

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

КАЧАНЮК ВАЛЕНТИНА ВІКТОРІВНА



УДК 615.277.3:615.849.2]:546.16]:661

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ
ДО РОЗРОБКИ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ
НА ОСНОВІ ФТОРУ-18**

**15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судової фармації**

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Київ – 2020

Дисертація є рукопис

Робота виконана на кафедрі військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ТРОХИМЧУК Віктор Васильович
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
декан медико-профілактичного і
фармацевтичного факультету
Заслужений працівник освіти України

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
КУХТЕНКО Олександр Сергійович
Національний фармацевтичний університет
завідувач кафедри технології
фармацевтичних препаратів

кандидат фармацевтичних наук, доцент
КОЗИКО Наталія Олександрівна
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
доцент кафедри аптечної та
промислової технології ліків

Захист відбудеться «11» листопада 2020 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «09» листопада 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Онкологічні захворювання займають друге місце серед причин смертності у всьому світі і станом на 2020 рік летальність від злоякісних новоутворень (ЗН) становить близько 9,6 мільйона людей. У глобальному масштабі одна із шести смертей пов'язана з онкологічними захворюваннями.

За останні роки кількість соціально-значущих хвороб, у тому числі онкологічних, збільшується. Це зумовлено тим, що у більшості випадків хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях перебігу захворювання, що пов'язано зі складністю раннього виявлення цієї патології.

Ефект від лікування онкологічних хворих залежить не тільки від своєчасної діагностики, але і від визначення поширеності процесу. Вирішення цих завдань пов'язують з прогресивним розвитком ядерної медицини і, передусім, з розвитком такого методу, як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) із застосуванням радіоактивних фармацевтичних препаратів (РФП). Впровадження сучасних ПЕТ-технологій сприяє створенню нових апаратів поряд із комп'ютерною томографією (КТ) і магнітно-резонансною томографією.

Наукові розробки у ядерній медицині та удосконалення діагностичної апаратури сприяли появі нової позитронної емісійної томографії. Із впровадженням цієї технології та спеціальних РФП з'явилася можливість всебічно вивчати не тільки нормальні фізіологічні та патологічні процеси в органах, але й метаболічні зміни в пухлинах, візуалізувати морфологічну структуру різних новоутворень й одержувати високоякісне зображення.

У теперішній час спостерігається тенденція до збільшення попиту на нові РФП у багатьох медичних спеціальностях, зокрема онкології, кардіології, неврології та психіатрії. Основними радіонуклідами, які найчастіше застосовуються для діагностики ЗН, є: I-131, Tc-99m і F-18, що призвело до вагомого прогресу в ядерній медицині. За останнє 10-ліття номенклатура радіофармпрепаратів, які застосовуються у ПЕТ-діагностиці, розширилася. Більшість РФП синтезують безпосередньо в ПЕТ-центрах, що суттєво здешевлює процедуру ПЕТ. Збільшення кількості дільниць з виробництва РФП є надзвичайно важливим завданням для розвитку ядерної медицини в Україні.

Тому актуальним для фармацевтичної промисловості є стимулювання потоку нових ідей та прискорення темпів розвитку у створенні РФП з необхідною біодоступністю та специфічністю, які слугуватимуть маркерами, орієнтованими на специфічні клітинні елементи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Української військово-медичної академії та проблемної комісії «Фармація» Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України (протокол № 83 від 18.12.2013 р.). Тема є фрагментом науково-дослідних робіт Української військово-медичної академії на тему «Фармакоекономічне обґрунтування формулярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України», шифр

«Формуляр» (номер державної реєстрації 0114U003806) та «Обґрунтування переліку та потреби у наркотичних лікарських засобах і препаратах спеціального призначення для медичної служби Збройних Сил України та інших суб'єктів сил сектору безпеки і оборони України», шифр «Потреба» (номер державної реєстрації 0114U003807).

Мета дослідження. Метою дослідження є теоретичне та експериментальне обґрунтування наукових підходів до оптимізації технології радіоактивних фармацевтичних препаратів та удосконалення методів контролю якості «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Завдання дослідження:

- провести аналітичну оцінку літературних даних із клінічного перебігу, етіології та сучасних методів діагностики онкологічних захворювань;
- виконати комплекс маркетингових досліджень щодо наявності лікарських засобів (ЛЗ) для діагностики ЗН на фармацевтичному ринку України та вивчити їх фармакоекономічні характеристики;
- на підставі комплексу фізико-хімічних досліджень оптимізувати методи контролю якості РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» згідно вимог Державної Фармакопеї України;
- визначити оптимальний режим промислової технології РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»;
- розробити методологію створення програмного забезпечення RAPFIS при виробництві РФП на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Об'єкт дослідження: РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», технологічне лабораторне обладнання – радіонуклідний калібратор «Квант» (м. Харків).

Предмет дослідження: склад, методологія технології і методів контролю якості (МКЯ) РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Методи дослідження, що використані в ході виконання дисертації:

системного підходу для проведення кількісного та якісного аналізу проблем організації і функціонування відділу виробництва РФП, як основи для обґрунтування організації виробничого процесу у перспективі інших виробничих підрозділів ПЕТ-центрів України;

історичний й аналітичний – для аналізу світового і вітчизняного досвіду організації процесів із виробництва фтордезоксиглюкози (ФДГ);

статистичний – для збору, обробки та аналізу інформації, а також визначення достовірності отриманих результатів;

маркетинговий – для визначення номенклатури наявних на фармацевтичному ринку України радіоактивних фармацевтичних препаратів;

порівняльний аналіз – з метою позиціонування РФП вітчизняного виробництва;

витратний – для розрахунку собівартості виробництва ФДГ;

метод встановлення ціни на основі відчутної цінності товару – для обґрунтування вартості медичної послуги з ПЕТ-дослідження;

фізико-хімічні – для підтвердження якості РФП у відповідності до вимог Державної Фармакопеї України;

метод FMEA – для кількісної оцінки ризиків для якості ЛЗ;

метод FTA – для ідентифікації ризиків для якості ЛЗ;

метод HAZOP – для аналізу небезпеки відмов і працездатності обладнання, технічних систем;

метод HACCP – для аналізу ризиків і визначення критичних контрольних точок у технологічному процесі виробництва ФДГ;

хронометражний – для обґрунтування виробництва необхідної загальної радіоактивності ФДГ у розрахунку на певну кількість пацієнтів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в науково-практичному та експериментальному підході до оптимізації промислової технології РФП і методів контролю якості «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Вперше:

- теоретично й експериментально обґрунтовано оптимальний режим технології ФДГ, оптимізовано проведення контролю якості готової продукції та впроваджено у виробництво у Всеукраїнському центрі радіохірургії у складі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у відповідності до вимог GMP;

- визначені маркетингові та фармакоеконімічні характеристики РФП в Україні з урахуванням їх застосування;

- створено комп'ютерну програму «програмне забезпечення Radiopharmaceutical Production Failure Indication System (RAPFIS)».

Удосконалено:

- підходи до забезпечення фармацевтичної системи якості у виробництві РФП (на прикладі відділу виробництва РФП у складі клінічної лікарні «Феофанія») при наданні медичної послуги з ПЕТ-дослідження.

Набули подальшого розвитку:

- програма вивчення стабільності діагностичного ЛЗ ФДГ;

- методика визначення ціни дози ФДГ.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати досліджень є основою для організації промислового виробництва перспективних універсальних та специфічних РФП.

Оптимізовано методи контролю якості з метою раціонального використання ФДГ, враховуючи короткий термін придатності.

За результатами дисертаційних досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: «Концепція створення програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (№ 75786 від 09.01.2018 р.); Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» (№ 75785 від 09.01.2018 р.).

Розроблено та впроваджено у діяльність відділу виробництва РФП Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» (акт від 23.01.2018 р.); методи контролю якості готової продукції (СПЦ-03-011) «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (акт від 29.12.2018 р.); виробничу рецептуру «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (акт від 03.12.2015 р.) та технологічний регламент на виробництво лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (акт від 03.12.2015 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджені у навчальний процес кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права ЗДМУ (акт від 15.10.2019 р.); кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (акт від 17.10.2019 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 24.10.2019 р.); кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету О. О. Богомольця (акт від 06.11.2019 р.); кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету (акт від 05.11.2019 р.); кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (акт від 06.11.2019 р.); кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права Запорізького державного медичного університету (акт від 09.11.2019 р.); Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 11.11.2019 р.); військово-медичного клінічного центру Центрального регіону з медичного постачання (акт від 13.11.2019 р.) та військово-медичного клінічного центру Північного регіону (акт від 15.11.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою роботою. У комплексному дослідженні, над яким працював колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

- проведено аналітичну оцінку літературних даних із клінічного перебігу, етіології та сучасних методів діагностики онкологічних захворювань;
- виконані маркетингові дослідження щодо наявності РФП для діагностики ЗН на фармацевтичному ринку України. Обрано та обґрунтовано методику розрахунку ціни дози ФДГ;
- розраховано загальну радіоактивність та хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів;
- розроблено методологію створення програмного забезпечення RAPFIS при виробництві РФП на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»;
- обґрунтовано та удосконалено технологію виробництва;
- розроблено специфікацію користувача та функціональну специфікацію програмного забезпечення RAPFIS.

Персональний внесок в усіх опублікованих із співавторами наукових працях (Трохимчук В. В., Савицький В. Л., Соломенний А. М., Бондар Б. М., Саричев С. Ю., Шматенко О. П., Шевель В. М., Устінова Л.А., Журавська Н. Ю.) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку опублікованих праць.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних та міжнародних конференціях: X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2017); XI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи

становлення та майбутнє» (Харків, 2017); міжнародній науковій конференції «International Trends in Science and Technology» (Варшава, 2017); Третій міжнародній науково-практичній конференції «Гуманітарний і інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих вчених» (Одеса, 2017); VI науково-практичній конференції «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку (Харків, 2017); III міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); III міжнародній науково-практичній конференції «Медико-фармацевтичний форум – 2017» (м. Карлові Вари, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 2018); IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2018); XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2018); IX міжнародній виставці обладнання і технологій для фармацевтичної промисловості, науково-практичному семінарі «Забезпечення цілісності даних в GMP. Нормативні вимоги. Практичні аспекти» (м. Київ, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційних досліджень опубліковано 27 наукових праць, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях, (4 – у закордонних виданнях), 13 тез доповідей, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір.

Структура дисертації та її обсяг. Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), чотирьох розділів експериментальної частини (2-5), висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 135 сторінок. Робота ілюстрована 22 таблицями, 47 рисунками. Бібліографія містить 144 джерела: 85 – кирилицею, 59 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У розділі 1 «Нормативно-правове регулювання обігу в Україні радіофармацевтичних лікарських засобів» проведено аналіз історичних даних та сучасного стану розвитку ПЕТ-технологій, що доводить актуальність використання РФП. Проаналізовано результати фармакологічної, токсикологічної властивостей ФДГ і зазначено, що ФДГ є ефективним ЛЗ з низьким радіаційним навантаженням на організм людини. Аналіз літературних джерел з використанням РФП показав перспективність застосування ФДГ для ПЕТ-діагностики.

Вивчено та проаналізовано нормативно-правову базу щодо впровадження виробництва РФП в Україні, регуляторні вимоги яких спрямовані на захист від радіаційного впливу на персонал і навколишнє середовище, а також для забезпечення виробництва високоякісних ЛЗ.

Для визначення підходів у розвитку і зміцненні стратегії належного управління даними проаналізовано основні нормативні документи відповідних органів зарубіжних країн щодо цілісності даних.

У розділі 2 «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти та методи» наведено об'єкти досліджень, складена програмно-цільова структура дисертаційного дослідження, яка визначає 6 етапів організації виробництва і контролю якості ФДГ (табл. 1). Опрацьовано методику контролю якості ФДГ, що дає змогу оцінити показники якості РФП.

Таблиця 1

Етапи проведення дисертаційного дослідження

I етап	Вивчення та узагальнення нормативно-правового регулювання обігу в Україні радіофармацевтичних препаратів			
	Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів		Ліцензійні умови провадження діяльності з виробництва джерел іонізуючого випромінювання	
II етап	Визначення загальної методики, формулювання основних задач, вибір методів, об'єкту та предмету дослідження			
	5 завдань		13 методів	1 РФП
III етап	Дослідження маркетингових та фармакоекономічних характеристик РФП в Україні			
	11 фармакодіагностичних груп		51 торговельне найменування	
	Визначення ціни дози діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»			
	статті витрат на виробництво ФДГ		2 методи розрахунку вартості дози ФДГ	
IV етап	Наукове обґрунтування підходів до удосконалення технології виробництва лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»			
	розробка процесу виробництва ФДГ	ризик-орієнтований підхід у виробництві ФДГ	розробка методів контролю якості	дослідження стабільності ФДГ
V етап	Розробка бази даних радіофармпрепаратів на основі створення комп'ютерної програми			
	збір інформації	створення реєстру відмов обладнання	оптимізація коригувальних і запобіжних дій у виробництві РФП	
VI етап	Впровадження результатів дисертаційного дослідження			
	2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір	14 актів впровадження	25 публікацій	13 доповідей на міжнародних наукових конференціях

У розділі 3 «Маркетингові дослідження ринку радіофармацевтичних препаратів» проведений маркетинговий аналіз РФП, які імпортуються в Україну лише з Польщі. Встановлено, що за анатомо-терапевтичною класифікацією на фармацевтичному ринку наявні 51 РФП, які застосовуються з діагностичною метою: Натрію йодид Na 131I для ін'єкцій, Полтехнет, Стронцію хлорид 89SRCL2 Полатом.

Автором виконано порівняльний аналіз динаміки розширення номенклатури РФП чотирьох ПЕТ-центрів різних країн, які здійснюють виробництво РФП для ПЕТ-

досліджень з виявлення ЗН за 5 останніх років та встановлено, що на сьогоднішній день ПЕТ-центр радіологічних і хірургічних технологій ім. А. М. Гранова виготовляє 12 РФП (Росія), Центр ядерної медицини м. Баку – 9 РФП (Азербайджан), ЄВРО-ПЕТ м. Фрайбург – 9 РФП (Німеччина), в Україні виготовляється лише 1 РФП у Всеукраїнському центрі радіохірургії та Центрі ядерної медицини Київського міського клінічного онкологічного центру.

Запропоновано методика розрахунку ціни дози ФДГ, яка базується на поєднанні витратного методу та методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару. Основою визначення ціни дози ФДГ у ПЕТ-центрі є обґрунтування вартості медичної послуги, яка складається з вартості виробництва ФДГ та безпосередньо вартості медичної послуги. Розрахунки здійснювали для певної категорії споживачів, які оплачували не лише ціну дози ФДГ, а й комплекс медичних послуг: введення ЛЗ в організм пацієнта, сканування всього тіла чи його частини (залежно від медичних показань), оцінювання результатів та постановки діагнозу.

Отже, вартість дози діагностичного ЛЗ ФДГ, що визначена за допомогою запропонованих методів, становила 7428,57 грн.

У розділі 4 «Наукове обґрунтування та оптимізація технології виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F» удосконалено й обґрунтовано технологію вітчизняного генеричного ЛЗ у формі ін'єкцій «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», який є еквівалентним до оригінального РФП «2-Deoxy-2[18F] Fluoro-D-Glucose (18FDG)».

Здійснена формуляція РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» із повною відповідністю якісного складу активної та допоміжних речовин до оригінального препарату «2-Deoxy-2[18F] Fluoro-D-Glucose (18FDG)» (табл. 2).

Таблиця 2

Склад активних та допоміжних речовин на серію лікарського засобу

№ з/п	Сировина на серію*	НТД/стадія процесу	Фактично на серію		
			ГБк	мг	мл
1	Фтор-18, розчин у $H_2^{18}O$	циклотрон	0,3-50	-	1,400
2	Вода для ін'єкцій	ДФУ	-	-	33
3	Ацетонітрил (для хроматографії)	ДФУ	-	-	39
4	Трифлат Маннози	ЕР	-	133	-
5	Криптофікс	ЕР	-	130	-
6	Калію карбонат	ДФУ	-	23,9	-
7	Кислота хлористоводнева, розчин 1 M	ДФУ	-	-	10
8	Розчин натрію хлориду ізотонічний	ДФУ	За необхідності**		
9	Спирт етиловий	ДФУ	0,1 %		
	Всього***		Від 5 мл до 50 мл		

Примітки: * Сировина п.п. 2-7, що використовується у стадіях хімічного синтезу для утворення концентрованого напівпродукту ФДГ.

** Розчин натрію хлориду ізотонічний використовується у якості розчинника у разі необхідності розведення концентрованого напівпродукту ФДГ.

*** Розмір серії за об'ємом та кількістю флаконів залежить від фактично отриманої активності ФДГ (напівпродукт).

На підставі результатів дослідження розраховані: загальна радіоактивність і хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів у розрахунок на 1 робочу зміну та 1 ПЕТ-томограф.

У досліджуваному ПЕТ-центрі встановлено один ПЕТ-томограф, за допомогою якого проводяться ПЕТ-дослідження 7 пацієнтам за одну робочу зміну з 9:00 до 13:00. Доза ФДГ для проведення сканування всього тіла пацієнта із середньою вагою 70 кг становить 370-400 МБк.

На основі отриманих даних по затратах часу проведення технологічного процесу виробництва ФДГ і контролю якості, була розрахована необхідна загальна радіоактивність для проведення ПЕТ-дослідження 7 пацієнтів, яким ін'єкцію вводять з часовим інтервалом 35 хв. У середньому на обстеження всього тіла пацієнта необхідно 400 МБк. З огляду на те, що період напіврозпаду ФДГ становить $T_{1/2} = 109,8$ хв, було проведено розрахунок запасу радіоактивності ФДГ (рис. 1).

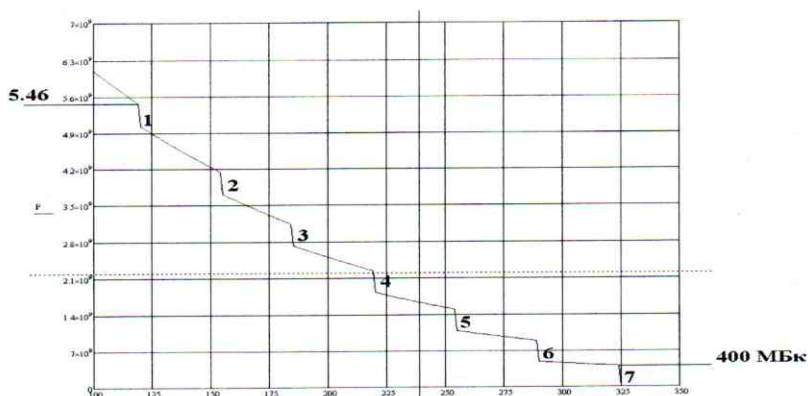


Рис. 1 Розрахунок необхідної загальної радіоактивності на 7 пацієнтів

Примітка: на осі y – зазначена загальна радіоактивність ФДГ, на осі x – напіврозпад ФДГ у часі

Хронометричний розрахунок по стадіях технологічного процесу виробництва ФДГ наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Хронометричний розрахунок по стадіях технологічного процесу виробництва ФДГ

Стадія технологічного процесу	Тривалість стадії технологічного процесу, хв	Час початку технологічної стадії	Час завершення технологічної стадії	Загальна радіоактивність, ГБк
Виготовлення фтору-18	30	6:20	6:50	21,70
Хімічний синтез і розлив у флакони	50	6:50	7:40	8,50
Контроль якості	80	7:40	09:00	5,46

На основі проведених досліджень було розроблено та апробовано у промислових умовах технологію отримання ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій». Технологічні дослідження виконувались у відділі виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія».

Схема технологічного процесу стерилізування ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» наведена на рис. 2.

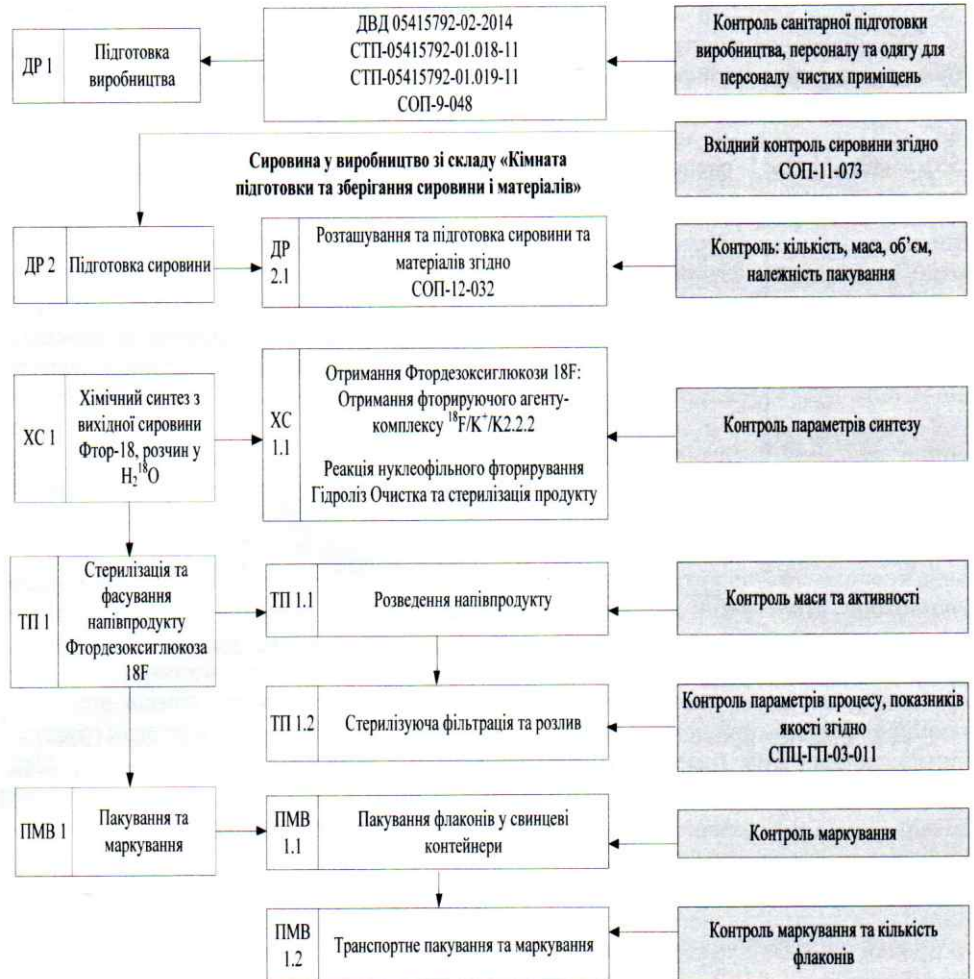


Рис. 2 Технологічна схема виробництва «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Molecuer Mol E/004/01/01 за

допомогою якого контролюють радіонуклідну чистоту ФДГ (вимірювання енергії гамма-фотонів) та доз калібратор BIODEX ATOMLAB 500 (вимірювання загальної радіоактивності препарату) на радіонуклідний калібратор для ядерної медицини, розроблений вітчизняними науковцями інституту сцинтиляційних матеріалів, виготовлений на заводі рентгенівського обладнання «Квант» (м. Харків, патент на корисну модель № 60782).

Валідацію методики здійснювали на серіях РФП з радіонуклідом Tc-99m, застосовуючи детектор – сцинтилятор CsJ (TI) – ФДГ.

Калібрування спектрометра радіонуклідного калібратора для ядерної медицини було проведено за допомогою стандартного джерела іонізуючого випромінювання ^{137}Cs . Енергія випромінювання цього еталонного джерела (енергія гамма-квантів 662 кеВ) максимально наближена до величини енергії ФДГ (енергія гамма-квантів 551 кеВ). Час експозиції – 30 хв. Отриманий спектр наведено на (рис. 3).

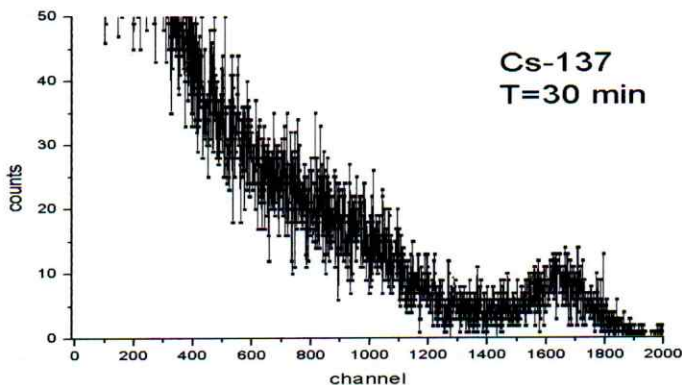


Рис. 3 Спектр, отриманий за допомогою стандартного джерела іонізуючого випромінювання ^{137}Cs

Дослідження проведено на трьох серіях ФДГ різних активностей: 20181228/184, 20181228/185 і 20181229/186. Період напіврозпаду – 2 год, ймовірність розпаду по ЕС каналу – 96 %. Для визначення радіоактивності РФП використано дані геометрій вимірювання, ефективність реєстрації та площу фотопіку (511 кеВ). Гамма-спектри та результати визначення активності показано на рис. 4.

Наступним етапом дослідження стало впровадження ризик-орієнтованого підходу у фармацевтичній системі якості для ідентифікації потенційних ризиків та розробки запобіжних і коригувальних дій для забезпечення якості РФП на всіх стадіях виробництва.

За допомогою методу НАССР було досягнуто такі показники як: підвищення сталості технологічного процесу виробництва РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», забезпечення якості діагностичного ЛЗ, підвищення безпеки застосування ФДГ за рахунок упорядкування робіт з управління ризиками при виробництві, транспортуванні, зберіганні.

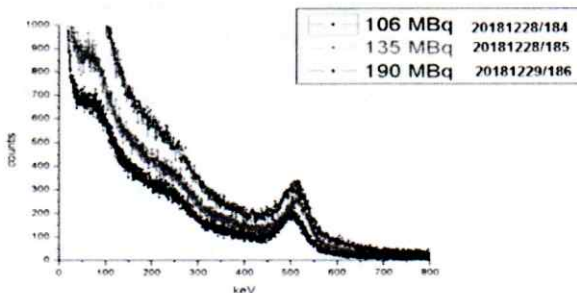


Рис. 4 Гама-спектри трьох серій ФДГ

У ході проведення аналізу ризиків для якості ФДГ обґрунтовано 18 критичних контрольних точок на різних етапах технологічного процесу. Розроблено план-НАССР, який відображає критичні контрольні точки при виробництві ФДГ, що включає посилений рутинний моніторинг при виробництві ФДГ на визначених етапах, корекцію і коригувальні дії, у випадку реалізації потенційних ризиків, моніторингу та верифікації, а також визначено необхідні підтверджуючі записи для реєстрації даних.

За допомогою методів FTA і HAZOP проведено аналіз і кількісна оцінка потенційних відмов циклотронних систем, які використовуються для виробництва фтору-18. Групою експертів було розглянуто відмови, які призводять до повної зупинки циклотрона, (тобто до неможливості напрацювати радіонуклід), а саме: відсутність напруги в мережі, низький вакуум, несправність системи охолодження, несправність модуля мішені, несправність RF системи, відсутність протонного струму на мішені.

За допомогою методів FTA – аналізу дерева відмов і FMEA – аналізу причин і наслідків відмов проведено попередній аналіз ризиків щодо виявлення можливих причин порушення стерильності РФП (порушення цілісності фільтра Millipore 0,22 мкм, НЕРА-фільтра під час стерилізаційної фільтрації ФДГ, негерметичне укупурювання флаконів, високе біонавантаження розчину). Розроблено протокол аналізу ризиків і визначено обсяг валідаційних випробувань, при застосуванні методу «найгіршого випадку» при проведенні валідації асептичного наповнення флаконів (Media Feel Test).

З використанням методу HAZOP було детально розглянуто процес виробництва радіоактивного фтору-18, інженерні вузли циклотрона, оцінено потенційні небезпеки функціонування при відхиленнях від заданих проєктних параметрів при неправильній роботі окремих вузлів циклотрона та їх впливу на весь об'єкт, проведена оцінка надійності обладнання, яку проведено шляхом збору, систематизації й обробки статистичних даних про спостереження за його роботою.

У результаті було ідентифіковано можливі ризики погіршення якості РФП і означено обсяг валідаційних випробувань із застосуванням методу «найгіршого випадку».

Наступним етапом досліджень було визначено стабілізатор для забезпечення радіохімічної чистоти та подовження терміну придатності ФДГ при високих концентраціях у діапазоні 19,7-22,6 ГБк / мл (533-610 мКі / мл).

При проведенні дослідження вивчено профілі зразків ФДГ з додаванням етанолу 96 % в концентраціях 0,05 % і 0,1 %, що виробляється в автоматичному модулі Exproga FDG4. Згідно літературних даних етанол є стабілізатором, який додають до ФДГ для подовження терміну придатності ФДГ шляхом сповільнення реакції радіолізу. Визначено необхідну концентрацію етанолу для стабілізації ФДГ, що привело до подовження терміну придатності ФДГ з 10 год до 12 год.

Радіохімічну чистоту перевіряли за допомогою методу тонкошарової хроматографії із застосуванням β -детектора. Для підтвердження радіохімічної ідентифікації використовували фармакопейний стандартний зразок 18F-FDG 1 мг/мл. Тестування залишкових кількостей розчинників проведено методом газової хроматографії.

Для дослідження стабільності протягом 12 год відібрано 9 зразків ФДГ. До зразків 1, 2, і 7 додано стабілізатор (0,05 % етанолу), до зразків 3, 4, 5 додано стабілізатор (0,1 %), зразки: 6, 8, 9 були без додавання стабілізатора. Результати дослідження представлено на рис. 5.

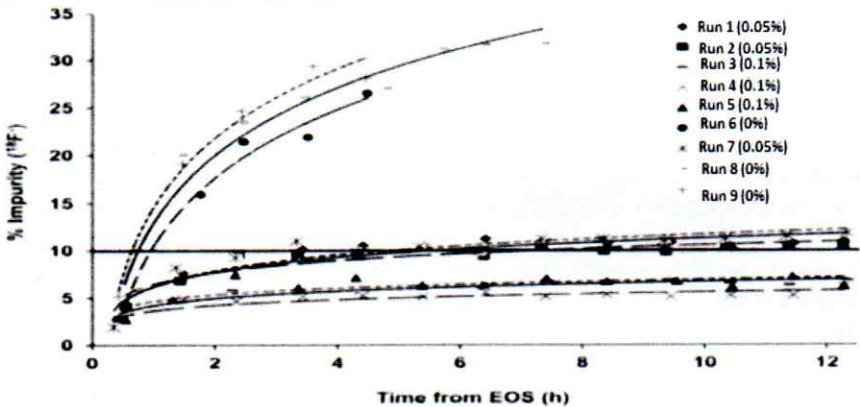


Рис. 5 Профіль радіолітичного розкладу ФДГ

Примітка: горизонтальна пряма лінія складає 10,0 % (поріг для кількості 18F2 домішок у розчині)

Дослідження РХЧ після 12 год зберігання показали, що відсоток домішок перевищував 10 % для зразків, які були без додавання етанолу та зразків із додаванням 0,05 % етанолу. Зразки з додаванням 0,1 % етанолу зберігають РХЧ протягом 12 год після виготовлення ФДГ.

У зв'язку з тим, що основним критерієм стабільності розчину є рН, було досліджено 3 серії ФДГ з додаванням етанолу у концентраціях 0,05 % та 0,1 % відповідно і без додавання етанолу. Результати проведених досліджень показали, що етанол у концентраціях 0,1 % не змінює рівень рН (табл. 4).

**Значення рН ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»
(n=5, P=95 %)**

Серія	Рівень рН (без додавання етанолу)	Рівень рН (з додаванням етанолу у концентрації 0,05 %)	Рівень рН (з додаванням етанолу у концентрації 0,1 %)
20181226/179	5,8 ± 0,01	5,9 ± 0,01	5,7 ± 0,01
20181226/180	5,6 ± 0,02	6,1 ± 0,04	6,1 ± 0,02
20181227/181	5,9 ± 0,01	5,9 ± 0,02	5,3 ± 0,01
20181227/182	6,1 ± 0,01	5,8 ± 0,01	5,8 ± 0,03
20181227/183	5,5 ± 0,03	5,8 ± 0,03	5,4 ± 0,04

Проведено скринінг даних табл. 4, який показав, що значення рН всіх досліджуваних зразків ФДГ знаходяться в межах від 5,3 до 6,1 і відповідають вимогам специфікації.

Результати дослідження РХЧ після зберігання 12 год виявили, що зразки проб 3, 4 та 5 з додаванням 0,1 % етанолу зберігають РХЧ протягом 12 год після виготовлення ФДГ (табл. 5).

Таблиця 5

Результати дослідження радіохімічної чистоти

№ проби	Етанол концентрація %, мл	Радіоактивна концентрація (безпосередньо після виготовлення)		Відсоток від складу 18F2-фторид	
		мКі/мл	ГБк/мл	Безпосередньо після виготовлення	Після зберігання протягом 12 год
6	0,00	563,33	20,84	3,7	31,8
8	0,00	559,33	20,70	5,2	28,1
9	0,00	599,76	22,19	3,9	26,5
1	0,05	539,35	19,96	2,7	10,9
2	0,05	596,88	22,08	4,1	10,5
7	0,05	540,00	19,98	1,9	11,8
3	0,1	555,17	20,54	3,0	6,8
4	0,1	533,60	19,74	1,9	6,1
5	0,1	609,10	22,54	2,7	6,2

Вивчено профілі зразків проб радіолітичного розкладу при концентрації ФДГ в діапазоні 19,7-22,6 ГБк / мл (533-610 мКі / мл), що виробляється в автоматичному модулі Explora FDG4.

За результатами проведених досліджень встановлено, що застосування етанолу у концентрації 0,1 % забезпечує стабільність РХЧ та подовжує термін придатності ФДГ до 12 год. Зразки ФДГ оцінювали згідно вимог ДФУ (табл. 6).

Результати перевірки ФДГ на стабільність з 0,1 % концентрацією етанолу та збільшеним терміном придатності

Показники якості	Вимоги специфікації	Без-посередньо після виготовлення	Після зберігання протягом 4 год	Після зберігання протягом 8 год	Після зберігання протягом 12 год
Опис	Прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин, без видимих механічних включень	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація	А. Запис спектру гамма-випромінювання за допомогою відповідного інструменту. Тільки гамма-фотони мають енергію 511 кеВ, і залежно від геометрії випромінювань, може спостерігатися сумарний пік 1,022 кеВ.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	В. Це відповідає тесту на радіонуклідну чистоту (див. тести)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	С. Аналіз хроматограми, отриманої у тесті (а) для радіохімічної чистоти. Основний пік у радіохроматограмі отриманий за допомогою аналізу розчину має приблизно той же час утримання, що й основний час піку у хроматограмі розчину порівняння (б)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
рН	4,5 – 7,5	5,8	5,8	5,8	5,8
Бактеріальні ендотоксини	Не більше 175 / V OE / мл, V є максимальною рекомендована доза в мл.	< 5,0 МО/мл	-	-	< 5,0 МО/мл
Радіохімічна чистота	А. 2-хлорозексиглюкози – не більше 1 мг на загальний об'єм серії. В. Криптофіксу (амінополіефіру) – не більше 50 мкг/мл.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Залишкові кількості органічних розчинників	Ацетонітрил – не більше 0,04 % Діетиловий ефір – не більше 0,5 % Етанол – не більше 0,5 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Загальна радіоактивність	Від 10 до 50 ГБк на серію лікарського засобу	25 ГБк	5,43 ГБк	1,18 ГБк	0,57 ГБк

У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування етанолу у концентрації 0,1 % забезпечує стабільність ФДГ протягом 12 год зберігання.

У розділі 5 «Розробка програмного забезпечення для оптимізації технологічного процесу виробництва Фторозексиглюкоза 18F і надання медичної послуги з ПЕТ-дослідження» визначено концепцію створення

комп'ютерної програми RAPPIS, що передбачає розробку специфікації користувача (URS) та функціональної специфікації (FS).

Авторами здійснено розробку комп'ютерної програми «Програмне забезпечення RAPPIS», яка дозволяє забезпечити системний підхід до керування основними процесами при виробництві РФП, у тому числі оптимізувати надання медичної послуги з ПЕТ. Створено специфікацію користувачів – user requirements specification (URS), яка поєднує потреби користувачів програмного забезпечення і враховує нормативні вимоги щодо цілісності даних та характеристики, яким має відповідати URS (табл. 7).

Таблиця 7

Вимоги до специфікації користувачів (URS)

URS № з/п	Опис вимог	Пріоритет
	Вхід в систему:	
1	Користувач повинен використовувати унікальний ідентифікатор (login) і пароль для входу в систему. Доступ до системи має відповідати вимогам GMP (методологія GAMP) і внутрішнім правилам відділу виробництва РФП: інтерфейс англійською мовою	високий
2	Після першого входу в систему повинна бути доступною опція: «замінити пароль» (вимога НВП, методологія GAMP)	високий
3	Опція, яка зобов'язує заміну пароля щомісячно (вимога GMP, методологія GAMP)	високий
4	Опція, яка забороняє видаляти ідентифікатор (ім'я користувача)	високий
5	Кожний вхід у систему і зміна пароля фіксується в контрольному журналі (audit trail)	високий
6	Опція, яка забороняє вносити зміни в метадані і/або перезаписувати дані	високий
7	Опція, яка дозволяє вносити зміни в записи при внесенні помилкових даних (надана керівникам підрозділів)	високий
8	Опція, яка забороняє вносити зміни в електронний годинник і дату, при створенні запису відбувається синхронізація всіх відміток по даті і часу	високий
9	Опція резервного копіювання	високий
10	Опція архівування даних	високий
11	Опція швидкого пошуку інформації (за ключовими словами)	високий
12	Опція примусового збереження даних	високий
13	Опція контролю доступу до записів (записи мають бути доступними лише особам, які мають відповідні права доступу)	високий
14	Опція, яка захищає від навмисного або випадкового пошкодження електронних записів	високий
15	Внесення метаданих виконується у ручному режимі	високий
16	Опція, яка дозволяє авторизованому користувачу здійснювати міграцію (перенос даних) у випадку тривалого архівування або перенос на нову комп'ютеризовану систему	високий
17	Опція, яка захищає зміни програмного модуля вірусом	високий

Наступним етапом наших досліджень була розробка функціональної специфікації – functional specification (FS) (табл. 8).

Функціональна специфікація (FS)

FS № з/п	Опис функції	Потенційна небезпека	Рівень ризику	Вид тестування на етапі OQ
1	Для входу в систему користувач має ввести: - ідентифікатор (login) - пароль	неавторизований користувач може здійснити несанкційний вхід у систему	високий	позитивне і негативне тестування
2	Після першого входу в систему необхідно змінити пароль (вимоги НВП, методологія GAMP)			
3	Необхідність змінювати пароль кожного місяця, (методологія GAMP)			
4	Заборонено змінювати ідентифікатор	втрата даних у контрольному журналі	високий	
5	Користувачам системи заборонено видаляти або вносити зміни у контрольний журнал			
6	Користувачам системи заборонено перезаписувати дані			
7	Керівникам структурних підрозділів надана можливість вносити зміни у помилкові записи, виконані користувачами системи	втрата первинних записів	високий	
8	Користувачі системи не мають фізичної можливості вносити зміни в електронний годинник і дату.	неможливість відтворити події у хронологічному порядку	високий	
9	Наявна опція резервного копіювання	втрата даних	високий	
10	Наявна опція архівування даних	втрата даних	високий	
11	Передбачена опція швидкого пошуку інформації (за ключовими словами)	неможливість оперативної відшукати інформацію	високий	
12	Передбачена опція примусового збереження даних	втрата даних	високий	
13	Контроль доступу	втрата конфіденційності даних та/або видалення чи несанкційні зміни даних	високий	
14	Наявна опція захисту від навмисного або випадкового пошкодження електронних записів.	втрата критичних даних	високий	
15	Внесення даних лише в ручному режимі	внесення помилкових даних	високий	
16	Система передбачає перенос даних в іншу систему, опція доступна авторизованому персоналу	втрата даних	високий	
17	Система захищена від пошкодження вірусом	втрата або зміна даних	високий	

FS включає:

- функції програмного забезпечення та правила управління ним;
- дані, які зберігаються у системі;
- взаємодію системи з іншими програмами і з різними категоріями користувачів;
- параметри системи та візуальне оформлення;
- можливість перенесення даних на паперові носії (друк документів).

При складанні специфікації авторами було враховано наступне:

- чіткість описання вимог із застосуванням схем, таблиць;
- вимоги не повинні повторюватися або суперечити одна одній;
- URS повинна пред'являти вимоги до програми, а не пропонувати рішення;
- кожна вимога повинна передбачати можливість до тестування;
- URS повинна бути зрозуміла як Замовнику так і Виконавцю;
- при можливості URS повинна розрізняти вимоги до обов'язкового виконання.

Таким чином, розроблено специфікацію користувача, яка визначає вимоги нормативних документів щодо цілісності даних і запитів користувачів відносно інтерфейсу програмного забезпечення; функціональна специфікація, що визначає функції програмного забезпечення, аналіз ризиків та об'єм тестувань для підтвердження відповідності програмного продукту нормативним вимогам.

Розроблено інтерфейс, який для зручності керування основними процесами у виробництві ФДГ автоматизує робочі процеси і не вимагає суттєвих матеріальних витрат на навчання користувачів даного програмного забезпечення.

Із застосуванням програмного забезпечення RAPPIS запропоновано автоматизацію основних технологічних процесів для отримання відповідних системних показників у відстеженні характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі та відмов обладнання за визначеними факторами.

Впроваджена ефективна система управління виробництвом ФДГ з інтегрованим ризик-менеджментом, що являє собою необхідний інструмент для ПЕТ-центрів, зацікавлених у сталому технологічному процесі виготовлення РФП.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнено та експериментально підтверджено наукові підходи до оптимізації технології радіоактивних фармацевтичних препаратів та удосконалено методи контролю якості «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» для застосування у ПЕТ-діагностиці. Установлено закономірності дії фармако-технологічних факторів, що впливають на основні стадії технологічного процесу та аналізу, які дозволяють прогнозувати і науково обґрунтувати технологію РФП препаратів для діагностики онкологічних захворювань.

1. На підставі системного аналізу наукових інформаційних джерел із використання РФП обґрунтовано перспективність застосування ФДГ для ПЕТ-діагностики. Проаналізовано нормативно-правову базу щодо впровадження виробництва РФП в Україні, зокрема виробництва ФДГ, регуляторні вимоги яких спрямовані на захист від радіаційного впливу персоналу і навколишнього середовища, а також для забезпечення виробництва високоякісних ЛЗ.

2. Проведені маркетингові дослідження РФП для діагностики ЗН на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що в міжнародній класифікації РФП для діагностики ЗН представлено 51-им торговельним найменуванням, основний асортимент яких формується за рахунок препаратів закордонного виробництва: натрію йодид ($\text{NaI } 31 \text{ J}$), Полтехнет, Стронцію хлорид Полатом 89SrCl₂, країною-виробником яких є Польща.

3. Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Moleculeg Mol E/004/01/01 (контроль радіонуклідної чистоти ФДГ (вимірювання енергії гамма-фотонів)) та доз калібратор BIODEX ATOMLAB 500 (вимірювання загальної радіоактивності препарату) на радіонуклідний калібратор для ядерної медицини з валідованим програмним забезпеченням, що розроблений вітчизняними науковцями інституту сцинтиляційних матеріалів («Квант», м. Харків).

За допомогою методу управління ризиками для якості НАССР визначені контрольні критичні точки у технологічному процесі виробництва РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», розроблено план-НАССР для персоналу. Із використанням методів

FTA і HAZOP проведено аналіз і кількісна оцінка потенційних відмов циклотронних систем, які використовуються для виробництва фтору-18. Визначено необхідну концентрацію етанолу у кількості 0,1 % для стабілізації ФДГ, що дозволило подовжити термін придатності ФДГ до 12 год (з поточних 10 год).

4. Розраховано загальну радіоактивність і хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф у контексті потреб діагностичного РФП ПЕТ-центру.

Розроблено та затверджено проекти технологічного регламенту і методики контролю якості готової продукції (СПЦ-03-011) «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», які апробовано в умовах промислового виробництва Всеукраїнського центру радіохірургії у складі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ). Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес низки вищих навчальних закладів медичного та фармацевтичного профілю України.

5. Розроблено та впроваджено у діяльність відділу виробництва РФП Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» для автоматизації та допомоги у відслідковуванні тенденцій відхилень у технологічному процесі, відмов обладнання, що є відповідним і необхідним інструментом для збору статистичних даних, виконання коригувальних та запобіжних дій і забезпечення нормативних вимог до цілісності даних при наданні медичної послуги з ПЕТ-діагностики.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В., Соломенний, А. М. Забезпечення вимог до чистих приміщень при виробництві стерильних радіофармацевтичних препаратів при розробці проектної документації. *Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. 2016. № 45. С. 270–280. (Особистий внесок: вивчення проектної документації, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

2. Савицький, В. Л., Шматенко, О. П., Качанюк, В. В. Особливості ліцензування виробництва радіофармацевтичних препаратів відповідно до правових норм законодавчих актів України. *Військова фармація*. Том 16. 2016. № 3. С. 84–89. (Особистий внесок: вивчення нормативних вимог, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

3. Качанюк, В. В. Визначення ціни дози діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій». *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4. С. 117–121. (Особистий внесок: проведення розрахунків, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

4. Качанюк, В. В., Трохимчук, В. В., Саричев, С. Ю. Розроблення технології та методів контролю якості Радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 51–58. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

5. Качанюк, В. В. Ризик-орієнтований підхід у виробництві «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій». *Військова медицина України*. 2017. № 17. С. 73–84.

6. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Маркетингові дослідження ринку радіофармацевтичних діагностичних засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. № 29. С. 5–14. (Особистий внесок: проведення маркетингових досліджень. Узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

7. Качанюк, В. В., Шевель, В. М., Савицький, В. Л., Устінова, Л. А. Здійснення контролю якості радіофармацевтичних препаратів на фармацевтичному ринку України. *Військова медицина України*. 2019. Том 19. С. 86–89. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

8. Качанюк, В. В., Шевель, В. М. Обґрунтування методу контролю якості для визначення радіонуклідної чистоти та загальної радіоактивності радіофармацевтичних препаратів. *Вісник фармації*. 2020. № 1. С. 5–8.

Статті в інших виданнях

9. Качанюк, В. В. Анализ рисков при планировании валидации асептического наполнения флаконов (Media Feel Test) в производстве стерильных радиофармацевтических препаратов. *Фармація Казахстану*. 2017. № 11. С. 25–28. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

10. Качанюк, В. В., Бондар, Б. М. Система риск-менеджмента как один из элементов управления качеством при производстве радиофармацевтических препаратов. *Фармація Казахстану*. 2017. № 8. С. 20–24. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

11. Качанюк, В. В., Трохимчук, В. В. Научное обоснование технологии производства лекарственного средства «Фтордезоксиглюкоза 18F». *Рецепт*. 2018. № 1. С. 26–32. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

12. Kachaniuk V.V. Using RAPFIS software for production of the radiopharmaceutical «Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injection». *Norwegian journal of development of the international science*. Oslo, Norway. 2020. № 44. P. 48–49. (Personal contribution: development of the concept of the software, generalization of results of researches, preparation of article).

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

13. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75786. «Концепція створення програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F». Качанюк, В. В. Заявка від 10.11.2017. № 76536; за реєстр. 09.01.2018.

14. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785. «Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS»». Качанюк, В. В. Заявка від 10.11.2017. № 76535; за реєстр. 09.01.2018.

Тези

15. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Управління якістю при виробництві радіофармацевтичних препаратів. Управління якістю в фармації : зб. тез доп. міжнар.

наук.-практ. конф., м. Харків, 20 трав. 2016 р. Харків, 2016. С. 162. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

16. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Наукове обґрунтування технології виробництва Фтордезоксиглюкоза 18F. Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII націон. з'їзду фармац. України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Харків, 2016. С. 360. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

17. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Фармацевтична розробка радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій. International Trends in Science and Technology: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Варшава, 17 жовт. 2017 р. Варшава, 2017. С. 37–42. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

18. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Концепція інтеграції міжнародних та галузевих стандартів в організації виробництва радіофармацевтичних препаратів. Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку: зб. тез доп. VI міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 1 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 354–356. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

19. Качанюк, В. В. Розробка складу та технології радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F» для проведення ПЕТ-діагностики онкологічних захворювань. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017. Харків, 2017. С. 98–99. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

20. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Система ризик-менеджменту як невід'ємна складова управління якістю при виробництві радіофармацевтичних препаратів. Управління якістю в фармації: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків, 2017. С. 82. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

21. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Маркетингові дослідження ринку радіофармацевтичних лікарських засобів. Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 29-30 вер. 2017 р. Харків, 2017. С. 62. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

22. Качанюк, В. В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPPIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F. Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139–141.

23. Качанюк, В. В. Створення комп'ютерної програми RAPPIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру. Science and life: матеріали міжнар. наук. конф., м. Карлові Вари, 22 груд. 2017 р. Карлові Вари, 2017. С. 301–306. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

24. Качанюк, В. В. Ідентифікація ризиків порушення радіаційної безпеки при виробництві радіофармацевтичних препаратів. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку: міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 26-27 січ. 2018 р. Львів, 2018. С. 93–96. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

25. Трохимчук, В. В., Качанюк, В. В. Ідентифікація ризиків отримання діючої речовини з низькою радіоактивністю при виробництві радіофармацевтичних препаратів. Медична наука та практика XXI століття: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 2-3 лют. 2018 р. Київ, 2018. С. 101–104. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

26. Качанюк, В. В. Ідентифікація ризиків порушення цілісності даних у виробництві радіофармацевтичних препаратів. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матеріали IV міжнар. наук. конф., м. Харків, 24-25 квітн. 2018 р. Харків, 2018. С. 252–254. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

27. Качанюк, В. В. Ризик-орієнтований підхід у забезпеченні цілісності даних для виробництва радіофармацевтичних препаратів. Управління якістю в фармації: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 18 травн. 2018 р. Харків, 2018. С. 87–89. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

АНОТАЦІЯ

Качанюк В. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Українська військово-медична академія, Київ, 2020.

Вперше теоретично узагальнено та експериментально доведено наукові підходи щодо удосконалення технології виробництва радіофармацевтичного препарату: «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» та оптимізації методів контролю якості.

На підставі проведеного комплексу фізико-хімічних досліджень авторами обґрунтовано вибір стабілізатора для забезпечення РХЧ ФДГ, на основі даних вивчення стабільності ЛЗ встановлено, що етанол у концентрації 0,1 % забезпечує РХЧ та подовжує термін придатності ФДГ з 10 до 12 год.

За допомогою методу управління ризиками для якості НАССР були визначені контрольні критичні точки у технологічному процесі виробництва ФДГ та розроблений план-НАССР для мінімізації ризиків негативного впливу фізичних, хімічних та мікробіологічних чинників на якість ФДГ.

Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ авторами запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Moleculet Mol E/004/01/01 (контроль радіонуклідної чистоти ФДГ (вимірювання енергії гамма-фотонів)) та доз калібратор BIODEx ATOMLAB 500 (вимірювання загальної радіоактивності препарату) на радіонуклідний калібратор для ядерної медицини, який розроблено вітчизняними науковцями інституту сцинтиляційних матеріалів «Квант», м. Харків.

Одержані результати досліджень є основою для організації промислового виробництва ФДГ, фармацевтичної розробки перспективних універсальних та специфічних РФП.

За результатами дисертаційних досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: «Концепція створення програмного забезпечення RAPFIS

при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (№ 75786 від 09.01.2018 р.); «Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS»» (№ 75785 від 09.01.2018 р.).

Ключові слова: Фтордезоксиглюкоза 18F, радіофармацевтичний препарат, лікарський засіб, технологія, програмне забезпечення.

АННОТАЦІЯ

Качанюк В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к разработке радиофармацевтического препарата на основе фтора-18. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Украинская военно-медицинская академия, Киев, 2020.

Диссертация посвящена усовершенствованию технологии производства ФДГ и оптимизации методов контроля качества.

Проведен комплекс исследований, на основании которых научно обоснован выбор стабилизатора и увеличен срок годности ФДГ. Результаты полученных данных подтвердили, что добавление 0,1 % этанола сохраняет РХЧ и продлевает срок годности ФДГ в высоких концентрациях общей радиоактивности до 12 часов после изготовления препарата.

Для оптимизации процесса контроля качества ФДГ авторами предложено заменить лабораторное оборудование: гамма-спектрометр MolecuLab Mol E / 004/01/01 с помощью которого контролируют радионуклидную чистоту ФДГ (измерение энергии гамма-фотонов) и доз калибратор BIODIX ATOMLAB 500 (измерение общей радиоактивности препарата) на радионуклидный калибратор для ядерной медицины, разработанный отечественными учеными института сцинтилляционных материалов («Квант», г. Харьков).

Авторами проведено калибровку спектрометра радионуклидного калибратора для ядерной медицины с помощью стандартного источника ионизирующего излучения ^{137}Cs (энергия гамма-квантов 662 кэВ).

В ходе исследований ФДГ на радионуклидном калибраторе для ядерной медицины различных активностей: (20181228/184, 20181228/185 и 20181229/186), были получены результаты контроля качества ФДГ: спектр гамма-излучения соответствовал энергии 511 кэВ всех исследуемых серий. Общая радиоактивность образца серии: 20181228/184 составляла 106 МБк, образец серии: 20181228/185 составил 135 МБк и образец серии: 20181229/186 составил 190 МБк.

Авторами предложено внедрение риск-ориентированного подхода в ФСК для идентификации потенциальных рисков и разработки предупреждающих и корректирующих действий для обеспечения качества РФП на всех стадиях производства. С использованием метода управления рисками для качества НАССР были определены контрольные критические точки в технологическом процессе производства РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций», разработан план-НАССР для персонала.

С помощью методов FTA и HAZOP проведен анализ и количественная оценка потенциальных отказов циклотронных систем, используемых для производства фтора-18. Авторами рассмотрены отказы основных узлов оборудования, которые приводят к полной остановке циклотрона, (то есть к невозможности выработать радионуклид), а именно: отсутствие напряжения в сети, низкий вакуум,

неисправность системы охлаждения, неисправность модуля мишени, неисправность RF системы, отсутствие протонного тока на мишени.

С использованием методов FTA – анализа дерева отказов и FMEA - анализа причин и последствий отказов, проведен предварительный анализ рисков по выявлению возможных причин нарушения стерильности РФП, разработаны протокол анализа рисков и определен объем валидационных испытаний, применяя метод «наихудшего случая» при проведении валидации асептического наполнения флаконов (Media Feel Test). При помощи методов анализа рисков были обнаружены и взяты под постоянный контроль все идентифицированные контрольные критические точки в производстве ФДГ, то есть те этапы производства, на которых отклонения от технологических и санитарных норм могут привести к ухудшению качества лекарственного средства, что в свою очередь представляет опасность для пациентов, получающих медицинскую услугу с ПЭТ-диагностики. Полученные результаты исследований являются основой для организации промышленного производства ФДГ, фармацевтической разработки перспективных – универсальных и специфических РФП.

По результатам диссертационных исследований получены свидетельства о регистрации авторского права на сочинение: «Концепція створення програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»» (№ 75786 от 09.01.2018 г.), «Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS»» (№ 75785 от 09.01.2018 г.).

Ключевые слова: Фтордезоксиглюкоза 18F, радиофармацевтический препарат, лекарственное средство, технология, программное обеспечение.

SUMMARY

Kachaniuk V. V. Theoretical and experimental justification of approaches to the development of fluorine-18 radiopharmaceutical. – Manuscript.

Dissertation for Candidate of Pharmaceutical Sciences Degree in Specialty 15.00.01 Drug Technology, Pharmaceutical Organization and Forensic Pharmacy. – Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, 2020.

For the first time, scientific approaches to improving FDG production technology and optimizing quality control methods have been theoretically generalized and experimentally proven.

On the basis of the complex of physicochemical studies, a stabilizer was selected to provide radiochemical purity FDG and based on the data of the study of the stability of the LZ it was found that ethanol at a concentration of 0,1 % provides radiochemical purity and extends the FGD shelf life up to 12 hours.

Using the risk management method for HACCP quality, CCPs were identified in the FDG manufacturing process and a HACCP plan was developed to minimize the risks of adverse effects of physical, chemical and microbiological factors on FDG quality.

In order to optimize the FDG quality control process, we have proposed the replacement of laboratory equipment: a Molecular Mol E / 004/01/01 gamma spectrometer that monitors the radionuclide purity of FDG (gamma-photon energy measurement) and the doses of the BIODEX ATOMLAB 500 (total radioactivity measurement) for a radionuclide calibrator for nuclear medicine, developed by domestic scientists of the Institute of Scintillation Materials, manufactured at the factory of X-ray equipment «Quant» in Kharkiv.

The obtained research results are the basis for the organization of industrial production of FDG, pharmaceutical development of perspective - universal and specific radiopharmaceuticals. According to the results of the dissertation, the author's certificates were obtained: «The concept of creating RAPFIS software in the production of radiopharmaceuticals on the example» Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injection "(No. 75786 from 09.01.2018); RAPFIS Software (No 75785 as of January 9, 2018).

Keywords: Fluorodeoxyglucose 18F, radiopharmaceutical, drug, technology, software.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗН	– злякисні новоутворення
КТ	– комп'ютерна томографія
МКЯ	– методи контролю якості
ЛЗ	– лікарські засоби
РФП	– радіоактивний фармацевтичний препарат
РХч	– радіохімічна чистота
ПЕТ	– позитронно-емісійна томографія
УКЖР	– ультра короткоживучі радіонукліди
ФДГ	– фтордезоксиглюкоза
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
RAPFIS	– radiopharmaceutical production failure indication system (система індикації відмов виробництва радіофармпрепаратів)
FDG	– Fluorodeoxyglucose 18F (Фтордезоксиглюкоза 18F)
FTA	– Fault Tree Analysis (дерево відмов)
НАССР	– hazard analysis and critical control points (аналіз небезпек та критичні контрольні точки)
HAZOP	– hazard and operability study (вивчення небезпеки та працездатності).

Наклад 120. Папір офсетний. Ум.-др. арк. 0,9.
Підписано до друку 05.10.2020. Замовлення 241.

Надруковано в «МП Леся».

*Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи серія ДК № 892 від 08.04.2002.*

«МП Леся»

03148, Київ, а/с 115.

Тел./факс: (066) 60-50-199, (098) 455-41-17

E-mail: lesya3000@ukr.net