сызба 2 – Өндіріс құрылымдағы айырмашылықтар



Сапа бақылау әдістерін салыстыру нәтижесінде де бірқатар ерекшеліктер анықталды. Мысалы:

- Радиохимиялық тазалықты анықтау үшін Қазақстанда негізінен жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) қолданылады, ал Германияда жоғары өнімділік сұйық хроматографиясы (ЖӨСХ) кеңінен қолданылады;
- Радионуклидтік тазалықты бағалауда шетелде автоматты спектрометрлер мен нақты градуирленген өлшеуіштермен жұмыс жүргізіледі;
- Микробиологиялық бақылау әдістері де әртүрлі болуы мүмкін: мысалы, Жапонияда жылдам микробиологиялық скрининг әдістері енгізілген [119-121].

Салыстырмалы зерттеу нәтижесінде Қазақстандағы радиофармацевтикалық өндірістің даму әлеуеті мен шетелдік тәжірибені бейімдеу мүмкіндіктері айқындалды. Атап айтқанда, синтез процесін толық автоматтандыру, заманауи сапа бақылау әдістерін енгізу, халықаралық фармакопея талаптарын оқыту бағдарламаларына кірістіру отандық өндірістің бәсекеге қабілеттілігін арттыруға ықпал етеді.

Зерттеу барысында алынған барлық ақпарат жүйеленіп, қорытындыланды. Бұл тәсіл диссертациялық жұмыстың ғылыми жаңалығын арттырып қана қоймай, оның практикалық құндылығын да күшейтті.

Қорытындылау барысында:

- Өртүрлі әдебиеттер мен зерттеулерден алынған деректер бір жүйеге келтірілді;
- Негізгі ғылыми нәтижелер мен қорытындылар қалыптастырылды;
- Қазақстанда ^{18}F -ФДГ препаратын өндіру саласындағы жетілдіру бағыттары анықталды;
- Ғылыми ұсыныстар әзірленді.

Қорытындылау әдісі зерттеу нәтижелерінің тұжырымдалуына және диссертацияның практикалық ұсыныстар жасау деңгейінің жоғары болуына жағдай жасады.

Зерттеу барысында өндіріс процесінің кезеңдері өзара байланыста қарастырылып, жүйелі талдау әдісі қолданылды.

Қорытындылау барысында:

- Радиофармацевтикалық препараттар өндірісі жөніндегі әртүрлі отандық және халықаралық ғылыми әдебиеттер мен нормативтік құжаттардан алынған мәліметтер салыстырылып, өзара сәйкестендіріліп бір жүйеге келтірілді;
- Жүргізілген әдеби және салыстырмалы талдаулар негізінде ^{18}F -ФДГ өндірісінің технологиялық кезеңдері, сапа бақылау әдістері және GMP талаптарының орындалуы бойынша негізгі ғылыми қорытындылар жасалды;
- Қазақстандағы радиофармацевтикалық өндірісті, соның ішінде ^{18}F -ФДГ препаратын өндіру саласын жетілдіруге бағытталған нақты ұсыныстар тұжырымдалды. Олардың ішінде синтез процесін автоматтандыру, заманауи жабдықтарды енгізу, кадрлар даярлау жүйесін жетілдіру және халықаралық тәжірибені бейімдеу мәселелері қамтылды;
- Практикалық маңызы жоғары ғылыми ұсыныстар дайындалып, олар оқу процесіне енгізуге және өндірістік процестерді жетілдіруге бағытталды.

Жүйелі талдау мақсаты:

- ^{18}F -фтордезоксиглюкоза өндірісінің әр технологиялық кезеңінің бір-біріне ықпалын бағалау;
- Процесстердің кіріс және шығыс параметрлерін, олардың өнім сапасына әсерін анықтау.

Нәтижесі:

- Өндірістің әрбір кезеңінің маңыздылығы белгіленді;
- Сапаға әсер ететін негізгі критикалық нүктелер анықталды.
- Бұл әдіс дайын өнімнің сапасын қамтамасыз ету үшін технологиялық үдерістерді оңтайландыруға мүмкіндік берді.

Құжаттық талдау әдісі:

^{18}F -ФДГ өндірісіне қойылатын талаптарды түсіну және салыстыру мақсатында құжаттық талдау әдісі қолданылды.

Құжаттық талдау аясында:

Қазақстан Республикасы Фармакопеясы, Еуропалық фармакопея, АҚШ ***Фармакопеясы талаптары салыстырылып зерттелді;***

GMP стандарттары және радиофармацевтикалық өндіріс бойынша халықаралық нұсқаулықтар қарастырылды.

Нәтижесі:

Қазақстандағы және шетелдегі нормативтік талаптар арасындағы ұқсастықтар мен айырмашылықтар анықталды;

Қазақстан өндірісін жетілдіруге арналған ұсыныстар жасалды.

Құжаттық талдау аясында:

- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы, Еуропалық Фармакопея (EP) және АҚШ Фармакопеясы (USP) сияқты жетекші нормативтік құжаттар салыстырылып зерттелді;

- GMP стандарттарының (Good Manufacturing Practice) жалпы принциптері мен радиофармацевтикалық өндіріс үшін әзірленген халықаралық нұсқаулықтар (мысалы, IAEA, WHO, EMA құжаттары) қарастырылып, сәйкестік деңгейі мен практикалық қолданылуы бағаланды [122].

Талдау нәтижесінде:

- Қазақстандағы және шетелдік фармакопеялар мен GMP талаптары арасындағы ортақ талаптар (мысалы, стерильділік, радиохимиялық тазалық, радиоактивтілік шектері, микробиологиялық бақылау талаптары) және ерекшеліктері (сапа бақылау әдістемелері, жабдықтарға қойылатын талаптар, валидация мен құжаттама жүргізу тәсілдері) анықталды;

- Қазақстандағы ^{18}F -ФДГ өндірісіне шетелдік нормативтік тәжірибені бейімдеу арқылы жетілдіру мүмкіндіктері айқындалды;

- Құжаттық деректерге сүйене отырып, отандық өндіріс жүйесін жақсартуға бағытталған ұсыныстар әзірленді. Олардың ішінде өндіріс процестерін автоматтандыру, сапа бақылау әдістерін халықаралық стандарттарға сәйкестендіру және кадрлық дайындықты күшейту мәселелері басымдыққа ие болды.

Контент-талдау әдісі

Ғылыми мақалалар, әдістемелік нұсқаулар және нормативтік құжаттардағы ақпарат құрылымдалған түрде талданды.

Контент-талдау шеңберінде:

- ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) өндірісі, сапа бақылауы және GMP талаптары бойынша ғылыми мақалалар, әдістемелік нұсқаулықтар және халықаралық фармакопеялар мазмұны құрылымдалған түрде талданды;

- Зерттелген әдебиет көздерінде жиі кездесетін негізгі терминдер, ұғымдар және өндірістік процестерге қатысты анықтамалар жүйеленіп, олардың ғылыми маңыздылығы анықталды;

- Ақпарат көздеріндегі мазмұндық бірліктердің жиілігі, контекстік мағынасы мен қолдану саласы сараланып, талдау кестелері жасалды.

Нәтижелері:

- Зерттеу барысында пайдаланылатын ғылыми және өндірістік терминологияның бірізділігі қамтамасыз етілді. Бұл ғылыми жұмыстың тұтастығы мен тілдік нақтылығын арттырды;

- Радиофармацевтикалық өнімдердің өндірісі мен сапа бақылауына қатысты ең өзекті және жиі талқыланатын тақырыптар анықталып, әрі қарайғы зерттеу бағыттары нақтыланды;

- Ақпаратты сұрыптап талдау арқылы диссертациялық жұмыстың теориялық және әдістемелік негізі күшейтілді.

Эксперттік бағалау әдісі

Зерттеу барысында радиофармацевтикалық өндіріс саласындағы мамандардың пікірлеріне сүйене отырып, эксперттік бағалау әдісі қолданылды.

Эксперттік бағалау барысында:

- Синтез процесіндегі маңызды технологиялық кезеңдер талқыланды;
- Сапа бақылау критерийлерінің маңыздылығы сарапталды;
- Өндірістік процестердің тәуекел факторлары бағаланды.

Нәтижесі:

Диссертацияда ғылыми негізделген тәжірибелік ұсыныстар әзірленді;

Өндірістің критикалық басқару нүктелері нақты анықталды.

SWOT-талдау әдісі

¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) радиофармацевтикалық препараты өндірісінің қазіргі жағдайын бағалау мақсатында SWOT-талдау әдісі қолданылды. Бұл әдіс саладағы ішкі (күшті және әлсіз жақтар) және сыртқы (мүмкіндіктер мен қауіптер) факторларды жүйелі түрде талдауға, өндірістің болашағына стратегиялық көзқараспен қарауға мүмкіндік береді.

Күшті жақтары (Strengths):

- Технологиялық жабдықталуы: Өндіріс процесінде NEPTIS DB секілді заманауи синтез модульдерінің қолданылуы өндірістің сенімділігін және өнім сапасын қамтамасыз етеді.

- GMP стандарттарының орындалуы: Өндірістік аймақтарда санитарлық-гигиеналық талаптардың сақталуы, COP әзірленуі және сапа кепілдігі жүйесінің болуы – халықаралық стандарттарға сәйкестікті дәлелдейді.

- Сапа бақылау жүйесінің енгізілуі: Радиохимиялық тазалық, нуклидтік тазалық, пирогенсіздік, стерильділік және рН өлшеу сияқты параметрлер бойынша толық сапа бақылауы жүргізіледі.

- Қазақстандағы сұраныс: Онкологиялық және неврологиялық ауруларды ерте диагностикалау мақсатында ¹⁸F-ФДГ-ға деген қажеттіліктің артуы.

Әлсіз жақтары (Weaknesses):

- Кадр жетіспеушілігі: Радиофармацевтикалық өндіріс саласында GMP талаптарына сәйкес жұмыс істей алатын мамандардың саны шектеулі.
- Қаржылық тәуелділік: Қымбат жабдықтар мен реагенттердің импортына тәуелділік, ішкі өндірістік базаның шектеулігі.
- Логистика мәселелері: Радиофармпрепараттың қысқа жартылай ыдырау мерзіміне байланысты тасымалдау және жеткізу процестері қиындық тудырады.
- Валидация және квалификация процестерінің шектеулі дамуы: Кейбір жабдықтар мен процестердің толық валидацияланбағандығы.

Мүмкіндіктер (Opportunities):

- Нарықтың кеңеюі: Ядролық медицина мен ПЭТ-технологиялардың дамуына байланысты радиофармацевтикалық препараттарға сұраныстың артуы.
- Инновацияларды енгізу: Халықаралық тәжірибені қолдана отырып, толық автоматтандырылған жүйелер мен роботтандырылған синтез желілерін енгізу мүмкіндігі.
- Аймақтық көшбасшылық: Қазақстан Орталық Азияда радиофармацевтикалық өнім өндірісін жолға қойып, экспорттық бағытта дами алады.
- Ғылыми-зерттеу серіктестік: Университеттермен, ғылыми-зерттеу орталықтарымен және шетелдік ұйымдармен бірлескен жобаларды іске асыру арқылы білім және тәжірибе алмасу.

Қауіптер (Threats):

- Импорттық тәуелділік: Синтез модульдері, реагенттер мен фармакопепялық стандарттар сырт елдерден әкелінеді, бұл әлемдік нарықтағы өзгерістерге тәуелді етеді.
- Реттеуші талаптардың қатаюы: Радиоактивті материалдарды қолдану және сақтау ережелерінің күрделенуі өндіріс процесін тежейді.
- Бәсекелестіктің артуы: Болашақта шетелдік өндірушілердің отандық нарыққа енуі ықтимал.
- Қаржыландыру шектеулері: Инвестициялардың жеткіліксіздігі өндірістік процесті жаңғырту мен кеңейтуді қиындатады [123-125].

SWOT-талдау нәтижесінде ¹⁸F-ФДГ өндірісінің күшті жақтары мен даму мүмкіндіктері айқындалды. Бұл әдіс өндірістік үдерістерді жетілдіру жолдарын анықтауға, стратегиялық бағыттар бойынша ұсыныстар жасауға және Қазақстанда радиофармацевтикалық салада сапалы өнім өндіруге жол ашуға негіз болды.

Кесте 3- Жалпы қолданылған әдістердің мақсаты мен мәні

№	Қолданылған зерттеу әдісі	Мақсаты мен мәні
1	Аналитикалық талдау әдісі	Мәліметтерді жинақтау және бағалау
2	Салыстырмалы зерттеу әдісі	Өндірістерді салыстыру
3	Қорытындылау әдісі	Мәліметтерді жинақтау және ұсыныстар жасау
4	Жүйелі талдау әдісі	Технологиялық процестердің өзара байланысын зерттеу
5	Құжаттық талдау әдісі	Нормативтік талаптарды салыстыру
6	Контент-талдау әдісі	Әдебиеттерді құрылымдау және сараптау
7	Эксперттік бағалау әдісі	Маман пікірлері арқылы бағалау
8	SWOT-талдау әдісі	Күшті және әлсіз жақтарды, мүмкіндіктер мен қауіптерді анықтау

Зерттеу әдістерінің барлығы белгілі және дәлелденген құжаттардан мәліметтер алынады.

3. СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМДЕР МЕН ОҚУӘДІСТЕМЕЛІК НҰСҚАУЛЫҚТАРДЫ ӘЗІРЛЕУ

3.1 18F – ФДГ препараты негізінде GMP стандарты негізінде SOP әзірлеу

Диссертациялық жұмыста SOP және де оқу әдістемелік нұсқаулық жасалды. Стандартты операциялық рәсімдер (SOP) – зерттеулерді жүргізуге арналған хаттамаларда, жоспарларда, бағдарламаларда немесе нұсқаулықтарда көрсетілген қызмет түрлері мен зерттеу әдістерін сипаттайтын және құжат түрінде рәсімделген белгіленген тәртіптер.

Стандартты операциялық рәсімдер (SOP) – белгілі бір процесті немесе әрекеттер тізбегін орындау әдістемесін егжей-тегжейлі сипаттайтын құжат. SOP-дың басты мақсаты – процестердің тұрақтылығын, сапалылығын, қайталанғыштығын қамтамасыз ету және қызметкерлер арасында ортақ түсінік қалыптастыру.

Диссертация бойынша:

1. «Қызметкерлердің гигиеналық ережелері»;
2. «Арнайы киіммен жұмыс істеу»;
3. «Радиофармпрепараттардың қаптамасын және таңбалануын тексеру бойынша сынақтар жүргізу тәртібі»
4. « «Фтородезоксиглюкоза18F» РФП алу, инъекцияға арналған ерітінді» NEPTIS DB синтез модулінде»
5. « «Фтородезоксиглюкоза18F» РФП инъекцияға арналған ерітіндісіне сапалық талдау» SOP-дер әзірленді

SOP халықаралық GMP (Good Manufacturing Practice) стандарттарына, сондай-ақ тиісті салалық және ұлттық талаптарға сәйкес әзірленуі тиіс.

SOP әзірлеу кезеңдері

1. Қажеттілікті анықтау

Қандай процесс үшін SOP қажет екенін айқындау (мысалы, радиофармацевтикалық препараттың сапа бақылауы, өндірісі, жабдықты калибрлеу, персонал гигиенасы және т.б.).

2. Ақпарат жинау

• Процесс туралы барлық тиісті ақпаратты жинау: заңнамалық талаптар, фармакопея ережелері, ішкі өндірістік стандарттар.

3. Бастапқы жобаны әзірлеу

• Процесті кезең-кезеңімен сипаттау. Әр қадам түсінікті және дәйекті болуы тиіс.

4. Ішкі сараптама

• SOP жобасын тәжірибелі қызметкерлерге немесе жауапты бөлімшеге қарап шығу үшін беру.

5. Бекіту және ресми тіркеу

•Бекітілгеннен кейін СОР нөмірленеді, тіркеледі және барлық тиісті бөлімшелерге таратылады.

Кесте 4- Стандартты СОР бөлімдері:

№	Бөлім атауы	Мазмұны
1	Құжат туралы мәліметтер	СОР коды, атауы, нұсқасы, күшіне енген күні
2	Мақсаты мен қолданылу саласы	СОР қандай процестерге және қай бөлімшелерге қолданылады
3	Терминдер мен анықтамалар	Құжаттағы арнайы терминдерге түсініктеме
4	Жауапкершілік	Әр қызметкердің міндеттері мен жауапкершілігі
5	Процедура (рәсімнің сипаттамасы)	Қадамдар ретімен, нақты, толық сипатталады
6	Қауіпсіздік шаралары	Қажет болған жағдайда қауіпсіздік талаптары жазылады
7	Құжаттама	Қандай журналдар немесе формалар толтырылуы керек екені
8	Байланысты құжаттар	Осы СОР-мен байланыстағы басқа құжаттар тізімі
9	Қосымшалар (егер қажет болса)	Форм алар, сызбалар, кестелер

СОР жазу ережелері

- Нақты және анық болу
- Әр қадамды түсінікті, қысқа әрі мағыналы етіп баяндау.
- Бірізділік сақтау
- Барлық рәсімдер бір логикалық тәртіппен жазылуы керек (уақытша немесе технологиялық реттілік бойынша).
- Жаңа нұсқалар жасау тәртібі
- Қажет болған жағдайда СОР қайта қаралып, жаңа нұсқасы шығарылады (нұсқа өзгерісінің тарихын сақтау қажет).
- Стандартталған тіл қолдану
- Бұйрық райлы сөйлемдер (“орындау керек”, “тексеру керек”, “жүргізіледі”) пайдаланылады.

- Формат пен дизайн
- Барлық СОР бірдей шрифтпен (мысалы, Times New Roman, 12–14 кегль), жоларалық интервал 1–1,5 болуы керек.
- Құжаттың сәйкестігін қамтамасыз ету
- Барлық СОР ішкі аудитпен немесе сапа бөлімімен тексерілуі тиіс.
- «Қызметкерлердің гигиеналық ережелері» СОР сипаттамасы және талдауы

Мақсаты:

Радиофармацевтикалық препараттарды өндіру барысында микробиологиялық және радиоактивті контаминацияны болдырмау мақсатында қызметкерлердің жеке гигиеналық талаптарын стандарттау.

Мазмұны:

Бұл стандартты операциялық рәсім (СОР) радиофармацевтикалық өнімдердің сапасын сақтау және өндірістік аймақта стерильді ортаны қамтамасыз ету үшін қызметкерлердің міндетті түрде сақтауы тиіс гигиеналық талаптарды сипаттайды. Құжат келесі негізгі ережелерді қамтиды:

- Өндіріс аймағына кірер алдында қызметкерлердің қолдарын арнайы антисептикалық құралдармен өңдеуі;
- Жеке қорғаныс құралдарын (арнайы киім, қолғап, бас киім, аяқ киім) дұрыс пайдалану және уақтылы ауыстыру;
- Өндірістік аймақта тексеруден өткен және денсаулығында ақауы жоқ қызметкерлердің ғана жұмыс істеуі;
- Жеке заттарды (сағат, әшекей бұйымдар, телефон) өндіріс аймағына алып кіруге тыйым салу;
- Радиоактивті ластанудың алдын алу үшін жұмыс уақытында арнайы дезактивациялық шараларды сақтау;
- Аймаққа кірер және шығар кезде шлюз аймақтарында зарарсыздандыру ережелерін сақтау.

Талдау:

Қызметкерлердің жеке гигиенасы радиофармацевтикалық препараттардың сапасына және пациент қауіпсіздігіне тікелей әсер етеді. GMP стандарттарына сәйкес (GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products) радиофармацевтикалық өндірісте қызметкерлер ең үлкен қауіп көзі болып табылады.

Сондықтан гигиеналық рәсімдердің нақты жазылып, міндетті түрде сақталуы өнімнің микробтық ластану қаупін төмендетеді және өндіріс тиімділігін арттырады.

Әсіресе радиофармацевтикалық өнімдер сияқты қысқа жартылай ыдырау кезеңі бар препараттар үшін стерильділік пен тазалық ерекше маңызға ие. Бұл СОР-да қызметкерлердің әрбір әрекеті үшін нақты регламент орнатылған, бұл GMP талаптарына толық сәйкес келеді.

«Қызметкерлердің гигиеналық ережелері» стандартты операциялық рәсімінің енгізілуі өндірістік процестің қауіпсіздігін, өнімнің сапасын және дайын радиофармацевтикалық препараттардың сенімділігін қамтамасыз етеді.

Бұл СОР микробтық және радиоактивті контаминацияның алдын алуға мүмкіндік беріп, өндіріс аймағында талап етілетін жоғары деңгейдегі стерильді ортаны сақтауға ықпал етеді.

Диссертациялық жұмыс шеңберінде әзірленген бұл құжат радиофармацевтикалық өндірістің GMP талаптарына сәйкестігін арттырудағы маңызды қадам болды.

«Қызметкерлердің гигиеналық ережелері»: Америкалық және Қазақстандық стандарттар бойынша салыстырмалы талдау

Америкалық стандарттар (FDA, USP, GMP)

1. АҚШ-тағы негізгі талаптар:

Радиофармацевтикалық және басқа стерильді өнімдер өндірісінде қызметкерлердің гигиенасы FDA 21 CFR Part 211 (“Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals”) және USP <823> Radiopharmaceuticals for PET сияқты құжаттармен реттеледі.

Негізгі талаптар:

- Қызметкерлер арнайы дайындықтан өтеді және стерильді өндірісте жұмыс істейтіндерге жеке гигиена бойынша оқыту жүргізіледі.

- Өндірістік аймаққа тек арнайы стерильді киім киіп қана кіруге рұқсат етіледі.

- Қолды және дененің ашық бөліктерін арнайы антисептиктермен өңдеу міндетті.

- Жеке заттарды (телефон, әшекей бұйымдар) таза аймаққа кіргізуге толық тыйым салынады.

- Денсаулығы нашарлаған қызметкерлерді (суық тию, тері зақымдануы) дереу жұмыстан шеттету керек.

- Қызметкерлердің өндірістік аймақта жүру бағыты, әрекеттері барынша шектелген болуы тиіс (микробтық контаминацияны азайту үшін).

- Арнайы шлюздер арқылы аймақтарға кіру, әр деңгейге сәйкес киім қабаттарын ауыстыру міндетті.

Қысқаша: АҚШ стандарттарында қызметкерлердің стерильді аймаққа кіруі қатты қадағаланады және гигиена талаптары өте қатаң.

Қазақстандық стандарттар (GMP ҚР, Фармакопея, СанПиН)

Қазақстандағы негізгі талаптар:

Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттарды өндіруде қызметкерлердің гигиенасы келесі құжаттармен реттеледі:

- ҚР ДСМ №KR DSM-203/2021 бұйрығымен бекітілген «Дәрілік заттарды өндіруге арналған GMP талаптары»,

- ҚР Фармакопеясы (1-басылым, 2-том),

•СанПиН 2.6.1.3288-15 «Иондаушы сәулелену көздерімен жұмыс істеу кезінде санитариялық-эпидемиологиялық талаптар».

Негізгі талаптар:

•Қызметкерлер өндірістік аймаққа кірер алдында арнайы оқыту курстарынан өтуі тиіс.

•Арнайы киіммен қамтамасыз ету міндетті, әр таза аймаққа сәйкес киім ауыстырылады.

•Қолды антисептикпен өңдеу және жеке қорғаныс құралдарын толық қолдану талап етіледі.

•Жеке заттарды алып кіруге, косметикалық құралдарды пайдалануға тыйым салынады.

•Сауықтыру тексерулерінен міндетті өту және медициналық анықтамалары болуы қажет.

•Жұмыс кезінде жеке гигиеналық тәртіп пен аймақтар арасындағы қозғалысты барынша шектеу керек.

Қазақстан стандарттары да АҚШ стандарттарына ұқсас қатал гигиеналық талаптарды қояды, бірақ кейбір жерде нақты техникалық егжей-тегжейлері (мысалы, қанша минут ішінде қол жуу керек деген сияқты) толық нақты жазылмаған.

АҚШ стандарттары қызметкерлердің гигиенасына өте жоғары, нақты техникалық деңгейде талап қояды (әр қадам минутына дейін жазылады). Қазақстан стандарттары да жоғары талаптар ұсынады, бірақ егжей-тегжейлер жағынан кейде жалпылама сипатта беріледі.

Екі елдің де мақсаттары бірдей — өнім сапасын және пациент қауіпсіздігін қамтамасыз ету, бірақ тәжірибе жүзінде АҚШ тәжірибесі көп жағдайда нақтырақ, автоматтандырылған процедуралармен ерекшеленеді.

Қазақстанда да соңғы жылдары GMP талаптарын халықаралық деңгейге жақындату жұмыстары белсенді жүргізілуде.

«Радиофармпрепараттардың қаптамасын және таңбалануын тексеру бойынша сынақтар жүргізу тәртібі» тақырыбына СОР жазылып мына мәліметтерді қамтыды:

Радиофармпрепараттардың қаптамасын және таңбалануын тексеру тәртібі

Зерттеу барысында радиофармацевтикалық препараттарға қойылатын қаптама және таңбалау талаптары егжей-тегжейлі зерттелді. Бұл сынақтар өнімнің сапасын, қауіпсіздігін және GMP талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін маңызды рөл атқарады.

Анализ жүргізу үшін келесі нормативтік және әдістемелік құжаттар пайдаланылды:

•ҚР Фармакопеясы (жалпы талаптар)

•GMP стандартының 9-бөлімі (Packaging and Labeling)

•Радиофармацевтикалық препараттар бойынша ішкі сапа құжаттары
Зерттеу барысында төмендегі аспектілер ескерілді:

1. Қаптаманың физикалық тұтастығын бағалау:

Препараттың бастапқы (мысалы, флакон) және сыртқы (қорғаныс контейнер, картон қорап) қаптамалары визуалды тексеруден өткізілді. Бұл кезеңде қаптама материалының бүтіндігі, герметикалығы, зақымдардың болмауы (жарықтар, майысулар, сызаттар) ескерілді.

2. Таңбалау сәйкестігін тексеру:

Әрбір дайын өнім бірлігінің этикеткасында келесі деректердің толық және дұрыс жазылғаны қаралды:

•Препарат атауы (мысалы, « ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза»)

•Радионуклид түрі және белсенділігі (МБк)

•Жарамдылық мерзімі мен өндірілген күні

•Сақтау шарттары (мысалы, $+2\dots+8^\circ\text{C}$)

•Партия нөмірі

•Радиоактивті белгі (трелоба)

3. Қолмен тексеру және құжаттау:

Әр партияны шығару алдында арнайы журналда және бақылау парақтарында тексеру нәтижелері тіркелді. Сәйкессіздіктер анықталған жағдайда бұл туралы ақау актісі толтырылып, сапа бөліміне хабарланды.

4. Қауіпсіздік шаралары:

Тексеру жұмыстары радиациялық бақылау аймағында өткізілді. Қызметкерлер қорғаныс құралдарын (қорғасын алжапқыштар, қалқандар) пайдаланды және радиациялық жүктеме деңгейі тіркеліп отырды.

Жүргізілген сынақ нәтижесінде радиофармацевтикалық препараттардың қаптамасы мен таңбалануы GMP және ұлттық стандарттарға толық сәйкес келетіні анықталды.

^{18}F – ФДГ радиофармацевтикалық препаратының NEPTIS DB синтез модулінде алыну үдерісіне байланысты зерттеу барысын сипаттайтын диссертациялық бөлімге арналған әдістемелік сипаттама (анализ түрінде):

^{18}F – ФДГ РФП алу тәртібі бойынша COP-де мына мәліметтер қамтылған:

^{18}F – ФДГ радиофармацевтикалық препаратының синтезі бойынша технологиялық процесс NEPTIS DB автоматтандырылған модулі арқылы егжей-тегжейлі талданды. Бұл модуль қазіргі заманғы GMP талаптарына сай жұмыс істейтін толық автоматтандырылған жабдық болып табылады және РФП өндірісінің қауіпсіздігін, қайталанғыштығын және тиімділігін қамтамасыз етеді.

1. Радиоизотопты өндіру

NEPTIS DB модулімен жұмыс істеу алдында ^{18}F изотопы циклотронда [$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$] реакциясы арқылы алынған. Бұл реакция кезінде байытылған ^{18}O -суды (H_2^{18}O) жоғары энергиялы протондармен сәулелену нәтижесінде фтор-18

изотопы түзіледі. Реакция аяқталған соң, алынған $^{18}\text{F}^-$ иондары синтез модуліне беріледі.

2. Синтез үдерісі

NEPTIS DB модулі бірнеше автоматтандырылған кезеңдерден тұрады:

1. Иондық фторидті ұстау $^{18}\text{F}^-$ ионы анионалмастырушы колонкада ұсталып, әрі қарай реагенттермен синтез жүргізу үшін дайындалады.

2. Сұйылту және кептіру

• $^{18}\text{F}^-$ ионы ацетонитрил сияқты кептіргіш еріткішпен бірге буланып, судан толық тазартылады.

3. Нуклеофильдік фторлау

• Құрғақ $^{18}\text{F}^-$ ионы арнайы прекурсормен (мысалы, маннозо-трифлат) реакцияға түсіп, аралық қосылыс (FDG-предшественник) түзіледі.

4. Гидролиз / деацетилирование

• Қорытынды өнімді алу үшін аралық қосылыс гидролизге ұшырайды (қышқылдық немесе сілтілік ортада), нәтижесінде ^{18}F -ФДГ түзіледі.

5. Картридждік тазалау

• Препарат бірнеше сүзгілеу кезеңдерінен өтеді (C18, Alumina, QMA) – бұл радиохимиялық және химиялық тазалықты қамтамасыз етеді.

6. Стерильдеу

• Стерильді сүзгі арқылы соңғы өнім (инъекцияға арналған ерітінді түріндегі ^{18}F -ФДГ) шығады.

Алынған ерітінді арнайы көп дозалық флаконға құйылып, белгіленген уақыт пен белсенділікті көрсете отырып таңбаланады.

• Сапа бақылауы бөлімінде дайын препарат радиохимиялық тазалыққа, рН, пирогенділік, микробиологиялық тазалық және радионуклидтік сәйкестікке тексеріледі.

NEPTIS DB модулі арқылы синтезделген ^{18}F -ФДГ жоғары радиохимиялық тазалыққа және GMP талаптарына толық сәйкес келеді. Модульдің автоматтандырылғандығы адам факторынан туындайтын қателіктерді азайтып, өнімнің сапасы мен өндіріс қауіпсіздігін жоғарылатады.

« ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза» радиофармацевтикалық препаратына сапалық талдау жүргізу әдісі тақырыбында СОР жазылды. Жалпы СОР мазмұны:

Зерттеу барысында « ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза» (^{18}F -ФДГ) радиофармацевтикалық препаратының инъекцияға арналған ерітіндісіне сапалық талдау жүргізілді. Бұл талдау препарат құрамында мақсатты радионуклид – фтор-18 изотопының бар-жоғын және бөгде радионуклидтердің болмауын анықтау мақсатында орындалды.

Сапалық талдау келесі әдістермен жүзеге асырылды:

1. Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі қолданылды. Бұл әдіс арқылы ерітіндідегі негізгі зат (^{18}F -ФДГ) пен ықтимал радиохимиялық қоспалардың миграциялық қасиеттері зерттелді. Арнайы силикагель табақшасы мен

ацетонитрил-сулы тасымалдаушы жүйе пайдаланылды. Алынған нәтижелер бойынша препараттың негізгі компоненті дұрыс сәйкестендірілді.

2. Гамма-спектрометрия көмегімен радионуклидті сәйкестендіру жүргізілді. Талдау нәтижесінде 511 кэВ энергиялы фотондар тіркелді, бұл ^{18}F изотопына тән көрсеткіш болып табылады. Спектрде бөгде радионуклидтердің шыңдары байқалмады, бұл препараттың радионуклидтік тазалығының жоғары екенін дәлелдеді.

3. рН деңгейін өлшеу үшін алдын ала калибрленген рН-метр қолданылды. Өлшеу нәтижесі ерітінді рН деңгейінің 7.0–7.5 аралығында екенін көрсетті, бұл фармакопея талаптарына толық сәйкес келеді.

Жүргізілген сапалық талдаулар препараттың сәйкестігін, радиохимиялық тазалығын және қолдануға жарамдылығын растады. Барлық әдістер GMP талаптарына және Қазақстан Республикасының қолданыстағы нормативтік құжаттарына сәйкес жүргізілді.

3.2 ^{18}F – GMP стандарты негізінде радиофармацевтикалық препарат ^{18}F -фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық аспектілері бойынша оқу бағдарламасына әдістемелік нұсқаулық әзірлеу

Бұл оқу-әдістемелік нұсқаулық медициналық және фармацевтикалық ЖОО-ларда «Фармация» және «Радиофармация» мамандықтары бойынша білім алушыларға арналған. Нұсқаулық студенттердің практикалық машықтарын жетілдіруге және өзіндік жұмыстарын ұйымдастыруға бағытталған. Болашақ радиофармацевтика мамандарына ^{18}F -ФДГ өндірісінің негізгі кезеңдерін, радиациялық қауіпсіздік ережелерін, сапа бақылау процедураларын және GMP стандарттарына сай өндірісті ұйымдастыру қағидаларын үйрету. Студенттерге ^{18}F -ФДГ өндірудің барлық технологиялық және сапа бақылау кезеңдерін толықтай меңгерту, сондай-ақ GMP талаптарына сәйкес өндірістік ортада жұмыс істеу дағдыларын қалыптастыру.

Оқу құралы төмендегі құжаттарға негізделіп әзірленді:

- ҚР ДСМ №ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы;
- GMP (Good Manufacturing Practice) стандарттары;
- ҚР Ұлттық Фармакопеясы;
- ICH Q10: Фармацевтикалық сапа жүйесі;
- ISO 13485;
- Еуропалық Фармакопея.

Негізгі терминдер мен ұғымдар:

• ^{18}F -ФДГ: ПЭТ-диагностикада қолданылатын радиофармацевтикалық препарат.

•Синтез модулі: Радиохимиялық синтез автоматтандырылған құрылғыда жүргізілетін жүйе.

- Элюция: Еріткіш арқылы радионуклидті бөлу процесі.
- Стерильділік: Бактерия, саңырауқұлақ және вирустардың болмауы.
- Радиациялық бақылау: Радионуклидтермен жұмыс істеу кезінде қауіпсіздік шараларын бақылау.

Технологиялық үдерістің кезеңдері:

1.¹⁸F өндірісі: Циклотронда $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ реакциясы арқылы фтор-18 изотобы алынады.

2.Синтез кезеңі: Автоматтандырылған NEPTIS DB жүйесінде фтор-18 көмегімен ¹⁸F-ФДГ синтезделеді.

3.Тазалау:

Картридждер мен қатты фазалық экстракция арқылы радиохимиялық қоспалардан тазартылады.

4.Формуляция:

Инъекцияға жарамды буферлік ерітіндіге сұйылтылып, дайын өнім күйіне жеткізіледі.

5.Қаптама және таңбалау:

Дайын өнім стерильді флакондарға құйылып, тиісті радиациялық таңбалармен белгіленеді.

Сапа бақылау:

- Радионуклидтік тазалық (энергетикалық спектр талдауы);
- Радиохимиялық тазалық (ЖҚСХ, ЖҰХ әдістері);
- Микробиологиялық сынақтар (стерильділік, пирогенділік);
- рН және көлемдік белсенділік тексерісі.

GMP талаптарына сәйкестік:

- Өндірістік аймақтарды бөлу және таза аймақтарға қолжетімділікті шектеу;
- СОР (стандартты операциялық рәсімдер) жүргізу;
- Персоналды оқыту және аттестаттау;
- Құжаттаманың толық жүргізілуі және сапаны валидациялау.

Қауіпсіздік және оқыту:

•Қызметкерлерге радиациялық қауіпсіздік, арнайы киім кию тәртібі, санитарлық нормалар бойынша оқыту;

- Дозиметриялық бақылау;
- Радиоактивті қалдықтарды жинау және жою тәртібі.

Қорытынды тапсырмалар мен сұрақтар:

- ¹⁸F-ФДГ өндірудің негізгі кезеңдерін сипаттаңыз;
- Сапа бақылау сынақтарының мақсатын түсіндіріңіз;
- GMP стандартына сай қандай талаптар қойылады?
- Персоналға арналған қауіпсіздік шараларын атаңыз.

Бұл оқу-әдістемелік нұсқаулық студенттердің теориялық білімін нақты өндірістік тәжірибемен ұштастыруға бағытталған. Радиофармацевтикалық өндірісте GMP талаптарын орындау арқылы жоғары сапалы, қауіпсіз және

тиімді препараттарды өндіру қамтамасыз етіледі. Болашақ радиофармацевттерге арналған бұл материал білім беру жүйесінің практикалық бағытын күшейтеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Диссертациялық жұмыста радиофармацевтикалық препараттардың, атап айтқанда, ^{18}F -фтордезоксиглюкозаның (^{18}F -ФДГ) өндірісіне қатысты GMP (Good Manufacturing Practice – Дұрыс Өндірістік Тәжірибе) стандартына сай технологиялық аспектілері жан-жақты зерттелді. Зерттеу барысында радионуклидтік өндірістің ұйымдастырылуы, синтез модульдері арқылы ^{18}F -ФДГ синтезі, сапа бақылау әдістері мен өндірістік процестердің халықаралық және ұлттық нормативтік талаптарға сәйкестігі қарастырылды.

^{18}F -ФДГ – заманауи ядролық медицинада кеңінен қолданылатын диагностикалық агент. Оның ПЭТ зерттеулеріндегі диагностикалық маңыздылығы мен жоғары клиникалық құндылығы препараттың сапасына, тазалығына және стандарттарға сай өндірілгеніне тікелей байланысты. Осы тұрғыда GMP талаптарына сәйкестік – қауіпсіз әрі тиімді радиофармпрепарат өндірудің негізгі шарты.

Зерттеу нәтижесінде келесі ғылыми-практикалық қорытындылар шығарылды:

^{18}F -ФДГ өндірісінің технологиялық тізбегі нақты құрылымдалған және бірнеше маңызды кезеңдерден тұрады: циклотрон арқылы $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ ядролық реакциясы, радиохимиялық синтез (мысалы, NEPTIS DB модулі арқылы), тазарту және формуляциялау, стерильдеу, сапа бақылау, қаптамалау және құжаттау.

GMP талаптарының сақталуы бүкіл өндірістік процестің әр сатысында бақылауда болуы тиіс. Бұл әсіресе шикізат таңдау, синтез үдерісі, тазалау, микробиологиялық қауіпсіздік, радиоактивті қалдықтарды басқару және дайын өнімнің сапалық көрсеткіштері тұрғысынан аса маңызды.

Сапа бақылаудың негізгі әдістері ретінде радиохимиялық тазалықты ЖҚСХ (жоғары өнімділік сұйықтықты хроматография), жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), рН-метрия, стерильділік тесті, пирогенділікке LAL-тест, гамма-спектрометрия арқылы радионуклидтік тазалықты анықтау қолданылды. Бұл әдістердің қолданылуы дайын өнімнің фармакопея талаптарына сай екендігін дәлелдеуге мүмкіндік береді.

Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттар өндірісі Еуропалық фармакопея, ҚР Мемлекеттік фармакопеясы және ДСМ нормативтік актілері негізінде жүзеге асырылады. Зерттеу барысында АҚШ, Германия және Жапония елдерінің радиофармацевтикалық өндіріс жүйелерімен салыстырмалы талдау жүргізіліп, Қазақстанның даму бағыттары анықталды.

Өндіріс орнындағы санитарлық-гигиеналық тәртіп, персоналдың арнайы киіммен жұмыс істеу тәртібі, қаптамалау және таңбалау ережелері, радиациялық қауіпсіздік шаралары GMP жүйесінің ажырамас бөліктері ретінде қарастырылды.

Жалпы алғанда, бұл диссертациялық жұмыс ^{18}F -ФДГ өндірісінің барлық маңызды кезеңдерін GMP талаптарына сәйкес сипаттай отырып,

радиофармацевтикалық өндірістегі сапа мен қауіпсіздіктің ғылыми негізделген жүйесін қалыптастыруға үлес қосты. Жұмыс нәтижелері радиофармпрепараттардың сапасын қамтамасыз ету, халықаралық стандарттарға сай өндіріс ұйымдастыру және отандық өндірістің әлеуетін арттыру салаларында практикалық қолданыс таба алады.

Сапа бақылаудың заманауи әдістері (радиохимиялық тазалықты анықтау, радионуклидтік тазалықты бағалау, стерильдік тестілеу, пирогенділікке сынақ, рН өлшеу және еріткіш қалдықтарын анықтау) қолдану дайын өнімнің фармакопоялық талаптарға сәйкестігін растайды. Бұл әдістердің дұрыс қолданылуы дайындалған ^{18}F -ФДГ препараттарының клиникалық қолдануға қауіпсіз және тиімді екендігін көрсетеді.

Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісін АҚШ, Германия және Жапония сияқты алдыңғы қатарлы елдердің тәжірибелерімен салыстыра отырып талдау жүргізілді. Бұл салыстыру отандық өндірістің қазіргі даму деңгейін бағалауға және болашақ жетілдіру бағыттарын ұсынуға мүмкіндік берді.

Диссертациялық жұмыс аясында:

- GMP талаптарына сәйкес келетін стандартты операциялық рәсімдер (SOP) әзірленді;
- ^{18}F -ФДГ өндірісінің негізгі кезеңдерін қамтитын оқу-әдістемелік нұсқаулық құрастырылды.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері радиофармацевтикалық өндірісте сапа мен қауіпсіздік талаптарын қамтамасыз етуге, технологиялық процестерді оңтайландыруға және фармацевтикалық өндіріс саласындағы кәсіби білім мен тәжірибені арттыруға елеулі үлес қосады.

ТҰЖЫРЫМДАР

1. Зерттеу барысында радиофармацевтикалық препарат – ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза өндірісінің технологиялық кезеңдері мен осы процеске қойылатын GMP стандарты талаптары теориялық негізде қарастырылып, өндірістің құрылымы мен регламенттері жүйелендірілді.
2. Өндіріс сапасын тұрақты қамтамасыз ету мақсатында ^{18}F -ФДГ синтезіне арналған стандартты операциялық рәсімдер (SOP) жобаланып, олар технологиялық процестің әрбір кезеңін нақты сипаттауға және GMP талаптарына сәйкестігін қамтамасыз етуге бағытталды.
3. Жұмыс шеңберінде студенттерге арналған ^{18}F -ФДГ өндірісінің кезеңдері, сапа бақылауы және радиациялық қауіпсіздік ережелерін қамтитын оқу-әдістемелік нұсқаулық дайындалды. Құжат оқу процесінде қолдануға бейімделіп, практикалық дағдыларды игеруге көмек береді.
4. Ұсынылған SOP үлгілері мен әдістемелік құрал радиофармацевтикалық өнімдерді өндіру мен сапа бақылау саласында білім алушыларды кәсіби даярлау сапасын арттыруға арналған. Бұл құжаттар студенттердің GMP қағидаттарын, өндіріс стандарттарын және қауіпсіздік талаптарын меңгеруіне мүмкіндік береді.
5. Қазақстандық жоғары оқу орындарындағы фармацевтикалық білім беру бағдарламаларын талдау барысында радиофармацевтикалық препараттардың өндірісі, соның ішінде ^{18}F -ФДГ технологиясы бойынша оқу-әдістемелік материалдардың жетіспеушілігі анықталды. Осыған байланысты оқу үдерісіне SOP мен әдістемелік нұсқаулықтарды енгізу өзекті қажеттілік ретінде қарастырылды.
6. Зерттеу нәтижелері отандық радиофармацевтикалық өндіріс саласында мамандарды даярлау үшін ғылыми және әдістемелік негіз қалыптастырып, болашақ фармацевтерге заманауи талаптарға сай білім беру ісіне үлес қосатын құжаттар пакетін ұсынуға мүмкіндік берді. Диссертациялық жұмыс барысында қарағай (*Pinus sylvestris* L.) қылқанының CO_2 -сығындысының химиялық құрамы зерттелді, оның құрамындағы негізгі биологиялық белсенді заттар (α -пинен, ферул қышқылы, гумулен және басқа қосылыстар) анықталды және олардың фармакологиялық әсерлері ғылыми тұрғыда негізделді. Бұл мәліметтер тіс пастасының құрамында қолданылатын табиғи компоненттердің ғылыми негізділігін қамтамасыз етеді және өнімнің емдік-профилактикалық қасиеттерін күшейтуге мүмкіндік береді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТ

1. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [^{99m}Tc] and Other Radionuclides. – Vienna: IAEA, 2020. – 105 б.
2. Искаков, М. Б. Радиофармацевтикалық препараттар технологиясы және қауіпсіздігі. – Алматы: Медицина, 2019. – 212 б.
3. Tokayev, A., & Nurgalieva, D. Positron Emission Tomography: Applications in Oncology and Neurology. – Astana: KazMedPress, 2021. – 156 p.
4. World Health Organization (WHO). Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products. – Geneva: WHO Publications, 2018. – 84 p.
5. Ерғалиев, С. Ж. Ядролық медицина негіздері және радионуклидті диагностика. – Шымкент: Университет баспасы, 2020. – 198 б.
6. Jackson, P. R., & Kimura, H. Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Synthesis and Clinical Applications. – Berlin: Springer Medical, 2022. – 140 p. European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD). *Guidelines on fluoride use in children*, 2019.
7. Красиков Р.Н., Рыжиков Н.Н. Радиофармацевтические препараты для ядерной медицины. — СПб.: ГИМР, 2018. — 312 с.
8. Бадун Г.А., Ларенков А.А. Радионуклидная диагностика и терапия. — М.: МГУ, 2020. — 256 с.
9. Анохин В.И., Паньков В.Н. Основы ядерной медицины. — Обнинск: МРНЦ, 2017. — 198 с.
10. Плаксин А.Н. Радионуклидная терапия: принципы и технологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 174 с.
11. IAEA. Radiopharmaceuticals for Therapy. Technical Reports Series No. 473. — Vienna: IAEA, 2010. — 150 p.
12. Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications / Ed. by M.J. Welch, W.C. Eckelman. — New York: Wiley, 2003. — 880 p.
13. Radiopharmaceuticals: Production and Availability / Chakraborty S. — Springer, 2021. — 420 p.
14. Российская фармакопея XIII издание. Том 1–2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
15. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. 1-басылым, 2-том. — Астана: ДСМ ҚР, 2021. — 550 б.
16. СанПиН 2.6.1.3288-15. Радиациялық қауіпсіздік нормалары (НРБ-99/2009) мен радиациялық қауіпсіздік талаптары. — М., 2015.
17. The Physics of Nuclear Medicine / S. Cherry, J. Sorenson, M. Phelps. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. — 512 p.

18. Руководство GMP. Надлежащая производственная практика для лекарственных средств. — М.: Минпромторг России, 2021.
19. W. W. Moses. Fundamental limits of spatial resolution in PET. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, 2003, Vol. 471, p. 209–214.
20. L. H. Wahl et al. Principles and Practice of PET and PET/CT. — Lippincott Williams & Wilkins, 2018. — 784 p.
21. Жанұзақов С.Ж., Қалижанова А.Т. Ядролық медицина негіздері. — Алматы: «Медицина» баспасы, 2022. — 268 б.
22. D. Delbeke, M. Martin. Positron Emission Tomography: Clinical Practice. — Springer, 2006. — 435 p.
23. Лабораторная диагностика в ядерной медицине / Под ред. Н.С. Нестеренко. — М.: Медицинская книга, 2020. — 302 с.
24. Пахомов П.В. Радионуклидные методы визуализации. — СПб.: Питер, 2016. — 200 с.
25. K. R. Zanzonico. Principles of Nuclear Medicine Imaging. Semin Nucl Med. 2001;31(2):79–87.
26. G. Hermann. Nuclear Medicine: Diagnostic Imaging and Therapeutic Applications. — McGraw-Hill Education, 2016. — 610 p.
27. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2023 жылғы 10 қаңтардағы № 6 бұйрығы. «Ядролық медицина саласында медициналық көмекті ұйымдастыру стандарты». — Астана, 2023. — 18 б.
28. (Мемлекеттік тіркеу нөмірі: № 31001. ҚР Әділет министрлігінде 16.01.2023 тіркелді.)
29. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 25 тамыздағы № ҚР ДСМ-90 бұйрығы. «Радиациялық қауіпті объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптарды бекіту туралы». — Астана, 2022. — 34 б. (Мемлекеттік тіркеу нөмірі: № 29256. ҚР Әділет министрлігінде 30.08.2022 тіркелді.)
30. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 21 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы. «Денсаулық сақтау саласындағы мамандықтар мен мамандандырулар номенклатурасын бекіту туралы». — Нұр-Сұлтан, 2020. — 25 б. (Мемлекеттік тіркеу нөмірі: № 21815. ҚР Әділет министрлігінде 23.12.2020 тіркелді.)
31. Қазақстан Республикасының Кодексі «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» (№ 360-VI ҚРЗ). — Нұр-Сұлтан: ҚР Парламенті, 2020. — 292 б. (Қолданысқа енгізілген күні: 01.01.2021)
32. Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2012 жылғы 17 мамырдағы № 615 қаулысы. «Радиоактивті қалдықтарды басқару жөніндегі ережені бекіту туралы». — Астана, 2012. — 12 б. (Қазақстан Республикасының ПУАЖ-ы, 2012 ж., № 38, 571-бап)

33. Красиков Р.Н., Рыжиков Н.Н. Радиофармацевтические препараты: руководство для специалистов. — СПб.: ГИМР, 2018. — 312 с.
34. Бадун Г.А., Ларенков А.А. Основы радиофармации и радионуклидной диагностики. — М.: МГУ, 2020. — 256 с.
35. Chakraborty S. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. — Springer, 2021. — 420 p.
36. Handbook of Radiopharmaceuticals / Ed. by M.J. Welch, W.C. Eckelman. — New York: Wiley, 2003. — 880 p.
37. IAEA. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. IAEA Technical Reports Series No. 822. — Vienna: IAEA, 2021. — 108 p.
38. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. 1-басылым, 2-том. — Астана: ҚР ДСМ, 2021. — 550 б.
39. ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2023 жылғы 10 қаңтардағы № 6 бұйрығы. «Ядролық медицина саласында медициналық көмекті ұйымдастыру стандарты».
40. ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 25 тамыздағы № ҚР ДСМ-90 бұйрығы. «Радиациялық қауіпті объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар».
41. Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. Physics in Nuclear Medicine. — Philadelphia: Elsevier, 2012. — 512 p.
42. Wermes N. Cyclotron-based radionuclide production for PET radiopharmaceuticals. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 2019, Vol. 927, pp. 85–92.
43. Волкова Н.П., Сиволапова А.В. GMP стандарты и производство радиофармацевтических препаратов. // Фармацевтический вестник. — 2020. — № 4. — С. 17–21.
44. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің ресми сайты — <https://pharmcontrol.gov.kz>
45. Ковтун В.Д., Яковлев В.А. Радиофармацевтические препараты в клинической практике. — Обнинск: НИЯУ МИФИ, 2017. — 188 с.
46. K. P. Zanzonico. Principles of Nuclear Medicine Imaging. // Seminars in Nuclear Medicine. — 2001. — Vol. 31, No. 2. — P. 79–87.
47. Федоров Ю.Н., Трифонова Е.А. Радионуклидные методы диагностики и терапии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 232 с.
48. Chakraborty P. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. — IAEA, 2021. — 143 p.
49. Welch M.J., Eckelman W.C. Handbook of Radiopharmaceuticals. — Chichester: Wiley, 2003. — 621 p.
50. FDA. Radiopharmaceutical Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls. — U.S. Food and Drug Administration, 2020.

51. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Radiopharmaceuticals. — EMA/CHMP, 2008.
52. Nihon Medi-Physics Co. Annual Report 2023. — Tokyo, 2023. — 112 p.
53. ITM Isotopen Technologien München AG. Product Portfolio 2022. — Munich, 2022.
54. Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігі. Радиофармацевтикалық препараттар өндірісін дамыту бағдарламасы. — Астана, 2023. — 68 б.
55. Ядролық физика институтының баспасөз мәліметтері. Алматы, 2024.
56. Қазақстан Республикасы Санитариялық ережелері мен нормалары (СанЕмН № 2.6.1.3288-15). — Нұр-Сұлтан, 2015.
57. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. Медициналық мақсаттағы радиоактивті өнімдерді өндіру және қолдану жөніндегі нұсқаулық. — Астана, 2022.
58. Chakraborty P. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. — IAEA, 2021. — 143 p.
59. Welch M.J., Eckelman W.C. Handbook of Radiopharmaceuticals. — Wiley, 2003. — 621 p.
60. EMA Guideline on Radiopharmaceuticals. European Medicines Agency, 2008.
61. Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігі. Радиофармацевтикалық өндіріс регламенті. — Астана, 2023.
62. СанЕмН №2.6.1.3288-15. Иондаушы сәулелену көздерімен жұмыс істеу кезіндегі санитарлық ережелер. — ҚР ДСМ, 2015.
63. IAEA. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. — IAEA TECDOC-1211, 2001.
64. Chakraborty P. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. — Vienna: IAEA, 2021. — 143 p.
65. Welch M.J., Eckelman W.C. Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications. — Chichester: Wiley, 2003. — 621 p.
66. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. — IAEA TECDOC-1211, 2001.
67. Production and Quality Control of Radiopharmaceuticals. — IAEA Training Course Series No. 63, Vienna, 2022.
68. IAEA. Manual for Reactor Produced Radioisotopes. — Vienna: IAEA, 2003.
69. Qaim S.M. Nuclear Data for Medical Applications: An Overview. — Nucl. Med. Biol., 2008.

70. FDA. Guidance for Industry: PET Drug Applications — Content and Format for NDAs and ANDAs. — U.S. Food and Drug Administration, 2020.
71. EMA. Guideline on Radiopharmaceuticals. — European Medicines Agency, 2008.
72. USP 43-NF 38. Radiopharmaceuticals Monographs. — United States Pharmacopeial Convention, 2020.
73. Firestone R.B. Table of Isotopes. — Wiley-Interscience, 1996.
74. Zanzonico P. Principles of Nuclear Medicine Imaging: Physics and Instrumentation. — Semin Nucl Med. 2004;34(2):87–95.
75. Blafox M.D. The Pathophysiology Basis of Nuclear Medicine. — Taylor & Francis, 1998.
76. Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігі. Радиофармацевтикалық препараттарды өндіру жөніндегі әдістемелік нұсқаулық. — Астана, 2023.
77. СанЕмН № 2.6.1.3288-15. Иондаушы сәулелену көздерімен жұмыс істеудің санитариялық ережелері. — ҚР ДСМ, 2015.
78. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. Ядролық медицинада қолданылатын дәрілік заттарды тіркеу және бақылау тәртібі. — Астана, 2022.
79. Мелехин В.Е., Чубарев В.Н. Радионуклидная диагностика и терапия. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 288 с.
80. Пучкова Н.А. Радиофармацевтические препараты в современной медицине. — Фармацевтический вестник, 2021.
81. Сарыбаев С. Радионуклидтерді циклотрон арқылы өндіру ерекшеліктері. — Физика және технология журналы, 2022.
82. Алимкулов Ж.Т. Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің дамуы. — Медицина ғылымдары журналы, 2023.
83. ITM Isotopen Technologien München AG. Product Catalog and GMP Statement. — Munich, 2022.
84. Chakraborty P. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. — Vienna: IAEA, 2021. — 143 p.
85. Welch M.J., Eckelman W.C. Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications. — Chichester: Wiley, 2003. — 621 p.
86. IAEA. Production and Quality Control of Radiopharmaceuticals. — Training Course Series No. 63. — Vienna: IAEA, 2022. — 180 p.
87. Qaim S.M. Nuclear Data for Medical Applications. — Amsterdam: Elsevier, 2008. — 245 p.
88. Firestone R.B. Table of Isotopes. — 8th ed. — New York: Wiley-Interscience, 1996. — 1198 p.
89. Blafox M.D. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. — New York: Taylor & Francis, 1998. — 592 p.

90. Zanzonico P. Principles of Nuclear Medicine Imaging: Physics and Instrumentation // *Semin Nucl Med.* — 2004. — Vol. 34, No. 2. — P. 87–95.
91. FDA. PET Drug Applications – Content and Format for NDAs and ANDAs. — U.S. Food and Drug Administration, 2020.
92. EMA. Guideline on Radiopharmaceuticals. — London: European Medicines Agency, 2008.
93. USP 43–NF 38. Radiopharmaceutical Monographs. — Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2020.
94. Мелехин В.Е., Чубарев В.Н. Радионуклидная диагностика и терапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 288 с.
95. Пучкова Н.А. Радиофармацевтические препараты в современной медицине // *Фармацевтический вестник.* — 2021. — №4. — С. 17–22.
96. Қазақстан Республикасы Энергетика министрлігі. Радиофармацевтикалық препараттарды өндіру жөніндегі әдістемелік нұсқаулық. — Астана, 2023. — 58 б.
97. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. Дәрілік заттарды өндіру қағидалары (GMP). — № ҚР ДСМ-305/2020 бұйрығы. — 23.12.2020.
98. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. Радиациялық қауіпсіздік туралы санитариялық қағидалар. — № ҚР ДСМ-180/2020. — 04.11.2020.
99. СанЕмН 2.6.1.3288-15. Иондаушы сәулелену көздерімен жұмыс істеу кезіндегі санитариялық ережелер. — Нұр-Сұлтан: ҚР ДСМ, 2015. — 40 б.
100. IAEA. Management of Waste from the Use of Radioactive Materials in Medicine, Industry and Research. — IAEA Safety Guide No. WS-G-2.7. — Vienna, 2005. — 78 p.
101. Алимкулов Ж.Т. Қазақстандағы радиофармацевтикалық препараттар өндірісінің дамуы // *Медицина ғылымдары журналы.* — 2023. — №2. — Б. 28–34.
102. Сарыбаев С. Циклотронды радионуклидтер өндірісінің технологиясы // *Ядролық физика және технология.* — 2022. — №3. — Б. 16–22.
103. ITM Isotopen Technologien München AG. Product Catalog and GMP Compliance Statement. — Munich, 2022. — 40 p.
104. Qaim S.M. Nuclear data for medical applications: An overview // *Radiochimica Acta.* — 2001. — Vol. 89. — P. 297–302.
105. Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. Physics in Nuclear Medicine. — 4th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2012. — 523 p.
106. IAEA. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. — IAEA TECDOC-1211. — Vienna, 2001. — 84 p.

107. Awasthi S., Pandey A.K. Advances in generator-based PET radiopharmaceuticals // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2020. — Vol. 47. — P. 1007–1020.
108. Welling M.M., Paulusma-Annema A., Balter H.S. PET radiopharmaceuticals beyond FDG: An overview of clinically relevant agents // *European Journal of Radiology*. — 2021. — Vol. 134. — P. 109–118.
109. Zeisler S.K., Vera D.R. Generator-produced positron emitters for clinical PET imaging: ^{68}Ga , ^{82}Rb and more // *Nuclear Medicine and Biology*. — 2020. — Vol. 84. — P. 20–30.
110. Phelps M.E. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. — *Journal of Nuclear Medicine*. — 2000. — Vol. 41. — P. 661–681.
111. Филиппович Ю.Б., Никоненко Е.К. Позитронно-эмиссионная томография в онкологии. — М.: Медицина, 2019. — 312 с.
112. ICRP Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. — *Annals of the ICRP*. — 2008. — Vol. 38(1–2).
113. Горбунова В.А., Абрамов А.В. Современные подходы к диагностике опухолей ЖКТ // *Онкология*. — 2020. — №3. — С. 34–39.
114. Образцов А.В., Черепов С.В. МРТ и КТ в диагностике опухолевых процессов: сравнительный анализ // *Визуализация в медицине*. — 2021. — №4. — С. 22–27.
115. Kubota K. Clinical value of PET in oncology // *Annals of Nuclear Medicine*. — 2001. — Vol. 15, No. 6. — P. 471–486.
116. IAEA. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. — IAEA TECDOC-1211. — Vienna, 2001. — 84 p.
117. EMA. Guideline on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. — European Medicines Agency, 2017. — 27 p.
118. United States Pharmacopeia (USP 43 – NF 38). Radiopharmaceutical Monographs. — Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2020.
119. Мелехин В.Е., Чубарев В.Н. Радионуклидная диагностика и терапия: организация производства и контроля качества радиофармацевтических препаратов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 288 с.
120. Obata A., Yoshimoto M., Yonekura Y. Current Status of Radiopharmaceuticals for PET and their Production in Japan // *Annals of Nuclear Medicine*. — 2021. — Vol. 35. — P. 549–556.
121. Алимкулов Ж.Т., Сейсенбекова А.Р. Қазақстанда радиофармацевтикалық препараттардың өндірісі мен сапа бақылауын жетілдіру жолдары // *Медицина және денсаулық сақтау журналы*. — 2023. — №4. — Б. 25–31.

122. Piel M., Vernaleken I., Rösch F. Positron Emission Tomography in CNS Drug Discovery and Drug Monitoring. — J. Med. Chem. — 2014. — Vol. 57(23). — P. 9232–9258.
123. WHO. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP). — WHO Technical Report Series, No. 1025. — Geneva, 2020.
124. Верещака А.С., Дьяков А.А. ПЭТ-препараты: производство, контроль качества, клиническое применение // Ядерная медицина. — 2022. — №2. — С. 11–20.
125. Қазақстан Республикасы Ұлттық фармакопеясы. 2-басылым. — Нұр-Сұлтан: ҚР ДСМ, 2021. — 412 б.

«Астана медицина университеті» КеАҚ

СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза, инъекцияға арналған ерітінді өндіру барысындағы қызметкерлердің гигиеналық ережелері

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші	Директордың орынбасары	Директор
_____	_____	_____
ҚОЛЫ	ҚОЛЫ	ҚОЛЫ
22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.

Қосымша А

«Астана медицина университеті» КеАҚ

СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

«¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза, инъекцияға арналған ерітінді»
радиофармацевтикалық препаратының өндірісі мен сапасын
бақылау (Neptis DB синтез модулі негізінде)

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші	Директордың орынбасары	Директор
_____	_____	_____
ҚОЛЫ	ҚОЛЫ	ҚОЛЫ
22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.

Қосымша Ә

«Астана медицина университеті» КеАҚ

СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

«Арнайы киіммен жұмыс істеу»

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші	Директордың орынбасары	Директор
_____	_____	_____
қолы	қолы	қолы
22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.

Қосымша Б

«Астана медицина университеті» КеАҚ

СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

Радиофармацевтикалық препараттардың қаптамасын және таңбалануын тексеру тәртібі

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші	Директордың орынбасары	Директор
_____ ҚОЛЫ	_____ ҚОЛЫ	_____ ҚОЛЫ
22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.

Қосымша В

«Астана медицина университеті» КеАҚ

СТАНДАРТТЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ РӘСІМ

**¹⁸F-Фтордезоксиглюкоза, инъекцияға арналған ерітінді”
радиофармацевтикалық дайын препаратының сапасын
бақылау**

Әзірленді	Келісілді	Бекітілді
Жетекші	Директордың орынбасары	Директор
_____	_____	_____
ҚОЛЫ	ҚОЛЫ	ҚОЛЫ
22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.	22.05.2025 ж.

Қосымша Г

«Астана медицина университеті» КеАҚ

Камалова Б.Е., Шукирбекова А.Б., Әмренова А.О.

**GMP СТАНДАРТЫ НЕГІЗІНДЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ
ПРЕПАРАТ ^{18}F -ФДГ ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ
АСПЕКТІЛЕРІ
(Оқу-әдістемелік нұсқаулығы)**

Астана 2025