

**УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО - МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ**

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Качанюк Валентина Вікторівна

УДК 615.277.3:615.849.2]:546.16]:661

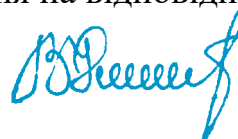
ДИСЕРТАЦІЯ

**Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки
радіофармацевтичного препарату
на основі фтору-18**

15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



В.В. Качанюк

Науковий керівник:

Трохимчук Віктор Васильович
доктор фармацевтичних наук, професор,
заслужений працівник освіти України

АНОТАЦІЯ

Качанюк В.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» (226 – Фармація, промислова фармація). – Українська військово-медична академія, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18.

У дисертації наведено вирішення науково-практичних задач – удосконалення технології промислового виробництва РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», застосовуючи ризик-орієнтований підхід та оптимізацію методів контролю якості для скорочення втрат загальної радіоактивності РФП, впровадження автоматизації процесу управління невідповідностями для підвищення надійності і сталості технологічного процесу виробництва РФП та надання медичної послуги з діагностики ЗН за допомогою ПЕТ-досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у науково-методичному та експериментальному підході оптимізації промислової технології РФП і методів контролю якості.

Результати дисертаційної роботи є основою для організації промислового виробництва ФДГ, фармацевтичної розробки перспективних – універсальних та специфічних РФП та оптимізації методів контролю якості РФП, які застосовуються для надання медичної послуги з ПЕТ.

В Україні застосування РФП займає чільне місце у діагностиці різних захворювань внутрішніх органів, таких як: ЗН, серцеві та психічні захворювання. Наукові розробки у радіофармацевтиці та удосконалення діагностичної

апаратури сприяли появі нової технології радіонуклідної візуалізації – позитронно-емісійної томографії.

Саме тому першочерговим завданням для розвитку ядерної медицини в Україні є організація виробництва і контролю якості ФДГ, яка є найпоширенішим РФП у ПЕТ-дослідженні для виявлення ЗН.

Удосконалення технології ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» спрямоване на організацію виробничого процесу в перспективі створення нових виробничих підрозділів ПЕТ-центрів України. Оптимізація методів контролю якості сприятиме раціональному використанню ФДГ, враховуючи короткий термін придатності.

Основним статистичним показником якісного надання медичної послуги з ранньої діагностики ЗН в системі охорони здоров'я розвинених країн є кількість радіологічних досліджень, що проводяться протягом року на 1 тисячу осіб населення. У розвинених країнах цей показник знаходиться у середньому на рівні 40–50, а в Україні, за різними оцінками, не перевищує 3-х досліджень на рік. На сьогоднішній день основна номенклатура РФП для діагностики ЗН формується за рахунок закордонного виробництва. Вітчизняне виробництво РФП, а саме ФДГ, яка широко застосовується у ПЕТ, здійснюється лише у двох ПЕТ-центрах України, які знаходяться в м. Києві.

Актуальним напрямком дослідження залишаються питання розширення номенклатури виробництва вітчизняних РФП для діагностики ЗН. Для якісного надання медичної послуги з діагностики онкологічних захворювань актуальним є розширення номенклатури вітчизняного виробництва РФП, на відміну від країн Європи і пострадянського простору, які виробляють РФП в середньому 9–12 найменувань, в Україні здійснюється виробництво лише одного РФП – «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Авторами проведений розрахунок однієї дози ФДГ, яка входить у вартість надання медичної послуги з ПЕТ-дослідження, запропонована методика розрахунку ціни однієї дози ФДГ, яка базується на поєднанні витратного методу та методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару. Ціна однієї дози

ФДГ має свою специфіку, яка залежить від наявності кваліфікованого медичного персоналу та матеріально-технічного забезпечення томографами для сканування пацієнтів, тобто технічних можливостей обслуговування пацієнтів.

На сьогоднішній день ціна однієї дози ФДГ, визначена за допомогою запропонованих методів, складає 7428,57 грн.

В ході дослідження було встановлено, що потужності відділу виробництва радіофармпрепаратів можуть задовольнити потреби кількох ПЕТ-центрів, які оснащені томографами для сканування пацієнтів. За таких умов, ціна однієї дози може бути суттєво знижена.

Фтордезоксиглюкоза ^{18}F - це короткоживучий ізотоп, тому при виборі технології виробництва нами були обрані методи синтезу з мінімальним числом стадій і експрес процедурою очищення РФП (синтез з моменту отримання радіонукліда до перетворення радіотрейсера в ін'єкційну форму, який не повинен перевищувати три періоди напіврозпаду ізотопу). Скорочення часу дозволить збільшити як радіохімічний вихід продукту і його питому активність, що є важливим параметром при проведенні рецепторних ПЕТ-досліджень. Для раціонального використання РФП нами була встановлена загальна радіоактивність, відповідно до поданих заявок лікаря-рентгенолога, яка необхідна для надання медичної послуги з ПЕТ-діагностики і розрахована на певну кількість пацієнтів. Авторами був проведений хронометраж всіх стадій виробництва ФДГ і проведення контролю якості готового продукту для розрахунку загальної радіоактивності ФДГ, необхідної для надання медичної послуги з ПЕТ-дослідження 7 пацієнтів. При цьому нами був врахований період напіврозпаду ФДГ, який становить 109,8 хв.

Виходячи з отриманих даних по затратах часу проведення технологічного процесу виробництва ФДГ і контролю якості, нами була розрахована необхідна загальна радіоактивність для проведення ПЕТ-дослідження 7 пацієнтів, враховуючи, що ін'єкцію пацієнтам вводять з часовим інтервалом 35 хв. ФДГ, необхідно передати в приміщення маніпуляційної о 9:00. В середньому на

обстеження всього тіла пацієнта необхідно 400 МБк, отже, для 7 пацієнтів необхідна серія ФДГ з радіоактивністю 2,8 ГБк.

З огляду на те, що період напіврозпаду ФДГ становить $T_{1/2} = 109,8$ хв., нами було розраховано запас радіоактивності ФДГ: по завершенню виробництва активної речовини загальна радіоактивність має становити 21,7 ГБк, після хімічного синтезу – 8,5 ГБк, під час передачі серії ФДГ для застосування з Сертифікатом якості, загальна радіоактивність має становити не менше 5,24 ГБк.

Наступним нашим етапом досліджень було скорочення часу проведення контролю якості ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів, в розрахунку на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф.

Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ нами було запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр MolecuLer 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.

Радіонуклідний калібратор для ядерної медицини дозволяє виміряти активність гамма-випромінюючих радіонуклідів в радіоактивних розчинах, зокрема в РФП. Даний прилад містить блок контролю та індикації, розміщений у свинцевому екрані, детектуючий пристрій і стакан для кріплення проби, при цьому детектуючий пристрій пов'язаний з блоком контролю і індикації, який відрізняється тим, що детектуючий пристрій виконано у вигляді блока сцинтилятор – PIN-фотодіод на основі кристала CSJ (TI) і розташований з пробєю.

Калібрування спектрометра радіонуклідного калібратора для ядерної медицини було проведено за допомогою стандартного джерела іонізуючого випромінювання ^{137}Cs (енергія гамма-квантів 662 кеВ). Час експозиції – 30 хв.

Дослідження проводили 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 використовували дані геометрії вимірювання, ефективність реєстрації та площу фотопіку (511кеВ). Нами були отримані результати контролю якості ФДГ: спектр гамма-випромінювання відповідав енергії 511 кеВ всіх досліджуваних серій. Загальна радіоактивність зразка серії 20181228/184 становила 106 МБк; зразок серії 20181228/185 становив 135 МБк і зразок серії: 20181229/186 становив 190 МБк.

Для організації виробництва ФДГ у високих концентраціях, які є необхідними для забезпечення інших ПЕТ-центрів діагностичним матеріалом та які не мають відділу виробництва РФП, авторами було проведено дослідження з застосуванням стабілізатора, який додають до ФДГ для зниження ризику реакції радіолізу, тим самим збільшуючи термін придатності ФДГ шляхом сповільнення реакції радіолізу. Однак для виробництва високоякісних РФП рекомендується додавання до їх складу найменшої кількості хімічних домішок.

РХЧ перевіряли за допомогою методу ТШХ з використанням алюмінієвих пластин силікагелю, ацетонітрилу та води 90:10, застосовуючи β -детектор.

Для дослідження стабільності зберігання протягом 12 год відібрали 9 зразків ФДГ. До зразків: 1, 2, 7 додали стабілізатор (0,05 % етанолу), до зразків: 3, 4, 5 додали стабілізатор (0,1 % етанолу), зразки: 6, 8, 9 були без додавання стабілізатора.

Результати дослідження РХЧ після зберігання протягом 12 год виявили, що відсоток домішок перевищував 10 % для проб, які були без додавання етанолу і зразків в які було додано 0,05 % етанолу. Ці зразки проб ФДГ не відповідали вимогам ДФУ щодо РХЧ, оскільки кількість домішок має бути меншою 10 % протягом терміну придатності ФДГ.

Зразки проб, в які було додано 0,1 % етанолу зберігали РХЧ протягом 12 год після виготовлення ФДГ.

Для забезпечення виробництва високоякісних РФП авторами запропоновано впровадити ризик-орієнтований підхід, який дозволяє на основі статистичних даних та експертних оцінок фахівців різних підрозділів ПЕТ-центру мінімізувати ризики відмов основного обладнання, випуск неякісних РФП, негативний вплив радіації на виробничий і медичний персонал.

За допомогою методу FTA були визначені види відмов циклотрона, встановлені зв'язки між видами відмов, такими як: аварії, події, наслідки небажаних подій. На основі даного методу були побудовані логічні моделі причинно-наслідкових зв'язків відмов циклотрона і окремих його елементів.

Групою експертів були розглянуті відмови, які призводять до повної зупинки циклотрона, (тобто до неможливості виготовити радіонуклід необхідної радіоактивності), а саме: відсутність напруги в мережі, низький вакуум, несправність системи охолодження, несправність модуля мішені, несправність RF системи, відсутність протонного струму на мішені. Для якісної оцінки ризиків групою експертів був проведений аналіз і оцінювання ідентифікованих ризиків за допомогою методу HAZOP-аналізу.

За допомогою даного методу був детально розглянутий процес виробництва радіоактивного фтору-18, інженерні вузли циклотрона, їх слабкі місця (існуючі та ймовірні). Були оцінені потенційні небезпеки функціонування при відхиленнях від заданих проектних параметрів при неправильній роботі окремих вузлів циклотрона і їх впливу на весь об'єкт.

Для чіткого розуміння потенційних проблем була проведена оцінка надійності обладнання, яка проводилася шляхом збору, систематизації і обробки статистичних даних про спостереження за його роботою, які склалися з 4 основних етапів:

1. Накопичення статистичної інформації про відмови циклотрона;
2. Систематизація, аналіз та узагальнення отриманих статистичних даних;
3. Вибір і обґрунтування кількісних показників для оцінки надійності циклотрона;

4. Математична обробка отриманих емпіричних даних для визначення закономірностей відмов аналізованого устаткування.

Результатом виконання HAZOP-аналізу є рекомендації щодо встановлення проведення планово-попереджувальних ремонтів медичного циклотрону для забезпечення безперебійної працездатності обладнання, що включає результати проведеного дослідження операційних ризиків, рекомендацій щодо їх зниження, програма дій. Це дозволить провести організаційні заходи щодо зниження ризику відмови обладнання, вивчення характеру і причин виникнення відмов циклотрона, виявлення та оцінка конструктивних, технологічних і експлуатаційних факторів, що знижують надійність обладнання і впливають на величину затрат ручної праці, часу і коштів при ремонті, уточнення норм витрат запасних частин, розробка пропозицій щодо вдосконалення існуючої системи технічного обслуговування і ремонтів, оцінка ефективності заходів щодо підвищення надійності та економічності роботи обладнання, а також інвестиційну програму, яка спрямована на підвищення безпеки виробничого персоналу та навколишнього середовища.

За допомогою методу аналізу ризиків FMEA авторами був розроблений систематичний комплекс дій для того, щоб:

- провести кількісну оцінку відхилення у технологічному процесі виробництва РФП;
- створити ранжований перелік видів і причин невідповідностей для планування «найгіршого випадку» при валідації асептичного наповнення флаконів;
- визначити об'єм коригувальних та запобіжних дій, за допомогою яких можливо усунути або знизити ймовірність виникнення невідповідностей;
- документувати дані за результатами аналізу ризиків для накопичення в базі даних.

Для збору і обробки інформації про надійність циклотрона запропоновано автоматизувати процес управління відхиленнями та невідповідностями, який базується на використанні сучасних технічних засобів автоматизованої системи

управління (АСУ) і програмному забезпеченні RAPFIS (Radiopharmaceutical Production Failure Indication System).

Комп'ютерна програма RAPFIS надає можливість оптимізувати керування технологічними процесами такими, як: видача змінних завдань персоналу для виконання основних та підготовчих робіт у виробництві РФП, відслідковування відхилень у технологічному процесі та/або у продукції, відмова у роботі технологічного і лабораторного обладнання та управління коригувальними діями, планування і виконання сервісного обслуговування та планово-попереджувальних ремонтів обладнання, заміна запасних частин, планування валідаційних досліджень, розрахунок часу простоїв обладнання, фінансових витрат на ремонтні роботи, планування та вчасне виконання запобіжних дій, збір та статистичне опрацювання інформації про відхилення в технологічному процесі.

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

SUMMARY

Kachanyuk V.V. Theoretical and experimental substantiation of approaches to the development of radiopharmaceutical based on fluorine-18. . – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences in the specialty 15.00.01 “Drug technology, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy” (226 - Pharmacy). - Ukrainian Military Medical Academy, Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the –theoretical and experimental substantiation of approaches to the development of radiopharmaceutical based on fluorine-18. The dissertation deals with the solution of scientific and practical problems - improvement of the industrial production technology of radiopharmaceutical "Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injection", by means of risk-oriented approach and optimization of quality control methods for reduction of losses of general radioactivity of radiopharmaceuticals, implementation of process automation for control of

nonconformities and the sustainability of the technological process for the production of radiopharmaceuticals, as well as the provision of medical services for the diagnosis of malignancies through PET research.

The scientific novelty of the obtained results is based on the scientific-methodical and experimental approach to optimization of industrial radiopharmaceuticals technology and quality control methods.

The results of the dissertation are the basis for the organization of industrial FDG production, pharmaceutical development of promising - universal and specific radiopharmaceuticals and optimization of radiopharmaceuticals quality control methods used for the provision of medical services for PET.

In Ukraine, the use of radiopharmaceuticals is at the forefront in the diagnostics of various diseases of the internal organs such as: malignancies, heart and mental illnesses. Scientific development in radiopharmacy and the improvement of diagnostic equipment have contributed to the emergence of new technology for radionuclide imaging - positron emission tomography.

That is why, the primary objective for the development of nuclear medicine in Ukraine is the organization of the production and quality control of FDG, which is the most common radiopharmaceutical in PET research for the detection of malignancies.

Improvement of the technology of Fluoridedeoxyglucose 18F, injection solution is aimed at organizing the production process in the future to create new production units of PET centers in Ukraine. Optimization of quality control methods will facilitate the rational use of FDGs, taking into account the short shelf life.

The main statistical indicator of quality provision of health care services for early diagnostics of malignancies in the health care system of developed countries is the number of radiological examinations carried out during the year per 1,000 people. In developed countries, this figure is on average 40-50, and in Ukraine, according to various estimates, it does not exceed 3 studies per year. Today, the main range of radiopharmaceuticals for the diagnosis of AF is formed at the expense of foreign production. Domestic production of RFP, namely FDG, which is widely used in PET, is carried out only in two PET-centers of Ukraine, which are located in Kyiv.

The current area of research is the extension of the nomenclature of production of domestic radiopharmaceuticals for the diagnosis of malignancies. For qualitative provision of medical service for the diagnosis of cancer, it is important to expand the nomenclature of domestic production of radiopharmaceuticals, Europe and post-Soviet space, which produce radiopharmaceuticals on average 9-12 items, in Ukraine there is production of only one radiopharmaceutical - Fluorodeoxyglucose 18F.

The authors calculated a single dose of FDG, included into the cost of providing medical services for PET research, proposed a method of calculating the price of one dose of FDG, based on a combination of cost method and method of pricing based on the tangible value of the product. The price of a single dose of FDG has its own specificity, which depends on the availability of qualified medical staff and provision with tomographs for scanning patients, technical facilities for patient care.

Today, the price of a single dose of FDG, determined with the proposed methods, is 7428.57 UAH.

The study found out that the facilities of the radiopharmaceutical manufacturing department could meet the needs of several PET centers equipped with CT scanners. In such circumstances, the price of a single dose can be substantially reduced.

Fluorodeoxyglucose 18F is a short-lived isotope, so when choosing the technology of production we have chosen the methods of synthesis with a minimum number of stages and rapid procedure for purification of radiopharmaceuticals (synthesis from the receipt of a radionuclide to the transformation of the radiotracer into an injectable form, which should not exceed three periods of isotope half-life). The reduction of time allowed increasing both the radiochemical yield of the product and its specific activity, which is an important parameter in conducting receptor PET studies. For the rational use of radiopharmaceutical, we have established total radioactivity, in accordance with the submitted applications by a radiologist, which is required for the provision of medical services for PET diagnostics and is designed for a certain number of patients. The authors performed timekeeping of all stages of FDG production and quality control of the finished product to calculate the total radioactivity

of FDG required to provide medical services for the PET study of 7 patients. In this case, we took into account the half-life of FDG, which is 109.8 minutes.

Based on the data obtained from the time spent on the manufacturing process of FDG and quality control, we calculated the required total radioactivity for the PET study of 7 patients, given that the injection is administered to patients with a time interval of 35 minutes. FDG must be transferred to the manipulation room at 9:00. On average, a total body examination of a patient requires 400 MBq, therefore, for 7 patients a series of FDG with a radioactivity of 2.8 GBq is required.

Given that the half-life of FDG is $T_{1/2} = 109.8$ minutes, we calculated the FDG radioactivity stock: upon completion of the production of the active substance, the total radioactivity should be 21.7 GBq, after chemical synthesis - 8.5 GBq, under transmission time of the FDG series for use with the Quality Certificate, the total radioactivity should be at least 5.24 GBq.

Our next phase of research was to reduce the quality of FDG quality control to optimize the PET screening of a planned number of patients, based on 1 shift and 1 PET scanner.

In order to optimize the FDG quality control process, we proposed to replace laboratory equipment: a Molecuer Mol E / 004/01/01 gamma spectrometer used to control the radionuclide purity of FDG (gamma-photon energy measurement) and the doses of the BIODIX 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.

A radionuclide calibrator for nuclear medicine allows measuring the activity of gamma-emitting radionuclides in radioactive solutions, in particular in radiopharmaceuticals. This device contains a control and display unit located in a lead screen, a detection device and a glass for sample mounting, the detection device is connected to the control and display unit, characterized in that the detection device is made in the form of a block scintillator - PIN-photodiode based on the CSJ crystal (TI) and located with the sample.

The calibration of the radionuclide calibrator spectrometer for nuclear medicine was calibrated using a standard ^{137}Cs ionizing radiation source (662 keV gamma rays). Exposure time is 30 minutes.

The studies were conducted on three FDG series of different activities: 20181228/184, 20181228/185 and 20181229/186. The half-life is 2 hours, the probability of disintegration via the EC channel is 96 %. Data of measurement geometries, registration efficiency, and photographic peak area (511 keV) were used to determine the radioactivity of the radiopharmaceuticals. We obtained the results of FDG quality control: the gamma radiation spectrum corresponded to the energy of 511 keV of all the series under study. The total radioactivity of sample series: 20181228/184 was 106 MBk, sample series: 20181228/185 was 135 MBk and sample series: 20181229/186 was 190 MBk.

For the production of FDG at high concentrations, which are necessary to provide other PET centers with diagnostic material that does not have an radiopharmaceuticals production department, the authors conducted a study using a stabilizer being added to FDG to reduce the risk of a radiolysis reaction, thereby increasing the shelf life of FDG by slowing down the radiolysis reaction, however, for the production of high-quality radiopharmaceuticals, it is recommended that the least amount of chemical impurities be added to their composition.

The radiochemical purity was checked by thin layer chromatography using aluminum plates of silica gel, acetonitrile and water 90:10 using β -detector.

To study stability for 12 hours, 9 samples of FDG were selected. Samples: 1, 2, 7 were mixed with stabilizer (0.05 % ethanol), samples: 3, 4, 5 were mixed with stabilizer (0.1 % ethanol), samples: 6, 8, 9 were used without stabilizer.

The results of the radiochemical purity study after storage for 12 hours revealed that the percentage of impurities exceeded 10% for samples that were ethanol free and samples where 0.05% ethanol was added. These FDG samples did not meet the radiochemical purity requirements for the State Pharmacopoeia of Ukraine, since the amount of impurities should be less than 10 % during the FDG shelf life.

Samples where 0.1 % ethanol was added preserved radiochemical purity for 12 hours after FDG production.

To ensure the production of high quality radiopharmaceuticals, the authors proposed to introduce a risk-oriented approach, which allows minimizing the risks of failure of basic equipment, the production of low quality radiopharmaceuticals, the negative impact of radiation on the production and medical staff, based on statistics and expert assessments of specialists of different departments of the PET Center.

Using the FTA method, the types of cyclotron failures were determined and the types of failures were identified, such as accidents, events, and consequences of adverse events. Based on this method, logical models of cause and effect relationships of failures of a cyclotron and its individual elements were constructed.

The team of experts considered the failures that lead to a complete stop of the cyclotron, (i.e. inability to produce the radionuclide of the required radioactivity), namely: lack of voltage in the network, low vacuum, malfunction of the cooling system, malfunction of the target system, malfunction of the RF system, malfunction of the RF system, absence of proton current on the target. For qualitative risk assessment, an expert team analyzed and evaluated the identified risks using the HAZOP method.

With the help of this method the process of production of radioactive fluorine-18, engineering units of the cyclotron, their weaknesses (existing and probable) were considered in detail. Potential dangers of functioning at deviations from the given design parameters were evaluated during the malfunctioning of individual cyclotron nodes and their impact on the whole object.

For a clear understanding of the potential problems, an assessment of the reliability of the equipment was conducted by means of collecting, systemizing and processing surveillance statistics and its operation, which consisted of 4 main steps:

1. Accumulation of statistical information on cyclotron failures;
2. Systematization, analysis and synthesis of the obtained statistics;
3. Selection and justification of quantitative indicators for assessing the reliability of the cyclotron;

4. Mathematical processing of the empirical data obtained to determine the regularities of failures of the analyzed equipment.

The result of the HAZOP analysis is recommendations for establishing routine preventive repairs of medical cyclotron to ensure uninterrupted operability of the equipment, including the results of the conducted study of operational risks, recommendations for their reduction, action program that allows carrying out organizational measures to reduce the risk of equipment failure, study the nature and causes of cyclotron failures, the identification and evaluation of design, technological and operational factors that reduce reliability of equipment and affect the amount of manual labor, time and cost of repair, clarification of the cost of spare parts, development of proposals for improving the existing system of maintenance and repair, evaluation of the effectiveness of measures to improve the reliability and cost-effectiveness of equipment, as well as an investment program that aimed at improving the safety of production personnel and the environment.

Using the FMEA risk analysis method, the authors developed a systematic set of actions for:

- quantitative evaluation of deviations in the technological process of production of radiopharmaceuticals;
- creating a ranked list of types and causes of inconsistencies for worst-case planning when validating aseptic filling of vials;
- Determining the amount of corrective and preventive actions that can eliminate or reduce the likelihood of inconsistencies.
- documenting the data from the results of the risk accumulation in the database.

To collect and process cyclotron reliability information, the authors were asked to automate a process for managing deviations and discrepancies based on the use of state-of-the-art automated control system (ACS) and RAPFIS (Radiopharmaceutical Production Failure Indication System) software.

The RAPFIS computer program enables optimization of process control, such as: issuing variable personnel tasks for basic and preparatory work in the production of radiopharmaceuticals, tracking deviations in the technological process and / or

production, failures of technological and laboratory equipment and management of corrective actions, planning and execution of maintenance and scheduled preventive repair of equipment, replacement of spare parts, planning of validation studies, calculation of equipment downtime, financial costs for repair work, planning and timely implementation of preventive actions, collection and statistical processing of information on deviations in the technological process, failure of equipment used for the production and quality control of radiopharmaceuticals.

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

Список публікацій здобувача

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

3. 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).

4. Качанюк В.В. Ризик-орієнтований підхід у виробництві «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» *Військова медицина України, том 17*. 2017. № 2. С. 73 – 84. (*Особистий внесок:* проведення дослідження,

визначення контрольних критичних точок, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

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

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. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).

Статті в інших виданнях

9. Качанюк, В. В. Анализ рисков при планировании валидации асептического наполнения флаконов (Media Feel Test) в производстве стерильных радиофармацевтических препаратов. *Фармация Казахстана*. 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

препаратів. *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 RAFPIS software for production of the radiopharmaceutical "Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injections". *Norwegian journal of development of the international science*. Oslo, Norway. 2020. № 44. P. 48 – 49 (*Особистий внесок*: розробка концепції створення комп'ютерної програми RAFPIS, оформлення статті).

Авторські свідоцтва

13. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75786. «Концепція створення програмного забезпечення RAFPIS 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 RAFPIS» / Качанюк В. В. – заявка від 10.11.2017. № 76535; за реєстр. 09.01.2018.

Тези

15. 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 р. С. 354 – 356. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

16. Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAFPIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених : матеріали міжнар. наук.-практ. конф.,

м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139 – 141 (*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. 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).

19. 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. між нар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 травн. 2017 р. Харків, 2017. С. 82. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

20. 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 травн. 2016 р. Харків, 2016. С. 162. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

21. 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).

22. 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).

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, 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: матеріали міжнар. конф., м. Львів, 93 – 96. (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

25. Трохимчук 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. між нар. наук.-практ. конф., м. Харків, 18 травн. 2018 р. Харків, 2018. С. 87 – 89 (*Особистий внесок*: аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ В УКРАЇНІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	32
1.1 Сучасний стан та історичний розвиток позитронно-емісійної технології томографії виявлення онкологічних захворювань.....	33
1.2 Забезпечення цілісності даних для виробництва радіофармацевтичних препаратів	45
1.3 Вимоги GMP та інших нормативних документів до процесу виробництва радіофармацевтичних препаратів.....	48
Висновки до розділу 1.....	55
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ.....	56
2.1 Вибір загальної методології проведення досліджень.....	56
2.2 Характеристика об'єктів досліджень.....	61
2.3 Методи досліджень.....	64
Висновки до розділу 2.....	73
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	75
3.1 Аналіз фармацевтичного ринку радіофармацевтичних препаратів.....	75
3.2 Визначення ціни дози діагностичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».....	85
Висновки до розділу 3.....	91

РОЗДІЛ 4 НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F».....	91
4.1 Оптимізація технології виробництва лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» із застосуванням хронометражного методу.....	91
4.2 Процес оптимізації контролю якості радіофармацевтичних препаратів.....	105
4.3 Ризик-орієнтований підхід у виробництві «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».....	107
4.4 Вивчення стабільності лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».....	119
Висновки до розділу 4	131
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F І НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ПОСЛУГИ З ПЕТ-ДОСЛІДЖЕННЯ.....	133
5.1 Розробка специфікації користувача та функціональної специфікації програмного забезпечення RAPFIS.....	133
5.2 Валідація програмного забезпечення.....	136
5.3 Розробка бази даних для радіофармацевтичних препаратів на основі створення комп'ютерної програми (функціональної моделі) (RAPFIS).....	138
Висновки до розділу 5	153
ВИСНОВКИ	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТКИ	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТХ	–	Анатомічна Терапевтична Хімічна (класифікатор)
ГБк	–	гігабеккерель
ДІВ	–	джерело іонізуючого випромінювання
ДР	–	допоміжні роботи
ЗОЗ	–	заклад охорони здоров'я
ЗН	–	злоякісні новоутворення
кеВ	–	кіло електрон вольт
КТ	–	комп'ютерна томографія
МКЯ	–	методи контролю якості
ЛЗ	–	лікарські засоби
РФП	–	радіоактивний фармацевтичний препарат
РХЧ	–	радіохімічна чистота
ПЕТ	–	позитронно-емісійна томографія
ПЗ	–	програмне забезпечення
СПЦ	–	специфікація
ТП	–	технологічний процес
УКЖР	–	ультра короткоживучі радіонукліди
ФДГ	–	фтордезоксиглюкоза
ФСЯ	–	фармацевтична система якості
EOS	–	end of syntethis (кінець синтезу)
GMP	–	Good Manufacturing Practic (належна виробнича практика)
RAPFIS	–	radiopharmaceutical production failure indication system (система індикації відмов виробництва радіофармпрепаратів)
FDG	–	Fluorodeoxyglucose 18F (Фтордезоксиглюкоза 18 F)
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).

ВСТУП

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 RAPPIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» (№ 75786 від 09.01.2018 р.); Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPPIS» (№ 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 RAPPIS» (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 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 управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету (акт від 05.11.2019 р.); кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету О. О. Богомольця (акт від 06.11.2019 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 08.11.2019 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 219 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 21 таблицями, 47 рисунками. Бібліографія містить 144 джерела: 85 – кирилицею, 59 –латиницею.

РОЗДІЛ 1

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ В УКРАЇНІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1 Сучасний стан та історичний розвиток позитронно-емісійної технології томографії для виявлення онкологічних захворювань

Злоякісні новоутворення є однією з найнебезпечніших медико-біологічних і соціально-економічних проблем. Захворюваність і смертність від онкологічних захворювань постійно зростають у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією та значним старінням населення. Протягом життя кожен третій-четвертий чоловік і кожна п'ята жінка можуть захворіти на рак. Рак є причиною більш як 15 відсотків усіх летальних випадків і поступається за цим показником лише серцево-судинним захворюванням. За оцінками ВООЗ, до 2020 року 20 мільйонів нових випадків захворювань на рак виявлятимуться щороку [48].

Одним з варіантів розв'язання проблеми стала фармацевтична розробка РФП-генериків, які застосовуються у ПЕТ [32, 67, 77, 80].

Враховуючи високу суспільну значущість проблеми першочерговим завданням стало забезпечення ЗОЗ ЛЗ для проведення ранньої діагностики онкологічних захворювань [48].

Сучасна медична візуалізація ЗН розпочалася з відкриттів під час програми ядерної медицини у 40-90-х років ХХ століття і була фінансована Управлінням біологічних та екологічних досліджень Міністерства енергетики Сполучених штатів Америки (США).

Зображаючи поведінку атомних ядер у магнітному полі, ядерно-магнітний резонанс дозволив вченим вивчати будову та властивості молекул.

Більшість магнітно-резонансних та ПЕТ-томографів у США були встановлені у великих лікарнях, національних лабораторіях та університетських медичних центрах.

Перша ПЕТ-камера була побудована для дослідження людей Едвардом Хоффманом, Майклом Тер-Погоссіаном та Майклом Фелпсом у 1973 році. У Вашингтонському університеті, Фелпс, якому часто приписують винахід ПЕТ, отримав премію Президента Енріко Фермі у 1998 році за проведені дослідження.

Перший ПЕТ-сканер всього тіла з'явився в 1977 році. На сьогоднішній день у світі існує понад 400 сканерів з ПЕТ.

Історія ПЕТ почалася у 50-х роках минулого століття, коли з'явилася можливість відображення випромінюючого позитрон нукліда. У 1953 році Броунелл (Gordon Brownell) і Світ (H.H. Sweet) винайшли лічильник позитронів, дія якого ґрунтується на реєстрації анігіляції позитронів за схемою збігу [95]. Виявилось, що фотони з високою енергією, що виникають при анігіляції позитрона і електрона, можна використовувати для опису 3D розподілу хімічної речовини. Методика ПЕТ є комбінацією двох винаходів - методу радіоактивних індикаторів і томографії.

Передумовами для використання ПЕТ у медицині став винахід лауреата Нобелівської премії у галузі медицини Отто Варбурга у 1931 році, який дослідив, що ракові клітини мають принципово інший енергетичний обмін, ніж здорові. Зокрема, пухлини «споживають» значно більше глюкози.

Ракові клітини потребують енергії для пришвидшення росту та розмноження. Тому вони й поглинають глюкозу, яка є одним із основних метаболітів для синтезу універсального палива клітин [35].

Фелпс в 1979 році виміряв локальний рівень метаболічного споживання глюкози мозком людини за допомогою Фтордезоксиглюкози ^{18}F , міченою радіоактивним ізотопом фтору ^{18}F [95, 98].

Концепція емісійної та трансмісійної томографії була введена ученими Університету Пенсільванії Девідом Кулем та Роєм Едвардсом наприкінці 50-х років, що згодом слугувало поштовхом до розробки та побудови кількох томографічних інструментів. Ці апарати змогли успішно відобразити регіональний розподіл радіонуклідів та надати томографічні зображення, з таким РФП як технецій-99m.

Винайдений інструментарій був призначений для виявлення одногалактичних випромінювачів; отже, їх дослідження та клінічні застосування були обмежені вивченням таких простих функцій, як розбиття гематоенцефалічного бар'єру при таких розладах, як пухлини головного мозку та інфаркти мозку [84, 87].

Інструменти, винайдені наприкінці 1960-х і на початку 1970-х років, також були призначені для зображення лише мозку, а не інших органів – ці обмеження були викликані технічними труднощами, що виникли в той час.

Одна з багатьох таємниць науки пов'язана з тим, як функціонує мозок. Анджело Мороссо вважав, що функції мозку пов'язані з кровотоком. Його гіпотеза була підтверджена Чарльзом Роєм і Чарльзом Шеррінгтоном – у 1890 році вони зробили висновок, що кровотік спрямовується на стимульовану частину мозку відповідно до своєї функції. У 1948 році разом із радіоактивними радіочастотниками почали використовувати авторадіографію, ініціалізуючи початок зображення мозку [84].

У 1961 році Нейлс Лассен та Девід Інгвар використовували радіотрейсер ^{133}Xe для визначення ділянок мозку, які контролюють сенсорні та рухові функції [87].

Співпраця між дослідниками з ядерної медицини та Цереброваскулярним дослідницьким центром у Пенсильванському університеті викликала великий інтерес до кількісного виміру регіональної церебральної функції, такої як кровообіг і обсяг крові. Незважаючи на те, що спроби були успішно здійснені, стало ясно, що синтезування біологічно важливих сполук з випромінюючими радіонуклідами, такими як технецій та йод, було головним завданням. У результаті почали вивчатися інші шляхи, щоб подолати ці обмеження.

На початку 1970-х Луїс Соколов спільно з колегами з Національного інституту здоров'я (НИН) і Мартіном Рейвічем з Університету Пенсильванії довели, що бета-випромінююча дезоксиглюкоза-14С (ДГ) може бути успішно використана для картування регіонального метаболізму головного мозку, і згодом довели, що вона добре співвідноситься з місцевими функціями. Ці

дослідники зуміли показати, що ДГ перетинає гематоенцефалічний бар'єр і фосфорилується системою гексокінази до DG-6-фосфату аналогічно глюкозі [97].

Проте, на відміну від глюкозо-6-фосфату, який в подальшому метаболізується до CO_2 і H_2O , ДГ6-фосфат залишається у тканині протягом тривалого часу. Ця унікальна метаболічна поведінка робить радіоактивно марковану ДГ відмінним вибором РФП для відображення регіональної функції в мозку та інших органах.

До початку 70-х років ця потужна науково-обґрунтована методика була прийнята в усьому світі як важливий інструмент для оцінки регіональної функції мозку в різних фізіологічних та патологічних станах на біологічних зразках тварин.

У 1973 році, (того ж року, що і рентгенівська КТ була представлена Хоунсфілдом, Мартіном Рейвічем та Абасом Алаві), була підтверджена можливість мітки дезоксиглюкози (ДГ) з гамма-випромінюючим радіонуклідом для зображення в режимі «in vivo» за допомогою відповідного інструмента [95].

Дослідники були впевнені, що для цієї мети мають підходити лише позитронно-випромінюючі радіонукліди. Щоб підібрати відповідну мітку для ДГ, вони звернулися до Альфреда Вольфа, хіміка-органіка в Брукгейвенській національній лабораторії (BNL) в Аптоні штату Нью-Йорк, який мав великий інтерес до синтезу позитронно-емісійних сполук.

В грудні 1973 року на спільному засіданні дослідників Вульф запропонував, щоб фтор-18, а не вуглець-11, був використаний як відповідний радіотрейсер через його відносно тривалий період напіврозпаду та низьку енергію позитронів [95]. Тривалий термін придатності фтору-18 був також привабливим для відправки сполуки до університету в Пенсільванії, де група дослідників планувала провести перші томографічні дослідження на людях.

До 1975 року ФДГ була успішно синтезована. Початкова загальна радіоактивність була низькою, але її було достатньо, щоб здійснювати дослідження на людях. Протягом наступного десятиліття застосування нових

РФП було обмежене, але з кінця 1980-х років застосування РФП при скануванні тіла людини почали збільшуватись.

В очікуванні експериментів на людях, дослідники Пенн зібрали набір високоенергетичних коліматорів для сканеру Mark IV, спроектованого співробітниками університету, який мав можливості для зображення гамма-випромінювання 511 keV, що випромінюються внаслідок розпаду позитронів. До цього часу сканер був здатний реєструвати радіонукліди лише з низькою енергією, такі як технецій-99m та йод-123. Крім того, були вжиті всі необхідні заходи для безпечного виготовлення РФП в ході проведення клінічних досліджень на людині.

Food and Drug Administration (FDA) було підготовлено дослідницьку заявку на лікарський засіб (ЛЗ) під час підготовки до введення ФДГ людям [89].

Так, у серпні того ж року, два здорових добровольці отримали дозу ФДГ[121]. Дослідження показало, що радіонуклід накопичується у мозку, використовуючи лише одну з двох гамма-променів, що виділяються при анігіляції позитронних частинок, замість виявлення двох гамма-променів (рис. 1.1).

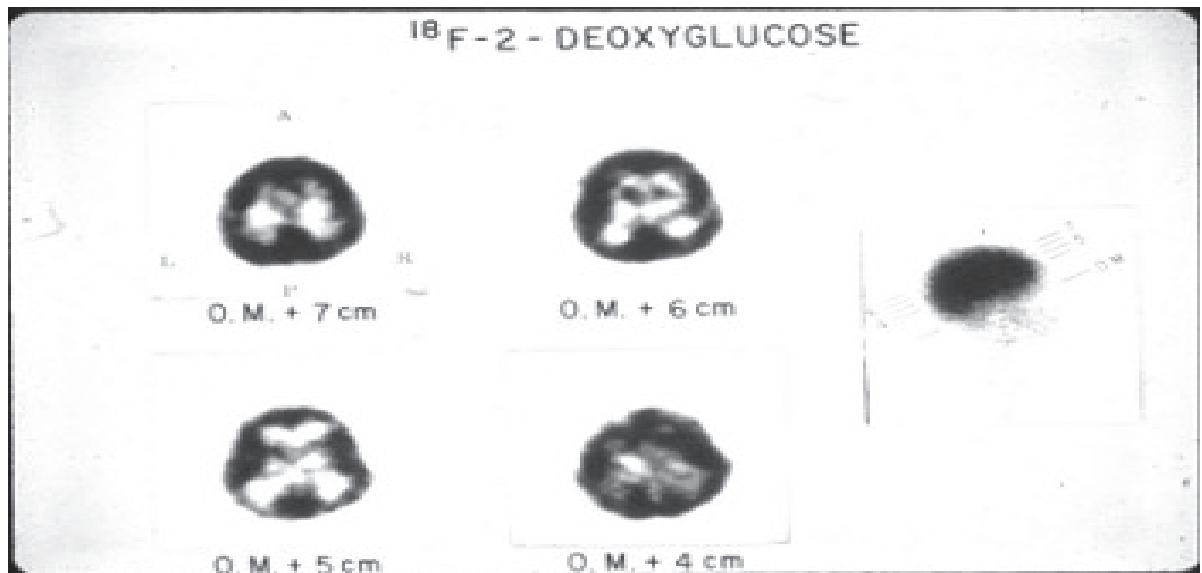


Рисунок 1.1 – Перші зображення мозкових функцій за допомогою томографу з використанням ФДГ у здорових добровольців, які виявили високу концентрацію РФП в кортикальній і підкорково-сірій речовинах

Ці зображення були виконані з використанням лише одного з двох гамма-випромінювань 511 кеВ, що випромінюються при розпаді позитронів. Сканування у всьому мозку було виконане ядерним сканером штату Огайо, тоді як томографічні зображення отримали за допомогою сканера Mark IV, який був розроблений для вивчення порушень центральної нервової системи (ЦНС).

Стало все більш очевидним, що застосування неінвазивного методу з ДГ для дослідження функцій головного мозку у здорових людей та патологічних станах суттєво покращить знання про нейропсихіатричні розлади [84].

Це стало успішним дослідженням для вчених, які працювали протягом багатьох років, щоб досягти мети створення перших зображень метаболізму глюкози у людей. Якість зображень була поганою, яку не можна порівнювати з сучасними сканерами.

Зображення всього тіла розподілу ФДГ отримали з використанням гамма-камери (Ohio Nuclear, Cleveland), яка була обладнана високоенергетичними коліматорами для досліджень кісткової тканини за допомогою РФП Стронцію-85.

Накопичення ФДГ у серці та значне виведення сполуки нирками було продемонстровано у перших дослідженнях людського тіла. Очевидно, що якість зображень всього тіла з ФДГ істотно покращується апаратами, оптимально розробленими для цієї мети [121].

При онкологічних захворюваннях зміна метаболізму на клітинному рівні передуює структурним змінам і діагностика онкології ПЕТ/КТ – це єдиний на сьогоднішній день метод, який дозволяє визначити наявність пухлини будь-якого типу і будь-якої локалізації, яка ще не проявила себе ніякими симптомами. Діагностика раку за допомогою ПЕТ/КТ здатна зчитувати інформацію про біологічні характеристики тканин і дає реальну можливість діагностувати початок росту пухлини і початок процесу її малігнізації. Якщо обстеження ПЕТ/КТ дає негативний результат щодо наявності злоякісних новоутворень (ЗН), відповідає необхідність гістологічного дослідження.

Оскільки обстеження ПЕТ/КТ з високою точністю дозволяє визначати місцезнаходження пухлини та її поширення, цей метод діагностики широко використовують і рекомендують для пошуку віддалених метастазів всіх типів пухлин. У той же час, повністю відпадає необхідність багатьох інших додаткових методів обстеження (як правило, некомфортних і найчастіше болісних) [64].

Всі позитрон-випромінюючі ультра короткоживучі радіонукліди (УКЖР) мають однакову енергію γ -квантів - 511 кеВ, що виключає можливість одночасного використання двох РФП у одного пацієнта. При використанні УКЖР-маркерів, в порівнянні з рутинними короткоживучими радіонуклідами (КЖР), створюється можливість дослідження швидкоплинних процесів, таких як метаболізм і перфузія на клітинному і молекулярному рівні, знижується променеве навантаження на пацієнта, з'являється можливість у короткі терміни проводити поєднані або повторні дослідження без перевищення допустимих меж променевого навантаження.

Метод діагностики онкологічних захворювань ПЕТ/КТ передбачає можливість визначення та діагностики рецидиву найбільш злоякісних пухлин. Він також дозволяє диференціювати наявність рецидиву пухлини від фіброзних змін, наслідків променевої та хіміотерапії, післяопераційних змін [82].

ПЕТ/КТ дозволяє проводити дослідження обміну цукру в головному мозку, що дає можливість на ранніх стадіях розпізнавати і лікувати хворобу Альцгеймера, яка набуває гострого характеру тільки через тривалий час [113].

Діагностичні можливості методу ПЕТ/КТ визначаються не тільки фізико-технічними можливостями томографа, але також, в не меншій мірі, властивостями РФП, з якими проводяться дослідження. У рутинній радіонуклідній діагностиці використовуються кілька десятків РФП, тоді як загальна кількість РФП, синтезованих для ПЕТ досягає кілька сотень і перелік їх постійно поповнюється [32].

Підвищений клінічний і науковий інтерес до РФП для ПЕТ обумовлений можливістю мічення УКЖР будь-яких біологічно активних речовин без зміни їх властивостей. Так, наприклад, для ПЕТ використовують мічені амінокислоти,

глюкозу, жирні кислоти, гази, воду і т.д. Для деяких найбільш важливих речовин, наприклад, для амінокислот і глюкози, розроблена можливість мічення різними УКЖР.

Використання мічених речовин дає унікальну можливість прямого вивчення їх властивостей «in vivo». Ці дані, крім прямого клінічного застосування для діагностики захворювань мають важливе значення для вирішення наукових проблем. Вибір радіонукліда для введення мітки визначається не тільки складом речовини і необхідністю використання простих, надійних безпечних методів синтезу РФП, а й вимогами до періоду фізичного напіврозпаду радіонуклідної мітки [80].

Зокрема, для оцінки фармакодинаміки речовин з періодом біологічного напіввиведення в кілька десятків хв або год не можуть використовуватися УКЖР з періодом фізичного напіврозпаду, вимірювані сек або хв. Найбільш перспективні і широко застосовувані РФП створені на основі ^{18}F табл. 1.1.

Таблиця 1.1 – Найбільш перспективні і широко застосовувані РФП

Нуклід	Речовина	Назва РФП	Призначення індикатора і сфера його застосування
^{18}F	Фтордезоксиглюкоза	2- ^{18}F 2-дезоксид-глюкоза (^{18}F -ФДГ)	Швидкість метаболізму (трансмембранного перенесення) глюкози
^{18}F	Дигідроксифенілаланін (ДОФА)	^{18}F -дигідроксифенілаланін (^{18}F ДОФА)	Концентрація дофамінових рецепторів у головному мозку і деяких пухлинах (рак щитоподібної залози, пухлини підшлункової залози, пухлини головного мозку)
^{18}F	Тирозин	^{18}F -фторетилтирозин (^{18}F -ФЕТ)	Швидкість трансмембранного перенесення амінокислот в пухлинах
^{18}F	Фторид	^{18}F -іон (Флюорид)	Швидкість обміну кальцію (виявлення кісткових метастазів)
^{18}F	Тимідин	3-деокси-3[^{18}F]-фтортимідин	Швидкість проліферативної активності в пухлинних клітинах
^{18}F	Холін	^{18}F -холін	Швидкість синтезу фосфоліпідів мембраноутворення при раку передміхурової залози і його метастазах у головному мозку, пухлинах стравоходу

Переваги зазначених РФП стали очевидними у результаті багаторічного теоретичного і практичного вивчення їх властивостей і діагностичних можливостей. Наприклад, РФП ^{11}C -глюкоза повторює всі етапи метаболізму глюкози, і на перший погляд, її застосування видається більш перспективним, ніж ^{18}F -ФДГ, яка фактично відображає тільки транспорт глюкози через клітинну мембрану.

Однак, при введенні ^{11}C -глюкози радіоактивна мітка в процесі утилізації біологічного носія в однаковій мірі швидко виводиться як із пухлинних, так і з не пухлинних клітин у вигляді $^{11}\text{CO}_2$, що не дає можливості їх розмежовувати. Тому практичне використання такого РФП в онкології викликає труднощі рис. 1.2.

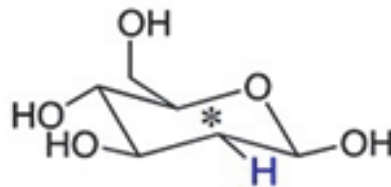


Рисунок 1.2 – РФП ^{11}C -глюкоза

Одним із найчастіше застосовуваним РФП для проведення діагностики онкологічних захворювань, (близько 90 %) є ФДГ [62].

У відповідності до загальновизнаних термінів – РФП – будь-який ЛЗ, що у готовому для застосування стані містить один або декілька радіонуклідів, введених до нього у медичних цілях [58].

ФДГ є неспецифічним туморотропним РФП, який накопичується в підвищених кількостях у клітинах злоякісних пухлин і метастазах, що пов'язано з властивим їм підвищеним гліколізом. Ступінь накопичення ФДГ у клітинах злоякісних пухлин корелює зі ступенем їх злоякісності [62]. Препарат також дозволяє оцінити ефект від проведеного лікування так, як при ефективному лікуванні рівень накопичення препарату в пухлинах знижується, а при неефективному - не змінюється або зростає.

Бенгт Лангстром та його колеги, зокрема Матс Бергстром, представили потужну концепцію визначення розподілу і концентрації молекул «in vivo» для пацієнтів, яким застосовують ПЕТ з позитронно-випромінюючим ізотопом, який не змінює хімічну структуру або властивості [103].

Після введення хворому ФДГ потрапляє в клітини як звичайна глюкоза, але не бере участі в обміні речовин. Це призводить до її накопичення в клітині, що дозволяє отримати томографічні зображення ПЕТ.

Позитронно-емісійна томографія із застосуванням ФДГ ґрунтується на отриманні зображень поглинання глюкози клітинами. Відомо, що клітини пухлини набагато інтенсивніше інших споживають глюкозу через збільшення метаболічної активності - це дозволяє виявити пухлину. Зазвичай клітини мозку і клітини серця поглинають багато глюкози, тому зниження поглинання ФДГ клітинами дозволяє діагностувати патології, пов'язані з цими органами [62]. ПЕТ з ФДГ найчастіше застосовується в онкології, неврології і кардіології.

В онкології ФДГ застосовують для діагностики, початкової постановки діагнозу, обстеження рецидиву пухлини і повторної постановки діагнозу, а також моніторингу ефективності лікування. Технологія ПЕТ з ФДГ корисна і в інших випадках, таких як планування радіотерапії та прогнозування різних пухлинних процесів [27-28, 32, 64].

У неврології ФДГ застосовується для ранньої діагностики різних психічних розладів, слабоумства, хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона та ін.

У діагностиці хвороб серця ФДГ використовується для візуалізації ішемічної хвороби серця [129].

Причиною широкого використання ФДГ є універсальність цього препарату. Високий рівень накопичення в патологічних осередках (по відношенню до фону) дозволяє легко їх ідентифікувати, що робить ФДГ незамінним в діагностиці в першу чергу онкологічних захворювань, незважаючи на наявність накопичення і в активних запальних клітинах, таких як гранулоцити і макрофаги.

Молекулярне зображення, що використовує ПЕТ, дає можливість нової «точної фармакології» та здатна вирішувати задачі, які мають центральне значення у розробці ліків для людей «in vivo», нові молекули препарату досягають органу, що представляє інтерес для потенційно фармакологічно активних концентрацій. Відбувається взаємодія молекул з органом, який представляє інтерес. Визначається кількісне співвідношення між ступенем цієї взаємодії та введеною дозою. Оцінюються наслідки фармакологічних ефектів і їх тривалість.

Повнота та об'єм відповідей на два останніх питання може свідчити про шляхи розшарування клінічних груп як для швидкого проведення клінічних випробувань, так і для підвищення якості застосування нового препарату після реєстрації [52-53, 78].

Попередній клінічний досвід ФДГ використовувався при вивченні метаболізму глюкози, оскільки він пов'язаний із серцево-судинними, неврологічними та онкологічними потребами в багатьох клінічних центрах.

Жодна побічна реакція на РФП не продемонстрована у клінічно значимих дозах [85-86].

Вивчаючи фармакокінетику на тваринах, результати дослідження біорозподілу показують, що ФДГ добре розподіляється в основні органи людини. У дослідженні, присвяченому вивченню тканинного розподілу ФДГ на мишах, Галлахер і Фаулер (1977) показали, що доведено введена ФДГ накопичується в серці, мозку, нирках, легенях та в печінці [95, 121]. Речовина швидко виводиться з цих органів, за винятком серця та мозку, де значні кількості відносно початкового розподілу залишаються через дві год після ін'єкції. Аналіз радіоактивності показав, що хімічна форма ^{18}F була у формі фосфату F-18-DG-6 у мозку, в серці, тоді як у легенях, печінці та нирках був змінений неметаболізований F-18-DG на початкових стадіях, після чого з часом збільшувалась концентрація фосфорильованого метаболіту. Автори стверджували, що вони постійно мали відносно великі коливання серцевої діяльності через кілька проміжків часу без видимих причин. Проте вони

припускали, що різниця в активності може бути пов'язана з фізіологічним станом тварини під час ін'єкції [95].

Після отримання результатів фармакологічних, токсикологічних властивостей та ефективності ФДГ уповноважений орган видав дозвіл на проведення клінічних досліджень, яке складалося з 4 фаз [95].

Дослідження Томаса та Даті (1968) про вивчення співвідношення «ризик-користь» застосування ФДГ при оцінці повноти хірургічної ваготомії надало відповідну інформацію про клінічну токсичність на центр гіпоталамуса, який регулює ендокринну систему, знижуючи внутрішньоклітинні рівні глюкози. Після голодування протягом 10-20 год 37 пацієнтів отримували 50 мг/кг ФДГ в 25 % розчині довенно протягом 10 хв. Автори стверджували, що у 37 післяопераційних пробах відсутні докази гепатотоксичності, метод оцінки не був описаний. У попередньому незареєстрованому дослідженні, потенційно більш шкідливий ефект пошкодження печінки, був помічений у 2 пацієнтів, які пройшли ФДГ тест перед операцією. Автори приписують печінкові зміни до можливих поєднаних наслідків голоду, анестезії та ФДГ. Кількість пацієнтів для цього дослідження не повідомлялася. Відзначено, що дози, необхідні для виявлення цих ефектів, набагато перевищують необхідні для ПЕТ-досліджень.

Жодного випадку канцерогенності, імунотоксичності, генотоксичності та репродуктивної токсичності не було зафіксовано [104, 106].

Ефективне функціонування ПЕТ-центру неможливе без організації виробництва стерильних РФП [81]. Питання виробництва РФП та забезпечення ними лікувальних закладів МОЗ України має важливе значення. Проте розробка оригінальних РФП і доведення їх до промислового виробництва вимагають великих економічних затрат, є складними і тривалими. Тому останнім часом все більш привабливим стає шлях насичення фармацевтичного ринку препаратами-генериками. Крім того це дає змогу швидко і якісно організувати лікарську допомогу та суттєво підвищити якість медичної допомоги онкохворим.

Дослідження фармацевтичного ринку України стосовно наявності ЛЗ для діагностики ЗН та вивчення їх фармакоеконічних показників підтвердили

необхідність розробки промислової технології і впровадження у виробництво РФП ФДГ [72].

Розвиток як світового, так і фармацевтичного ринку України з виробництва РФП має свою специфіку, тому що замовниками діагностичних РФП є лікарі-рентгенологи, які надають медичну послугу з ПЕТ з застосуванням РФП.

Унікальність вітчизняного фармацевтичного ринку з виробництва РФП полягає у прагненні держави задовольнити населення України в наданні своєчасної якісної медичної допомоги у діагностиці ЗН та збереженні здоров'я нації [72].

Розвиток прогресивного напрямку ядерної медицини у ранній діагностиці ЗН визначає формування попиту на РФП, від якого залежать пропозиції на ці препарати, їх асортимент та обсяги виробництва.

Проблематикою створення нових ПЕТ-центрів, розрахунком вартості монтажу виробничих приміщень, обладнання та вартості дози ФДГ займалися закордонні вчені О. С. Федорова, В. В. Орловська, В.І. Малєєв, Р. Ш. Ліу, Т. А. Скворцова, Ю. М. Белоконь, Т. Ф. Савельєва, Ч. В. Чанг, Ч. Л. Чен, Р. М. Красікова [142].

Оптимізація системи онкологічної допомоги в Україні висвітлена у низці наукових досліджень [27-28, 63-64]. Серед них слід відзначити роботи, в яких проведено комплексну оцінку стану її організації та діяльності ЗОЗ ресурсного та матеріально-технічного забезпечення, визначення сучасної стратегії розвитку.

Медико-соціальне обґрунтування організації ПЕТ-центрів із застосуванням РФП в Україні займалися вчені З. П. Сидоренко, Я. В. Кметюк, В. Г. Дубініна, В. І. Хоменко, О. М. Дзюба, однак питання економічної доступності медичної послуги з ПЕТ із застосуванням ФДГ для всіх верств населення України вивчені не достатньо і потребують подальшого дослідження [64].

Так, публікації вітчизняних дослідників - І. Б. Дутчак, Б. П. Громовик, І. Андрусь – висвітлюють ціну як одну із складових елементів комплексу фармацевтичного маркетингу [1, 36].

У процесі наукового пошуку теоретичних та правових засад державного регулювання цін на фармацевтичному ринку, які застосовують методи аналізу порівняння та аналогії щодо формування цін на ЛЗ у різних часових періодах, виявлено, що ціна виконує важливі функції та визначає основні завдання: отримання доходу від реалізації ЛЗ, інформує виробника про обсяги попиту на ЛЗ, а споживача ЛЗ про можливості задоволення його потреби. Від ціни залежать комерційні задачі, а доцільно обрана цінова стратегія впливає на підвищення конкурентоспроможності та ефективності фармацевтичної діяльності.

Фармацевтичний ринок РФП вважається таким, що суттєво впливає на національну безпеку країни, так як ступінь задоволеності та доступності споживачів РФП значною мірою впливає на тривалість і якість життя пацієнтів зі ЗН. Визначення ціни дози ФДГ сприяє підпорядкуванню виробництва РФП на інноваційний зміст, скорочує витрати виробництва та підвищує якість надання медичної послуги.

Таким чином, визначення ціни дози ФДГ дозволяє обґрунтувати вартість надання медичної послуги з ПЕТ та узгодити виробництво діагностичних РФП із суспільними потребами.

Запропонований механізм визначення ціни дози ФДГ у перспективі може застосовуватись при створенні виробничих підрозділів ПЕТ-центрів України.

1.2 Забезпечення цілісності даних для виробництва радіофармацевтичних препаратів

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» ЛЗ визначають як речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань або зміни стану і функцій організму [58]. Так, як Фтордезоксиглюкоза ^{18}F відноситься до радіоактивних ЛЗ, які відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» є ЛЗ, що застосовуються в медичній практиці завдяки їх властивості до іонізуючого випромінювання,

виробництво даного препарату потребує процедури ліцензування [39, 58].

У проєктуванні хіміко-фармацевтичного виробництва РФП інженеру-технологу належить провідна роль (також необхідно залучити фахівця з радіаційної безпеки). Він розробляє технологічну схему виробництва, здійснює вибір обладнання, розраховує матеріальні потоки, їх співвідношення, видає фахівцям завдання на розробку загально-інженерних розділів проєкту (будівельна, сантехнічна, електротехнічна частини і т. д.) з урахуванням та оцінюванням можливих ризиків для якості ЛЗ [70, 72].

Будівництву чистих приміщень передують розробка проєкту, основною метою якого є розробка документації, необхідної для спорудження виробничих приміщень, які забезпечують випуск РФП відповідної якості, в заданих об'ємах і у встановлені терміни з найліпшими техніко-економічними показниками при дотриманні необхідних санітарно-гігієнічних вимог [12-13].

При розробці проєктно-кошторисної документації слід керуватися вимогами законів України, Указами Президента, Положеннями Кабінету Міністрів України (КМУ) та нормативно-правовими актами і документами з проєктування і будівництва, зокрема: державними стандартами з проєктування і будівництва, нормами технологічного і будівельного проєктування, каталогами обладнання.

Вихідним документом для початку проєктування – є технічне завдання, яке розробляє заклад охорони здоров'я (ЗОЗ), що є замовником.

У завданні на проєктування зазначаються наступні дані:

- назва і місце розташування будівлі, що проєктується;
- підстава для проєктування;
- номенклатура РФП;
- потужність виробництва за основними її видами;
- терміни початку і завершення будівництва;
- основні техніко-економічні показники;
- стадійність проєктування.

Із затвердженим завданням на проєктування ЗОЗ має надати проєктній організації такі документи:

- затверджений акт про вибір майданчика для будівництва;
- відомості про існуючі будівлі, підземні і наземні будівлі та комунікації з їх технічним станом;
- технічні умови на приєднання будівлі, що проєктується до джерел постачання, інженерним мережам і комунікаціям;
- матеріали інвентаризації, акти оцінки і рішення місцевої Ради народних депутатів щодо рішення про знесення і характер компенсації за будівлі та споруди, що підлягають зносу;
- узгодження заходів з охорони природного середовища і т. д.

Склад, об'єм та порядок розробки, узгодження і затвердження проєктно-кошторисної документації на будівництво регламентується будівельними нормами і правилами (СНіП) України [12-13, 34, 47, 49].

Процедурі ліцензування передуює організація виробництва та безпосереднє виробництво дослідних серій РФП [39, 62].

Новим сучасним напрямком розвитку регуляторних вимог у сфері НВП є забезпечення цілісності даних. Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення кількості виявлених порушень цілісності даних під час перевірок регуляторними органами фармацевтичних підприємств на відповідність виробництва лікарських засобів вимогам НВП [93-94, 97-100].

Американське Федеральне управління з нагляду за якістю харчових і лікарських препаратів (FDA) опублікувало проєкт Настанови з цілісності даних у квітні 2016 року. В ньому йдеться: «За останні роки все частіше спостерігаються порушення принципів GMP, які пов'язані з цілісністю даних під час перевірок регуляторними органами з контролю лікарських засобів» [94].

Саме тому, однією з актуальних проблем є забезпечення цілісності даних, використовуючи комп'ютеризовані системи з самостійно розробленим програмним забезпеченням, які за рівнем критичності щодо цілісності даних відносяться до категорії 5 (GAMP 5).

Нормативні вимоги продовжують розвиватися відповідно до розвитку допоміжних технологій, таких як збільшення використання електронних даних, автоматизація систем і застосування віддалених технологій, збільшення складності ланцюга поставок і способів роботи, які можуть варіюватися від ручних процесів з паперовими записами до використання КС [17].

Для визначення підходів у розвитку і зміцненні стратегії належного управління даними виконано огляд основних нормативних документів компетентних органів зарубіжних країн щодо цілісності даних [17, 93-94, 97-100, 105] (рис. 1.3).



Рисунок 1.3 – Основні нормативні документи компетентних органів зарубіжних країн щодо вимог по цілісності даних.

Нормативна документація, яка регламентує забезпечення цілісності даних, визначає вимоги до паперових, електронних і гібридних записів, заохочуючи перехід від гібридного документообігу до електронного. Цей підхід покликаний стимулювати інновації та технологічні досягнення, уникаючи неприйнятної ризику для якості продукції, безпеки пацієнтів і охорони здоров'я вцілому.

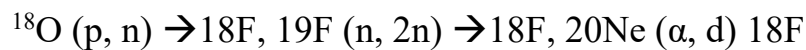
1.3 Вимоги GMP та інших нормативних документів до процесу виробництва радіофармацевтичних препаратів

При виробництві РФП слід виконувати вимоги, які зазначені у *Додатку 1* «Виробництво стерильних лікарських засобів» та *Додатку 3* «Виробництво радіоактивних лікарських засобів (радіофармацевтичних препаратів)»

Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» для забезпечення ФСЯ [39].

Варто зауважити, що особливе місце під час виробництва ЛЗ, належить приготуванню РФП, яке потребує дотримання правил протирадіаційного захисту [47, 49, 54-55, 88-92].

Виробництво діючої речовини фтор-18, відбувається на циклотроні за допомогою ядерних реакцій:



Найбільш поширеним методом отримання фтору-18 є ядерна реакція $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$, що реалізується при опроміненні води - ^{18}O (збагачення 95-97 %) у мішені циклотрону протонами середніх енергій [3]. Радіонуклід стабілізується в хімічній формі ^{18}F фториду, яка придатна для синтезу ФДГ методом нуклеофільного радіофторування [67-68, 77].

Виробництво активної речовини на циклотроні здійснюється в некласифікованих приміщеннях, але з жорсткими вимогами до радіаційного захисту персоналу і навколишнього середовища [4, 47, 54-55].

Також важливою умовою є розміщення, (у безпосередній близькості від приміщення циклотрону), приміщень лабораторії синтезу РФП з урахуванням послідовності технологічних операцій (Додаток Л).

В Законі України «Про дозвільну діяльність у сфері використання ядерної енергії» реакторна установка – установка та пов'язані з нею системи, важливі для безпеки, під час експлуатації яких відбувається керована ланцюгова ядерна реакція поділу для отримання кінцевого продукту (потоків нейтронів, електроенергії, радіоактивних ізотопів) [55].

Тому, використання реакторних установок, радіоактивних матеріалів підлягає обов'язковому ліцензуванню органом державного регулювання ядерної та радіаційної безпеки, що також включає державну експертизу проєктів будівництва та реконструкції циклотрона і приміщень для здійснення діагностичних досліджень методом ПЕТ [55].

При проєктуванні виробничих приміщень необхідно врахувати вимоги з радіаційного захисту [47, 49]. В залежності від типу циклотрона – неекранований необхідно помістити в спеціальній окремій будівлі – в бетонному сховищі [55].

Циклотрон повинен плануватися як набір наступних приміщень: бункер установки циклотронного виробництва джерел іонізуючого випромінювання (ДІВ), пультава, технічне приміщення, зона приготування мішеней; приміщень «гарячої» лабораторії, склад яких залежить від виду запланованої роботи та кількості працюючого персоналу, а також включати сховища РФП і радіоактивних відходів (РАВ), лабораторії для обробки матеріалів (за необхідності дві лабораторії для обробки матеріалів з різною активністю); приміщення синтезу РФП і приміщення контролю якості; приміщення зберігання газових балонів; офісні приміщення для ведення обліку та обробки результатів. Мають бути передбачені окремі місця для приймання їжі, які знаходяться поза лабораторними приміщеннями етапи виробництва РФП. Основні вимоги до них наведені в табл. 1.2 [39].

Таблиця 1.2 – Етапи виробництва РФП та основні вимоги до них

Тип виробництва	Без дотримання вимог GMP*	З дотриманням вимог частини 1 та 2 Настанови (наведені в порядку зростання очікувань щодо ступеня відповідності включаючи додатки)			
РФП, що випромінюють позитрони (РЕТ)	Виробництво в реакторах/циклотронах	Хімічний синтез	Етапи очищення	Обробка, приготування та фасування	Асептичне виробництво або кінцева стерилізація

Примітки: Мішень та система передачі із циклотрону до устаткування для синтезу може розглядатись як перший етап виробництва діючої речовини.

Відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» основною умовою при виробництві РФП є їх відповідність вимогам щодо стерильності для парентеральних препаратів, а також, при необхідності, їх виготовлення в асептичних умовах згідно з *Додатком 1* до цієї Настанови [39].

Тому, враховуючи вимоги Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та ліцензійних умов наступні стадії виробництва РФП, а саме: хімічний синтез, етапи очищення, обробка, стерилізація і фасування РФП необхідно виконувати на ізолюючому обладнанні в приміщеннях з класами чистоти С, D з локальними зонами класу чистоти А, В, у залежності від критичності технологічного процесу [39].

Такі стадії виробництва РФП, як хімічний синтез, етапи очищення здійснюються в «гарячих» камерах, у чистих приміщеннях класу чистоти С.

Висувається ряд вимог до «гарячих» камер:

- «гарячі» камери повинні бути розташовані недалеко від ДІВ, що надходять з бункера циклотрону, у безпосередній близькості до витяжної вентиляційної системи відпрацьованого повітря з приміщення; мати поблизу незадіяні «гарячі» камери для полегшення дезактивації та обслуговування [54].

Наступним етапом виробництва РФП є стерилізація, яка здійснюється методом фільтрації і фасування у флакони відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (додаток 1) «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Стерилізацію РФП необхідно здійснювати у робочій зоні класу А та з навколишнім середовищем класу В [39].

Особливу увагу при плануванні виробництва РФП приділяють проектуванню системи підготовки повітря. Вентиляційна установка циклотрона має бути сконструйована таким чином, щоб приміщення з циклотроном мало найнижчий тиск в будівлі, «гаряча» лабораторія – більш високий тиск, інші оточуючі приміщення – найвищий тиск.

Надлишковий тиск у «класифікованих» приміщеннях підтримується шляхом регулювання балансу між кількістю повітря, що нагнітається і видаляється. Необхідна чистота повітря виробничих приміщень підтримується системою підготовки повітря, яка складається з припливних кондиціонерів.

Припливні кондиціонери, як важливий компонент системи підготовки повітря, мають наступні складові: системи очистки повітря, повітрянагрівачі і повітроохолоджувачі, глушники шуму повітря. Необхідна чистота повітря

досягається за допомогою трьохступеневої фільтрації. На першому і другому ступені встановлюються фільтри кишенькового типу з класом фільтрації G4 і F9, відповідно, на третьому ступені встановлюється HEPA-фільтр класу H13 з ефективністю фільтрації від 99,95 % до 99,99 % MPPS [12-13, 39, 70]. Кратність обміну повітря для «класифікованих» виробничих приміщень становить 15-30 (в економічному режимі - не менше 3), для складських приміщень і офісних – 5-6 [62].

Приміщення циклотрона має бути обладнане припливно-витяжною вентиляцією з механічним спонуканням, призначене для видалення продуктів радіолізу повітря та інших токсичних речовин, що утворюються при здійсненні радіаційних процесів [54].

У нових спорудах, що будуються, вентиляція повинна бути автономною з обов'язковим радіаційним контролем викидів радіоактивних речовин, фільтрів вентиляційних систем [54].

Для приміщень класів чистоти C, D і локальних зон A, B встановлюють вентиляційну систему з триступеневою очисткою [39, 70].

Обладнання системи вентиляції та кондиціонування для нагнітання повітря в приміщення має забезпечувати дотримання оптимальних кліматичних умов і чистоту середовища в залежності від класу чистоти приміщення [12-13, 39].

Для забезпечення якості при виробництві РФП необхідно продемонструвати, що характер повітряних потоків не становить ризику контамінації, наприклад, з повітряним потоком у зону найбільшого ризику для якості продукції не надходять частки, джерелами яких є людина, операція, що проводиться, або машина [39].

З метою регулювання втрат повітря припливні і витяжні повітроводи мають бути обладнані автоматичними регуляторами втрат повітря.

До складу виробничих приміщень входять санітарні перепусники, які мають бути обладнані душовими кабінками. Душові кабінки використовують, у разі виникнення радіаційного забруднення одягу чи частин тіла персоналу [54].

Раковини і зливники заборонено розташовувати у зонах класу А/В, де виробництво має здійснюватися в асептичних умовах. В інших зонах між машиною і раковиною або зливником мають бути повітряні простори. Зливники у підлозі в чистих кімнатах із більш низьким класом чистоти мають бути забезпечені сифонами або водяними затворами для запобігання зворотному потоку.

Кімнати для переодягання також відносяться до виробничих приміщень і повинні бути сконструйовані як повітряні шлюзи, які використовуються для забезпечення фізичного поділу різних етапів зміни одягу. Таке їх призначення щодо використання зводить до мінімуму контамінацію захисного одягу мікроорганізмами і частками [39].

Обов'язковою вимогою до кімнат для переодягання є їх ефективне вентилявання відфільтрованим повітрям. Важливо зауважити, що кімнати для переодягання в оснащеному стані мають бути того ж класу чистоти, що й зона, в яку вона веде. В окремих випадках, бажано використовувати окремі кімнати для зміни одягу на вході й на виході з чистих зон. Як правило, засоби для миття рук розташовуються тільки на початку кімнат для переодягання [39].

З метою мінімізації ризиків щодо виникнення контамінації мікроорганізмами і механічними частками необхідно дотримуватись вимог письмових методик з радіаційної безпеки [39]. У разі виникнення обставин, що призвели або можуть призвести до аварійної ситуації/аварії, необхідно вжити заходи для усунення порушень чи аварії, передбачені нормативною документацією (план аварійних заходів при провадженні діяльності з виробництва радіонуклідних джерел іонізуючого випромінювання (ДІВ), інструкція щодо дій персоналу у випадку радіаційної аварії при провадженні діяльності з використанням генеруючих пристроїв) [18, 54]. Також, при виникненні аварійної ситуації важливо вчасно провести службове розслідування для з'ясування причин та обставин порушень чи аварії. Заключним етапом є подання письмового звіту про результати розслідування до Держатомрегулювання [55].

Допустима кількість часток в 1 м³ для приміщень різних класів чистоти наведена в табл. 1.3.

Таблиця 1.3 – Допустима кількість часток в 1 м³ для приміщень різних класів чистоти

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

Отже, в процесі виробництва РФП слід дотримуватися норм визначених в наказах Міністерства охорони здоров'я, а саме: Настанова 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка»; Настанова 42-4.1:2011 «Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці»; Настанова 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості»; Настанова 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»; Настанова 42-4.4:2011 «Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії»; Настанова 42-5.1:2011 «Лікарські засоби. Належна практика зберігання»; Настанова СТ-Н МОЗУ 42 4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів»; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7- 2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 «Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування» [39-45].

Висновки до розділу 1

1. Аналіз історичних даних та сучасного стану розвитку ПЕТ-технологій довів актуальність використання РФП у ранній діагностиці онкологічних, серцево-судинних та психічних захворюваннях.

2. Вивчено та 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.

3. Проведено огляд основних нормативних документів компетентних органів України та зарубіжних країн щодо цілісності даних з метою визначення підходів у розвитку і зміцненні стратегії належного управління даними.

4. Аналіз літературних джерел з використання РФП показав перспективність застосування ФДГ для ПЕТ-діагностики.

Результатами досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані в наукових друкованих роботах [62, 70, 18, 70].

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

2.1 Вибір загальної методології проведення досліджень

На першому етапі досліджень важливим фактором є вибір загальної методології, яка визначає структуру дисертаційної роботи, конкретизуючи мету, об'єкти та методи досліджень.

З метою науково-теоретичного обґрунтування підходів до створення і раціонального використання РФП необхідно включити наступні етапи: визначення актуальності у застосуванні ФДГ, цілей та задач дослідження на підставі патентного пошуку і проведення ретроспективного аналізу літературних даних, маркетингових досліджень наявності та номенклатури РФП на фармацевтичному ринку України, удосконалення технології промислового виробництва ФДГ та розробку методів контролю якості згідно нормативних вимог.

В процесі удосконалення технології виробництва ФДГ проведено аналіз впливу факторів на показники якості ФДГ таких як: фізико-хімічні характеристики активної діючої і допоміжних речовин, час напрацювання фтору-18 на циклотроні, час та температурний режим хімічного синтезу, рН розчину, загальна радіоактивність розчину, процес фільтрації, тип пакування, стабільність тощо.

Алгоритм запропонованого дослідження передбачає визначення основних завдань щодо обґрунтування підходів до створення і раціонального використання РФП (рис. 2.1).

При виконанні поставлених задач необхідно вивчити нормативні вимоги, які регулюють діяльність з виробництва ЛЗ, зокрема РФП, проаналізувати маркетингові та фармакоекономічні характеристики РФП, які наявні на

фармацевтичному ринку України та обґрунтувати підходи до удосконалення технології виробництва ФДГ та оптимізація методів контролю якості.

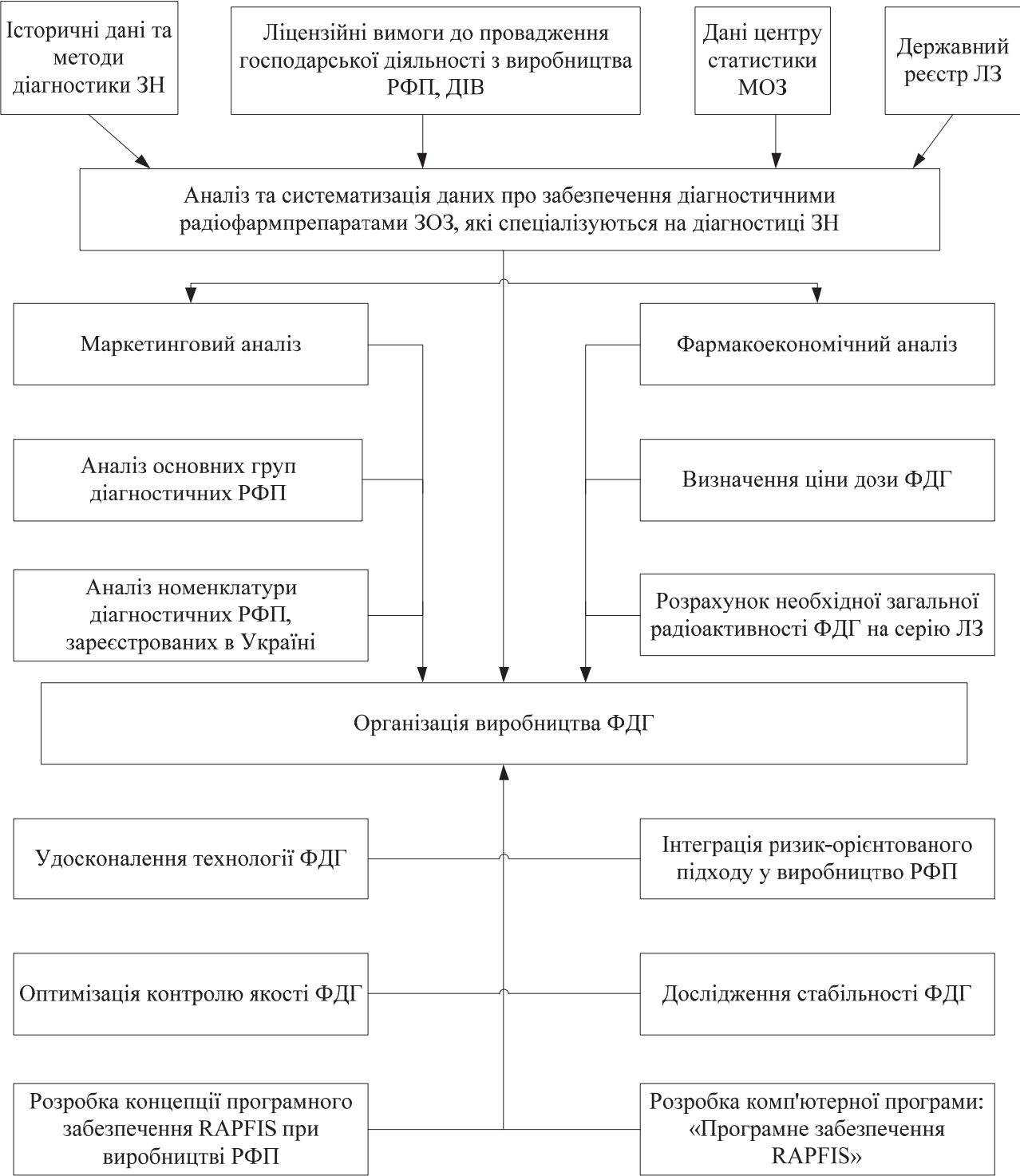


Рисунок 2.1 – Алгоритм проведення дисертаційного дослідження

Для автоматизації процесу управління невідповідностями у виробництві РФП буде розроблено програмне забезпечення RAPFIS. Етапи дисертаційного дослідження представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Етапи проведення дисертаційного дослідження

I етап	Вивчення та узагальнення нормативно-правового регулювання обігу в Україні радіофармацевтичних препаратів			
	<i>Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів</i>		<i>Ліцензійні умови провадження діяльності з виробництва джерел іонізуючого випромінювання</i>	
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

Для вирішення поставлених завдань застосовано наступні методи досліджень (рис. 2.2):

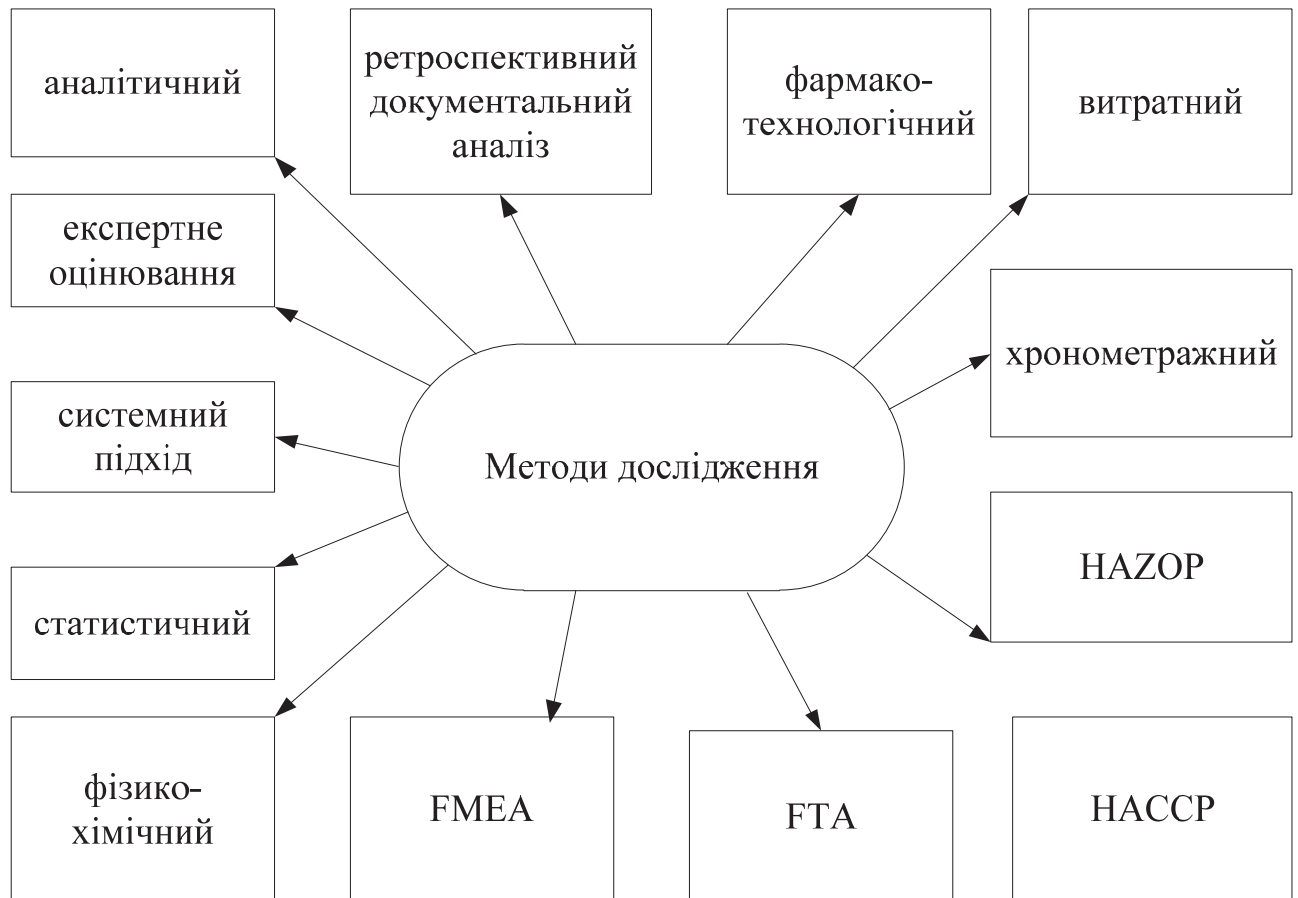


Рисунок 2.2 – Методи вирішення завдань дисертаційного дослідження

Враховуючи, що методологія будь-якого наукового дослідження передбачає його виконання у декілька кроків, для вирішення поставлених задач складено план досліджень, який включає наступні етапи:

- Аналітичний та фізико-хімічний - для оцінки допоміжних речовин, розробки методів контролю якості (МКЯ) та для підтвердження якості РФП у відповідності до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ).
- Фармако-технологічний – для розгляду концепції змінних чинників (фармацевтичних, фізіологічних, біохімічних) у вивченні біоеквівалентності РФП.
- Маркетинговий - аналіз ЛЗ щодо наявності РФП для діагностики ЗН на фармацевтичному ринку України.
- Фармакоеконімічний - вивчення показників РФП.

- Витратний метод – для розрахунку і обґрунтування ціни дози ФДГ.
- Експертне оцінювання – при управлінні ризиками для якості РФП.
- Ретроспективний документальний аналіз - для вивчення світового і вітчизняного досвіду організації процесів з виробництва РФП.
- Системного підходу - для проведення кількісного і якісного аналізу проблем організації та функціонування відділу виробництва РФП, як основи для обґрунтування організації технологічного процесу в перспективі інших виробничих підрозділів ПЕТ-центрів України.
- Статистичний – для збору, обробки та аналізу отриманої в ході досліджень інформації, включаючи підтвердження достовірності отриманих результатів.
- FMEA – метод кількісного аналізу ризиків з якості, що застосовувався для вивчення можливих відхилень і/або відмов обладнання та технологічного процесу виробництва РФП. За допомогою цього методу вироблено пропозиції впровадження змін у конструкцію обладнання і в технологічний процес. Це необхідно для зниження ймовірності виникнення відхилень, зменшення негативного впливу внаслідок відхилень або відмов, а також для оцінки ефективності виконаних коригувальних дій.
- FTA – метод для ідентифікації потенційних ризиків для якості РФП.
- НАССР – метод для наукового обґрунтування технології виробництва РФП, що гарантує виготовлення безпечного РФП за допомогою ідентифікації і контролю небезпечних біологічних, фізичних і хімічних чинників.
- HAZOP – метод, який демонструє системний підхід за допомогою якого аналізували надійність технологічного обладнання, причини, які призводять до відмов або відхилень параметрів процесу виробництва РФП.
- Хронометражний – для обґрунтування виробництва необхідної загальної радіоактивності «Фтордезоксиглюкоза 18F» для надання медичної послуги з ПЕТ-діагностики максимальній кількості пацієнтів, враховуючи оптимальне робоче навантаження на технологічне, лабораторне та діагностичне обладнання і штатну структуру виробничого підрозділу.

У відповідності до сучасних медико-фармацевтичних вимог, які висуваються до ЛЗ, зокрема до стерильних ін'єкційних РФП, за результатами вивчених літературних джерел складена програмно-цільова структура та визначені 6 етапів проведення дисертаційного дослідження.

2.2 Характеристика об'єктів досліджень

Об'єктами дослідження при виконанні дисертаційного дослідження були активний фармацевтичний інгредієнт – радіоактивний фтор-18, вода для ін'єкцій, ацетонітрил, Трифлат Маннози, криптофікс, калію карбонат, кислота хлористоводнева *I M*, розчин натрію хлориду ізотонічний, 96 % етанол.

Характеристика активного фармацевтичного інгредієнта

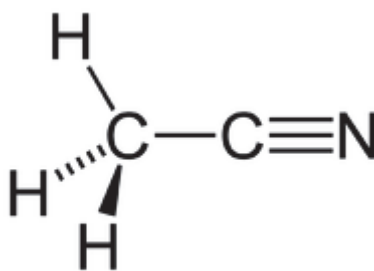
Фтор-18 [^{18}F], радіоактивний ізотоп фтору з атомним номером 9 і масовим числом 18. Період напіврозпаду 109,771 хв. Активність одного грама $3,52 \cdot 10^{18}$ Бк. Близько 97 % розпадів йде за схемою позитронного розпаду, ~ 3% за схемою захоплення електрона. В обох випадках дочірній ізотоп - ^{18}O . При позитронному розпаді енергія позитронів розподілена по безперервному спектру з максимальною енергією 633,4 кеВ. При анігіляції позитрона з електроном навколишнього середовища утворюються, як правило, два гамма-кванта з енергією 511 кеВ.

^{18}F синтезують на прискорювачах поблизу місця використання, опромінюючи мішень ^{18}O протонами з енергією до 18 МеВ (подальше збільшення енергії не призводить до більшого виходу ^{18}F). Мішеневим матеріалом, як правило, є вода, збагачена ізотопом ^{18}O . У медичних установах зазвичай використовують циклотрони, рідше лінійні прискорювачі.

Мічені фтором-18 РФП використовуються в ядерній медицині для проведення ПЕТ-досліджень РФП на основі ^{18}F .

Характеристика допоміжних речовин

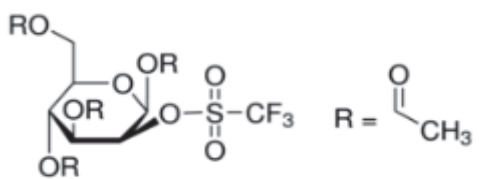
Ацетонітрил згідно ДФУ [CH_3CN]



М.м. 84.93

При кімнатній температурі - це безбарвна, летюча зі слабким ефірним неприємним запахом рідина. Це найпростіший з органічних нітрilів. Головним чином використовується як розчинник, має як лабораторне застосування (хроматографія), так і реагент, у виробництві РФП.

Трифлат Маннози [C₁₅H₁₉F₃O₁₂S, 1,3,4,6-Тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфоніл-β-D-маннопіраноза, трифлат маннози] [EPh].

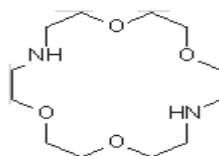


М.м. 480.36

Білий чи майже білий кристалічний гігроскопічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний у ацетонітрилі, вільно розчинний в хлористому метилені, трохи розчинний у етанолі (96 %).

Результатом реакції Трифлату Маннози з фторил-іонами (18F) є 2-деокси-2-[18F]-фтор-1,2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіраноза.

Криптофікс [C₁₈H₃₆N₂O₆] (EPh 6.3).



М.м. 376.49

Тверді кристали. Використовують в синтезі ФДГ для посилення реакційної здатності фторид-іонів $[^{18}\text{F}]$, криптофікс попереджає утворення іонних пар (K^+ і $(^{18}\text{F}^-)$).

Калію карбонат $[\text{K}_2\text{CO}_3]$. (ДФУ) [11]. Безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді.

У виробництві ФДГ застосовується як каталізатор міжфазного переносу в синтезі ФДГ.

Кислота хлористоводнева *IM* $[\text{HCl}]$. (ДФУ) [11]. Прозора, безбарвна, димляча рідина.

В синтезі ФДГ застосовується у гідролізі тетра-ацетил- $[^{18}\text{F}]$ -FDG-реакційної маси, гідроліз проводиться при кислотному каталізі з застосуванням кислоти хлористоводневої *IM*.

Розчин натрію хлориду, ізотонічний $[\text{NaCl}]$. (ДФУ) [11]. Прозора та безбарвна рідина. Ізотонічний розчин хлориду натрію у воді (0,9 %), застосовується як розчинник ФДГ.

Спирт етиловий, 96 % $[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$ (ДФУ) [11].



М.м. 46.07

Безбарвна, прозора, легка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить $\geq 95,1$ % об./об. (92,6 % м/м) і $\leq 96,6$ % об./об. (95,2 % м/м) $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, та воду; має характерний запах та пекучий смак.

Застосовується як стабілізатор для ФДГ.

Вода для ін'єкцій $[\text{H}_2\text{O}]$, мол. м. 18,02] (ДФУ) [11], прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Одержують із води питної або води очищеної шляхом дистиляції згідно з валідованими методиками та процедурами при регулярному

контролі її питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти в процесі виробництва. У виробництві ФДГ використовується як розчинник.

2.3 Методи досліджень

Вимоги, які висуваються до сучасної радіохімічної лабораторії - це необхідність виробництва РФП у GMP-відповідності [39]. Враховуючи, що ФДГ має короткий термін придатності і Уповноважена особа, відповідальна за якість ЛЗ, видає дозвіл на реалізацію до завершення контролю якості готової продукції за показником «стерильність», тому важливо максимально забезпечувати всі вимоги ФСЯ щоб гарантувати безпеку та ефективність РФП [39, 24, 41, 56].

Відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» Уповноважена особа, видає дозвіл на випуск (реалізацію) серію ФДГ до завершення всіх хімічних та мікробіологічних випробовувань на основі оцінювання протоколів виробництва [39].

При виконанні роботи використані фармако-технологічні, фізико-хімічні та фармако-технологічні методи дослідження, які дають змогу оцінити зразки готової продукції на відповідність вимог ДФУ [11].

Для проведення лабораторного контролю якості зразків ЛЗ ФДГ використовували таке устаткування та прилади:

- рідинний хроматограф SCHIMADZULC-20A (виробник Японія);
- газовий хроматограф AGILENT 7890A (виробник, Китай);
- зчитувач для тонкошарової хроматографії BIOSCANAR-2000 (виробник США);
- гамма спектрометр Molecuer Mol E /004/01/01 (виробник Німеччина);
- доз калібратор BIODEx ATOMLAB 500 (виробник США);
- рН-метр METTLER TOLEDO S20 KS (виробник Швейцарія);
- прилад для автоматичного визначення бактеріальних ендотоксинів турбідиметричними методами LAL 5000 (виробник США);
- термостат Binder BD 53 (виробник Німеччина);

- сухожаровий повітряний стерилізатор NUVEFN 032 (виробник Туреччина) [25].

На основі монографій «Радіофармацевтичні лікарські засоби» ДФУ, друге видання, 2015 р., розроблена та відпрацьована специфікація СПЦ-ГП-03-011 [11].

Опис. Проводили візуально. Контролювали зовнішній вигляд - розчин має бути прозорим, безбарвним або злегка жовтуватим, без видимих механічних включень.

Випробування проводили згідно Методичних рекомендацій до діагностичного матеріалу Фтордезоксиглюкоза (18F) (Fludeoxyglucose (18F)) : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2014 р. № 12 [56].

Ідентифікація А. Виконували при визначенні «Радіонуклідна чистота».

Випробування проводили згідно Методичних рекомендацій до діагностичного матеріалу Фтордезоксиглюкоза (18F) (Fludeoxyglucose (18F)) : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2014 р. № 12 [56].

Ідентифікація Б. Визначали за допомогою дозкалібратора BIODEx АТОМЛАВ 500 шляхом трьох вимірювань активності зразка. Приблизний період напіврозпаду в тих же самих геометричних умовах був протягом відповідного часового періоду (приблизно, 30 хв.). Період напіврозпаду ФДГ складав від 105 до 115 хв. [11, 67, 24].

Випробування проводили відповідно до Методичних рекомендацій [56].

Ідентифікація С. Виконували на рідинному хроматографі SCHIMADZULC-20A при випробовуванні «Радіохімічна чистота» відповідно до ДФУ (2.2.3. 2.2.29) [11].

Стандартний розчин (а). У мірній колбі місткістю 100 мл розчиняли 1,0 мг 2-фтор-2-деокси-D-глюкози у воді високоочищеній і розбавляли до 2,0 мл тим же розчинником. 1.0 мл розчину розбавляли до об'єму V водою високоочищеною, де V - максимальна рекомендована доза, в мілілітрах.

Стандартний розчин (б). Розчиняли 1,0 мг 2-фтор-2-деокси-D-глюкози R (домішка А) у воді високоочищеній і розбавляли до 2,0 мл тим же розчинником.

Розбавляли 1,0 мл розчину до об'єму V водою високоочищеною, де V - максимальна рекомендована доза в мілілітрах.

Стандартний розчин (в). Розчиняли 1,0 мг 2-фтор-2-деокси-D-манози R у воді високоочищеній і розбавляли до 2,0 мл тим же розчинником. Змішували 0,5 мл цього розчину з 0,5 мл стандартного розчину (а).

Колонка:

- розмір: довжина – 0,25 м, діаметр – 4,0 мм;

- стаціонарна фаза: сильна аніонообмінна смола для хроматографії R (10 мкм);

- температура: постійна, від 20 °C до 25 °C.

Мобільна фаза: 4 г/л розчин гідроксиду натрію R у воді, вільній від діоксиду вуглецю.

Швидкість потоку 1 мл/хв.

Виявлення: детектор, придатний для карбогідратів у діапазоні визначальної концентрації, а саме пульсовий амперометричний детектор і детектор радіоактивності, підключені послідовно.

Об'єм інжекції: 20 мкл.

Час хроматографування: 24 хв.

Відносні часи утримання до 2-фтор-2-деокси-D-глюкози (час утримання - близько 12 хв.):

Перевірка придатності хроматографічної системи: Хроматографічна система вважається придатною якщо виконуються наступні вимоги:

на хроматограмі, отриманій за допомогою карбогідратного детектора стандартного розчину (в):

- коефіцієнт розділення: мінімум 1,5 між піками 2-фтор-2-деокси-D-маннози і 2-фтор-2-деокси-D-глюкози,

- відношення сигнал/шум: мінімум 10 для піку 2-фтор-2-деокси-D-глюкози.

На хроматограмах, отриманих за допомогою карбогідратного детектора:

- площа піка, отриманого для 2-фтор-2-деокси-D-глюкози має бути не більшою, ніж площа відповідного піка на хроматограмі, отриманій для стандартного розчину (а) (0,5 мг/V);

- площа піка для домішки А має бути не більшою, ніж площа відповідного піка на хроматограмі, отриманій для стандартного розчину (б) (0,5 мг/V).

Домішка Б

Тонкошарова хроматографія: проводили згідно ДФУ, 2.2.27 [11].

Досліджуваний розчин. Діагностичний матеріал.

Стандартний розчин (а) - вода високоочищена.

Стандартний розчин (б). Розчиняли 11,0 мг амінополіефіру R (домішка Б) у воді R і розбавляли до 5,0 мл тим же розчинником. Розбавляли 1,0 мл розчину до об'єму V водою високоочищеною, де V - максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

Пластина із силікагелем для ТШХ для тесту на амінополіефір R.

Проба, що наноситься – 2,5 мкл; додатково наносили 2,5 мкл випробуваного розчину та після висихання 2,5 мкл стандартного розчину (б) в одне місце нанесення.

Візуально порівнювали плями через 1 хв після нанесення.

Придатність хроматографічної системи:

- пляма, отримана при послідовному нанесенні випробуваного розчину і стандартного розчину (б), має бути подібною за зовнішнім виглядом на пляму, отриману при нанесенні стандартного розчину (б), яка характеризується кількістю концентричних кілець; більш темний внутрішній круг (за інтенсивністю пропорційний концентрації домішки Б) може бути оточений голубовато-чорним кільцем, зовнішня частина якого є більш світлим кільцем, оточеним темною кромкою;

- пляма, отримана при нанесенні стандартного розчину (а) повинна мати більш розпливчатий внутрішній круг рожевого кольору і не має чіткої межі між ним і оточуючою більш світлою зоною;

- пляма, отримана при нанесенні стандартного розчину (б) має чітко відрізнятися від плями, отриманої при нанесенні стандартного розчину (а).

Результати випробування вважали відповідними якщо центральна частина плями випробуваного розчину була менш інтенсивною, ніж центральна частина плями стандартного розчину (б) (2,2 мг/V).

Домішка В

Рідинна хроматографія згідно ДФУ, 2.2.29 [11].

Досліджуваний розчин. Діагностичний матеріал.

Стандартний розчин (а). Розчиняли 2,1 мл 25,95 г/л розчину гідроксиду тетрабутиламонію R (домішка В) у воді R і розбавляли до 20,0 мл водою високоочищеною. Розбавляли 1,0 мл отриманого розчину до об'єму V водою високоочищеною, де V - максимальна рекомендована доза, в мілілітрах.

Стандартний розчин (б). Розчиняли 1 мл 25,95 г/л розчину гідроксиду тетрабутиламонію R у воді R і розбавляли до 10,0 мл водою R. Розбавляли 1,0 мл отриманого розчину до 25 мл водою високоочищеною.

Колонка:

- розмір: довжина – 0,10 м, діаметр – 4,6 мм;
- стаціонарна фаза: силікагель октадецилсилілу для хроматографії R (3 мкм);

- температура: постійна, від 20 °С до 25 °С.

Мобільна фаза: 25 об'ємів 0,95 г/л розчину толуолсульфонової кислоти R і 75 об'ємів ацетонітрилу R.

Швидкість потоку 0,6 мл/хв.

Детектування - спектрофотометр при довжині хвилі 254 нм.

Об'єм інжекції: 20 мкл.

Час хроматографування 6,6 хв.

Відносне утримання гідроксид тетрабутиламонію 3,3 хв.

Придатність хроматографічної системи - стандартний розчин (б):

- відношення сигнал/шум мінімум 10 для основного піку
- фактор симетрії максимум 1,8 для основного піку

Результати випробовування вважали відповідними якщо площа піка на хроматограмі, отриманій для випробуваного розчину, була не більшою, ніж площа відповідного піка на хроматограмі, отриманій для стандартного розчину (а) (2,75 мг/V).

Домішка Г

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях спектру (ДФУ, 2.2.25).

Досліджуваний розчин. Діагностичний матеріал.

Стандартний розчин. Розчиняли 20,0 мг 4-(4-метилпіперидин-1-іл) піридину R (домішка Г) у воді R і розбавляли до 100,0 мл тим же розчинником. Розбавляли 0,1 мл розчину до об'єму V водою R, де V - максимальна рекомендована доза, в мілілітрах.

Вимірювали абсорбцію випробуваного розчину і стандартного розчину при довжині хвилі 263 нм.

Результат вважали відповідним якщо коефіцієнт поглинання випробуваного розчину був не більшим, ніж коефіцієнт поглинання стандартного розчину (0,02 мг/V).

Радіонуклідна чистота. Випробування проводили відповідно до Методичних рекомендацій до діагностичного матеріалу Фтордезоксиглюкоза (18F) (Fludeoxyglucose (18F)) : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2014 р. № 12 [56].

А. Спектрометрія гамма-променями

Тільки гамма фотони мають енергію 511 МеВ і, залежно від вимірювальної геометрії, може спостерігатись сумарний пік 1,022 МеВ.

Б. Спектрометрія гамма-променями

Визначали шляхом вимірювання кількості фтора-18 і радіонуклідних домішок з періодом напіврозпаду більше 2 год. Для виявлення і кількісного визначення домішок зберігали діагностичний матеріал не менше 24 год, щоб фтор-18 розпадався до рівня, який дає можливість проводити визначення домішок.

Загальна радіоактивність через радіонуклідні домішки має бути не більшою, ніж 0,1 %.

Радіохімічна чистота А.

Рідинна хроматографія (ДФУ, 2.2.29) [11] за методикою, викладеною при випробуванні 2-фтор-2-деокси-D-глюкози і домішки А. Розчиняли випробуваний розчин водою R для отримання радіоактивної концентрації, придатної для детектора радіоактивності.

Випробуваний розчин. Діагностичний матеріал і стандартні розчини (а) і (в).

Відносний час утримання до 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози (час утримання - близько 12 хв):

- 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манози близько 0,9.

Частково і повністю ацетильовані похідні обох сполук гідролізували за хроматографічних умов і послідовно елюювали у вигляді 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манози.

Віднаходили піки, обумовлені 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкозою і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манозою, використовуючи хроматограми, отримані за допомогою карбогідратного детектора і стандартних розчинів (а) і (в).

Результати випробування вважали відповідними якщо:

- фтор-18 в формі 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози і 2-(18F) фтор-2-деокси-D-манози становили не менше 95 % загальної радіоактивності;

- 2-(18F)фтор-2-деокси-D-маноза складала не більше 10 % загальної радіоактивності, обумовленої 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкозою і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манозою.

Радіохімічна чистота Б. Проводили за допомогою тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27) [11].

Досліджуваний розчин. Діагностичний матеріал.

Стандартний розчин. Розчиняли при слабкому нагріванні 30 мг 1, 2, 3, 4 - тетра-О-ацетил-бета-D-глюкопіранози R і 20 мг глюкози R в 1 мл води R.

Пластинки з силікагелем для ТШХ R.

Рухома фаза - вода R, ацетонітрил R (5:95V/V).

Об'єм інжекції близько 2 мкл.

Проявлення на площі 8 см.

Висушування на повітрі протягом 15 хв.

Виявлення - визначали розподіл радіоактивності, використовуючи відповідний детектор, потім занурювали пластинку в розчин 75 г/л сірчаної кислоти R в метиловому спирті R і висушували повітряною сушаркою при температурі 150 °C до появи темних плям на хроматограмі, отриманій при застосуванні стандартного розчину.

Фактори утримання: (18F)фтор - близько 0;

2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкоза і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-маноза - близько 0,45, частково або повністю ацетильовані похідні 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манози - від 0,8 до 0,95.

Придатність хроматографічної системи:

- на хроматограмі, отриманій для стандартного розчину, мають бути 2 чітко розділених плями.

Хроматографічна система вважається придатною якщо:

- фтор-18 у формі 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манози становить не менше 95 % загальної радіоактивності;

- фтор-18 у формі фториду і частково або повністю ацетильовані похідні 2-(18F)фтор-2-деокси-D-глюкози і 2-(18F)фтор-2-деокси-D-манози становлять не більше 5 % загальної радіоактивності.

Стерильність. Випробовування на стерильність ФДГ виконували в мікробіологічній лабораторії клінічної лікарні «Феофанія», Державного управління справами відповідно до методики (ДФУ, 2.6.1) [11]. Для перевірки на стерильність застосовували нерадіоактивні зразки ФДГ, випробовування проводили через 30 год після синтезу ФДГ для максимального зниження загальної радіоактивності до фонових значень.

При проведенні випробування на стерильність використовували рідке тіогліколеве та готове соєво-казеїнове середовища (Mersk KGaA, Німеччина), які

мали відповідні ростові властивості. Поживні середовища перевіряли на стерильність та на ростові властивості згідно вимог ДФУ. Для перевірки ростових властивостей живильних середовищ використовували аеробні бактерії: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та анаеробні бактерії: *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, гриби: *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Рідке тіоглікоєве середовище інкубували при температурі від 30 °С до 35 °С. Соєво-казеїнове середовище інкубували при температурі від 20 °С до 25 °С.

Середовище вважали придатним для використання, якщо після закінчення періоду інкубації в ньому спостерігались виразно видиме зростання мікроорганізмів.

Випробовування на стерильність проводили методом мембранної фільтрації. Використовували целюлозно-нітратні мембранні фільтри, з номінальним розміром пор 0,45 мкм, які здатні ефективно затримувати мікроорганізми. Вміст контейнера (не менше 5 мл) з випробовуваним зразком ФДГ пропускали крізь мембранний фільтр. Потім мембранний фільтр відмили, додавши до останньої порції стерильного розчинника невелику кількість (не більше 100 КУО) відповідного тест-мікроорганізму. Після відмивання мембранний фільтр розрізали на дві частини і переносили у живильні середовища: рідке тіоглікоєве та готове соєво-казеїнове середовища. Посіви інкубували 14 діб.

Зразки ФДГ вважали стерильними якщо після завершення періоду інкубування розчин залишався прозорим і не спостерігалось видимого зростання мікроорганізмів.

Діагностичний матеріал дозволено застосовувати до завершення випробування.

Бактеріальні ендотоксини. Виконували відповідно до вимог ДФУ (2.6.14) [11], за допомогою приладу для автоматичного визначення бактеріальних ендотоксинів турбідиметричними методами LAL 5000.

Результати вважали відповідними якщо у випробовуваному зразку було не більше $175/V$ МО/мл, де V - максимальна рекомендована доза, в мл.

Загальна радіоактивність. Визначали за допомогою дозкалібратора BIODEXATOMLAB 500 шляхом визначення радіоактивності радіонукліда на одиницю упаковки (флакон).

Маркування. Проводили за допомогою лазерного маркувальника Linx SL1 на флакон наносили наступну інформацію: назва радіофармацевтичного препарату, номер серії, знак «радіаційна небезпека».

Результати вважали відповідними якщо на флаконах з ЛЗ ФДГ був нанесений чіткий напис.

Зберігання. ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» має зберігатись у флаконах, при температурі не вище $+25$ °С, у відповідності до національних і міжнародних правил зберігання радіоактивних речовин, вміщених у спеціальний радіозахисний свинцевий контейнер [55].

При проведенні лабораторного контролю якості ФДГ інженер-радіохімік має дотримуватись правил радіаційної безпеки і виконувати підготовку зразків до випробовування з використанням індивідуального накопичувального і прямопоказуючого дозиметрів в спеціальній витяжній шафі зі свинцевим захистом відповідно до Норм радіаційної безпеки НРБУ-97, Основних санітарних правил забезпечення радіаційної безпеки України ОСПУ-2005 [47, 49].

Висновки до розділу 2

1. Наведено опис методів та складена програмно-цільова структура, що визначає 6 етапів проведення дисертаційного дослідження, які застосовуються для організації технологічного процесу виробництва і контролю якості ФДГ.

2. Опрацьовано методики контролю якості ФДГ, що дають змогу достовірно оцінити показники якості РФП.

3. Наведено об'єкти дослідження та вивчено їх характеристики.

Результатами досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані у наукових друкованих роботах [24].

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

3.1 Аналіз фармацевтичного ринку радіофармацевтичних препаратів

Основним статистичним показником якісного надання медичної послуги з ранньої діагностики ЗН в системі охорони здоров'я розвинених країн є кількість радіологічних досліджень, що проводяться впродовж року на 1 тисячу осіб населення. У розвинених країнах цей показник знаходиться у середньому на рівні 40–50, а в Україні, за різними оцінками, не перевищує 3-х досліджень на рік [83].

У ході маркетингових досліджень вивчено фармацевтичний ринок України щодо структури та номенклатури РФП на основі Державного реєстру лікарських засобів України, довідника «Компендіум 2018 р.», Rx-index-довідника еквівалентності лікарських препаратів (2018). При проведенні маркетингових досліджень РФП для діагностики ЗН дотримувались АТХ-класифікації, асортименту, виробників, країн [2, 10].

Основний асортимент РФП для діагностики ЗН формується за рахунок закордонного виробництва [10]. Вітчизняне виробництво РФП, а саме ФДГ, яка широко застосовується у ПЕТ, здійснюється лише у двох ПЕТ-центрах України, які знаходяться в м. Києві.

РФП закордонного виробництва у формі генераторів, на ринку України, представлені 3 ЛЗ (табл. 3.1).

Полтехнет (материнська субстанція: молібден натрію- ^{99}Mo 9,1-200 ГБк; дочірня субстанція: пертехнетат- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ натрію 8,0-175 ГБк) є генератор радіонуклідів, 8,0-175 ГБк; порціями по 6 ГБк, 8 ГБк, 12 ГБк, або 15 ГБк у флаконі об'ємом 10 мл № 1 в упаковці разом із комплектом для елюювання (складається із двох картонних упаковок: в одній - 16 флаконів з 10 мл елюенту

(розчин 9 мг/мл (0,9 %) натрію хлориду), в іншій - 16 вакуумних флаконів призначених для елюату) та з контейнером для транспортування (Польща).

Таблиця 3.1 – Перелік радіофармацевтичних препаратів, зареєстрованих в Україні

Торгова назва	Виробник	Країна виробника	№ реєстраційного посвідчення	Дата реєстрації	Дата закінчення реєстрації
Натрію йодид Na ¹³¹ I	Національний Центр Ядерних Досліджень	Польща	UA/3547/01/01	12.05.2016	12.05.2021
Полтехнет	Національний Центр Ядерних Досліджень	Польща	UA/3526/01/01	26.08.2016	26.08.2021
Стронцію хлорид Полатом ⁸⁹ SrCl ₂	Національний Центр Ядерних Досліджень	Польща	UA/3525/01/01	12.05.2016	12.05.2021

Примітка: Відомості Державного реєстру лікарських засобів України

Натрію йодид Na¹³¹I для ін'єкцій (1 мл розчину містить: натрію йодид-131 активністю 37-740 МБк) - розчин для ін'єкцій, 37-740 МБк/мл; порціями по 120 МБк, або 200 МБк, або 400 МБк, або 1000 МБк, або 2000 МБк, або 3000 МБк, або 4000 МБк, або 5000 МБк, або 6000 МБк, або 7000 МБк у флаконах об'ємом 10 мл (Польща).

Стронцію хлорид ⁸⁹SrCl₂ Полатом (1 мл розчину містить: стронцію хлорид ⁸⁹Sr – 37,5 МБк) - розчин для ін'єкцій, 37,5 МБк/мл по 4 мл у флаконі об'ємом 10 мл, що транспортуються у свинцевому контейнері типу КТ (Польща).

За даними АТХ-класифікації номенклатура радіофармацевтичних діагностичних препаратів представлена розділом V09 «Радіофармацевтичні засоби діагностичні» та підгрупами [2]:

- *V09A* - *Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань ЦНС* представлені 3 групами: А - сполуки (^{99m}Tc) технецію (2 найменування), В – сполуки йоду (^{123}I) – (3 найменування), Х - інші радіофармацевтичні засоби для діагностики захворювань ЦНС (3 найменування) (рис. 3.1).

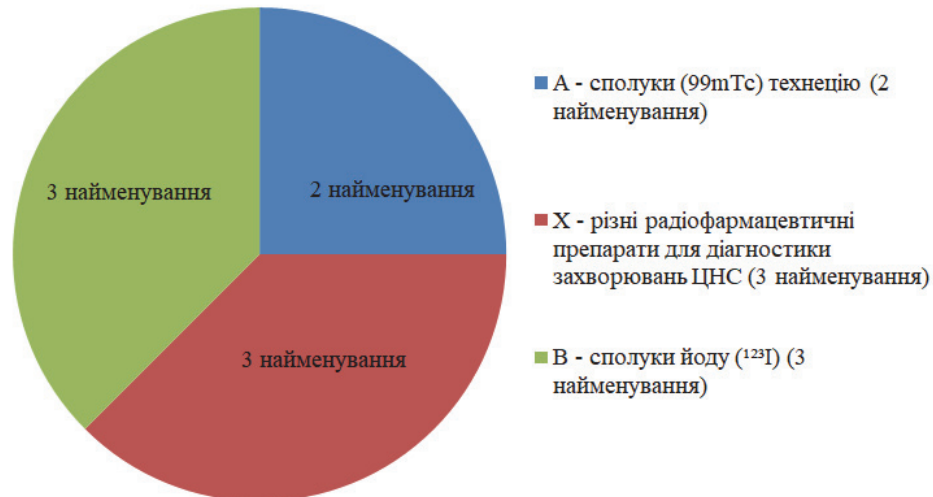


Рисунок 3.1 – Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань ЦНС

- *V09B* - *Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань кісткової тканини* представлені 1 групою сполук (^{99m}Tc) технецію (4 найменування) (рис. 3.2).

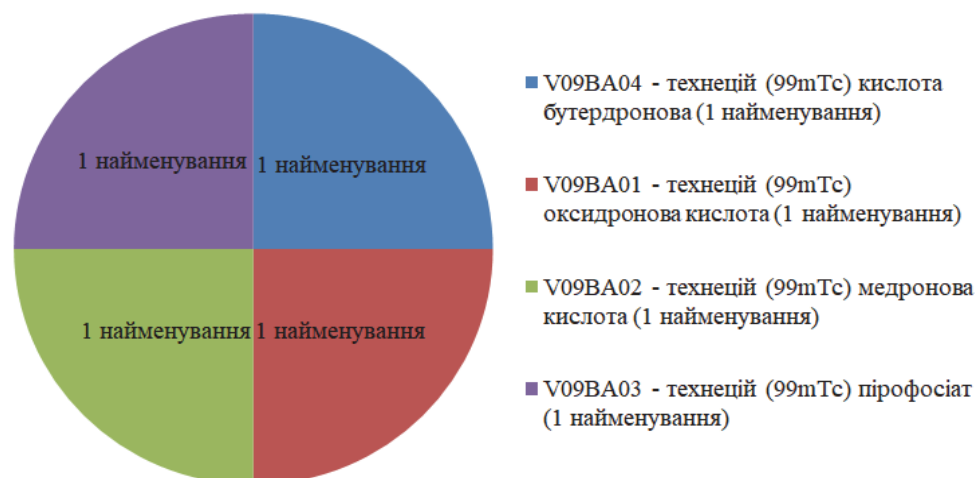


Рисунок 3.2 – Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань кісткової тканини

- V09C – Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань нирок представлені препаратами технецію (А сполуки (99mTc) технецію

(6 найменувань), Х – інші радіофармацевтичні засоби для діагностики захворювань сечовивідної системи (4 найменування) (рис. 3.3).



Рисунок 3.3 – Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань нирок

- V09D - Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань печінки і ретикулоендотеліальної системи представлені 3 групами: А - сполуки (99mTc) технецію (5 найменувань), В - сполуки (99mTc) технецію частки або колоїдні розчини (7 найменувань), Х - інші радіофармацевтичні засоби для діагностики захворювань печінки та ретикулоендотеліальної системи (Селен (75Se) тауроселхова кислота) (рис. 3.4).

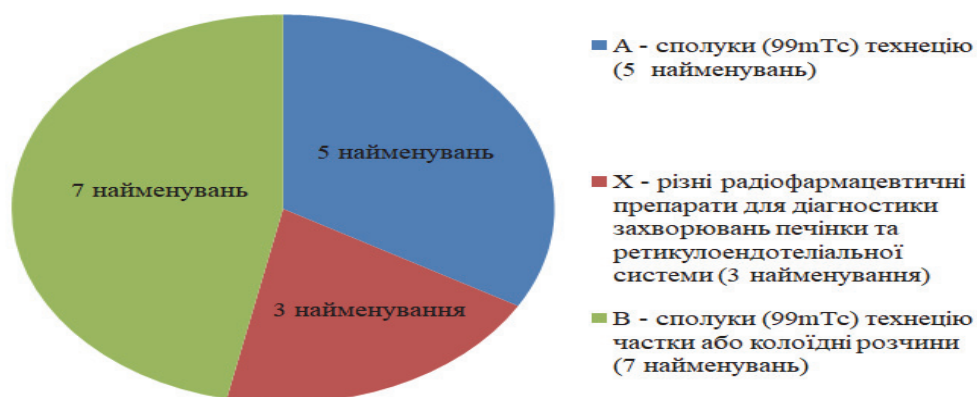


Рисунок 3.4 – Радіофармацевтичні препарати для виявлення захворювань печінки і ретикулоендотеліальної системи

- *V09E* - Засоби для дослідження респіраторної системи представлені 3 групами: А - (^{99m}Tc) технецій для інгаляцій (3 найменування), В - (^{99m}Tc) технецію частки для ін'єкцій (3 найменування), Х - інші радіофармацевтичні діагностичні засоби для діагностики захворювань дихальних шляхів (3 найменування) (рис. 3.5).

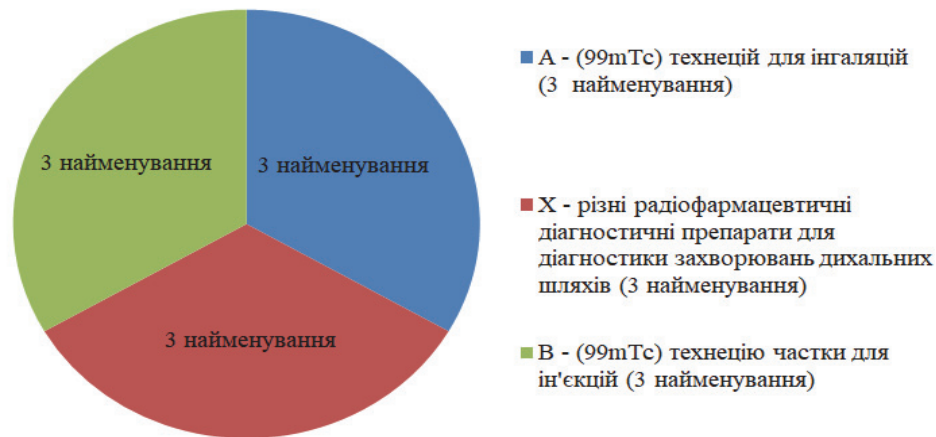


Рисунок 3.5 – Радіофармацевтичні препарати для дослідження респіраторної системи

- *V09F* - Радіофармацевтичні засоби для діагностики захворювань щитовидної залози представлені різними радіофармацевтичними засобами для дослідження щитовидної залози (6 найменувань) (рис. 3.6).

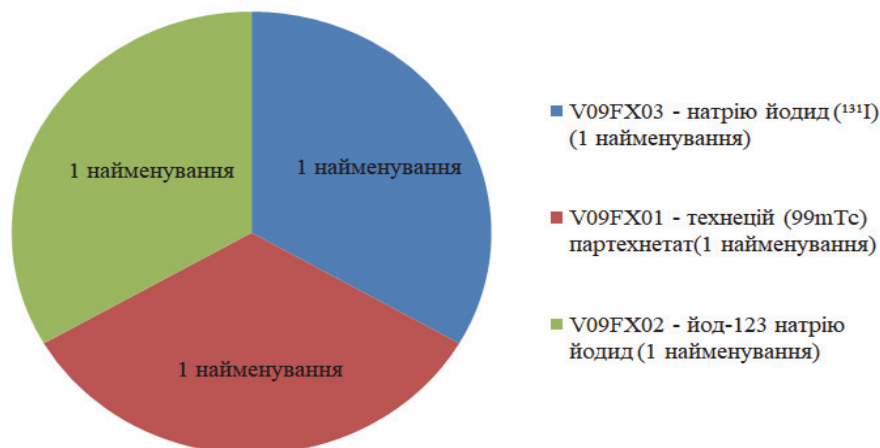


Рисунок 3.6 – Радіофармацевтичні препарати для діагностики захворювань щитовидної залози

- *V09G* - Радіофармацевтичні засоби для діагностики серцево-судинної системи, А - сполуки (^{99m}Tc) технецію (7 найменувань), В - сполуки (^{125}I) йоду (2 найменування), Х - інші радіофармацевтичні засоби для

діагностики захворювань серцево-судинної системи (4 найменування)
(рис. 3.7).

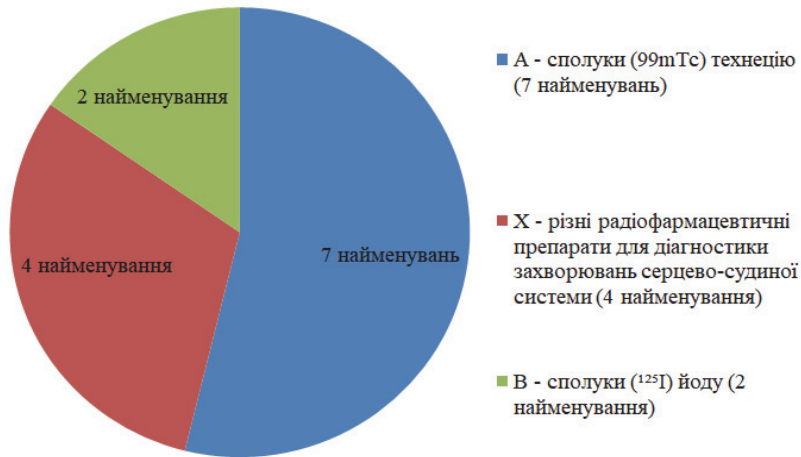


Рисунок 3.7 – Радіофармацевтичні препарати для діагностики серцево-судинної системи

V09H- Радіофармацевтичні засоби для діагностики запалення та інфекційних хвороб представлені 3 групами: А - сполуки (^{99m}Tc) технецію (4 найменування), В - сполуки (^{111}In) індію (2 найменування), Х - інші радіофармацевтичні засоби для діагностики запалення та інфекційних хвороб (1 найменування) (рис. 3.8).

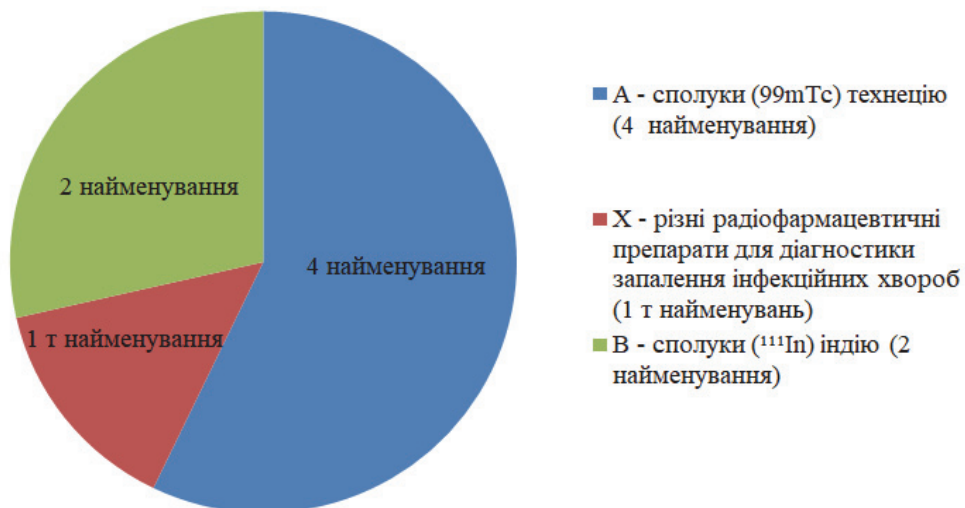


Рисунок 3.8 – Радіофармацевтичні препарати для діагностики запалення та інфекційних хвороб

- *V09I* - *Радіофармацевтичні препарати для діагностики новоутворень* представлені 3 групами: А - сполуки (^{99m}Tc) технецію (12 торговельних найменувань), В - сполуки (^{111}In) індію, Х - інші радіофармацевтичні засоби для діагностики пухлин (1 найменування) (рис. 3.9).

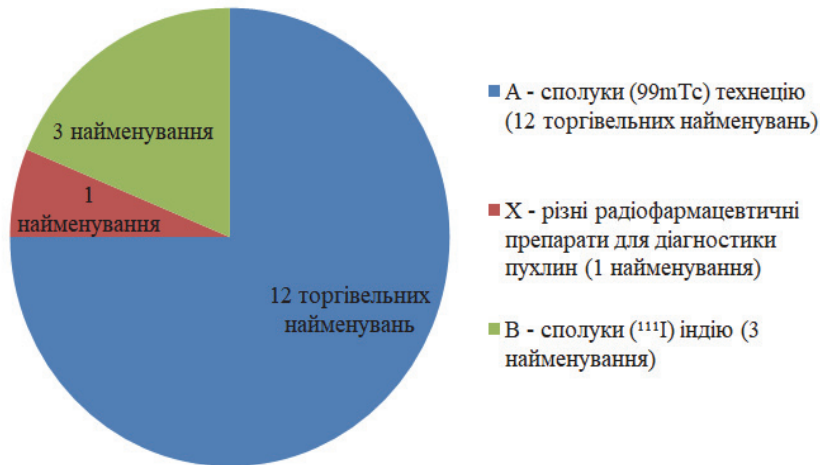


Рисунок 3.9 – Радіофармацевтичні препарати для діагностики новоутворень

- *V09X* - *Радіофармацевтичні препарати інші* представлені 2 групами: А - сполуки (^{131}I) йоду (37 найменувань), Х - різні радіофармацевтичні діагностичні засоби (1 найменування) (рис. 3.10.).



Рисунок 3.10 – Радіофармацевтичні препарати інші

Структурний аналіз діагностичних радіофармацевтичних препаратів за III-м рівнем АТХ – класифікації представлений в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Результати структурного аналізу діагностичних радіофармацевтичних препаратів АТХ – класифікацією

Код за АТХ – класифікацією	Кількість назв	Питома вага від загальної кількості, %
V09 - Радіофармацевтичні засоби діагностичні		
V09AA – Сполуки технецію	12	23,6
V09AX - Інші радіофармацевтичні засоби для діагностики захворювань ЦНС	1	1,9
V09GB - Сполуки (¹²⁵ I) йоду	1	1,9
V09XA Сполуки (¹³¹ I) йоду	37	72,6
Всього	51	100

В АТХ-класифікації представлено статистичні дані 51 торгівельної назви (100 %) РФП, що застосовуються з діагностичною метою у світі. Результати досліджень показали, що сполуки (¹³¹I) йоду (V09XA) займають 72,6 %.

В Україні зареєстровано один РФП сполук йоду - «Натрію йодид Na 131 I для ін'єкцій».

Сполукам технецію відводиться 23,6 %. В Україні зареєстрований один РФП – Полтехнет.

За результатами досліджень країн-виробників діагностичних РФП встановлено, що на вітчизняний фармацевтичний ринок препарати закордонного виробництва постачаються з Польщі.

За результатами аналізу діагностичних РФП залежно від лікарської форми (ЛФ) випуску встановлено, що вони представлені 4 видами ЛФ (рис. 3.11).

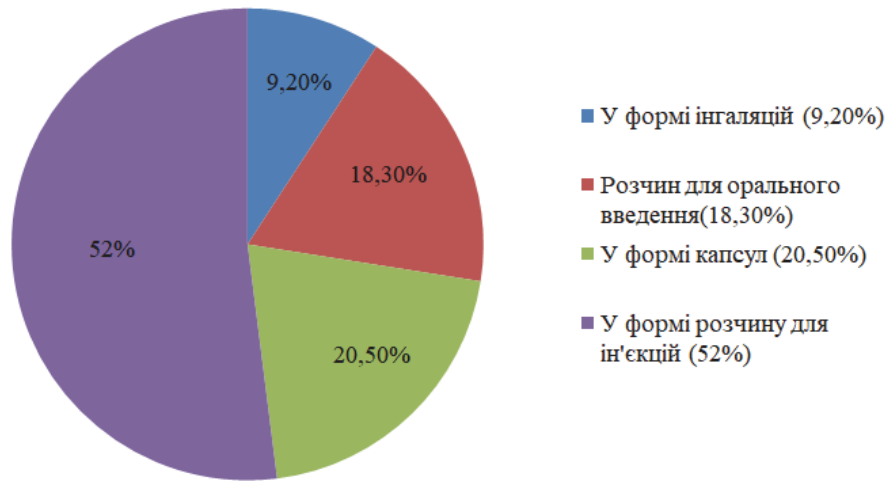


Рисунок 3.11 – Розподіл діагностичних РФП за видом лікарської форми

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України РФП для діагностики ЗН свідчать, що більшу частку асортименту ЛЗ займають РФП у формі розчинів для ін'єкцій та становлять 52 % від загального числа наявних ЛФ, інгаляцій - 9,2 %, розчинів для орального введення - 18,3 %, РФП у формі капсул - 20,5 %. Основний асортимент РФП для діагностики ЗН формується за рахунок закордонного виробництва [73].

У міжнародній системі класифікації ЛЗ РФП для діагностики ЗН представлені 51 торговельною назвою. Серед останніх найбільш поширеними є сполуки (^{99m}Tc) технецію та сполуки (^{131}I) йоду.

Вітчизняне виробництво РФП, а саме ФДГ, яка широко застосовується у ПЕТ, здійснюється лише у двох ПЕТ-центрах. Такий рівень забезпечення РФП діагностичних відділень ЗОЗ є недостатнім для виконання державної програми боротьби з онкологічними захворюваннями.

Як зазначалось вище, для діагностичних цілей в Україні здійснюється виробництво лише одного РФП – Фтордезоксиглюкоза ^{18}F . Проведено порівняльний аналіз динаміки розширення номенклатури РФП 4 ПЕТ-центрів різних країн (Україна, Азербайджан, Німеччина, Росія), які здійснюють діагностику і лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями протягом 5 років.

Встановлено, що ПЕТ-центр російського наукового центру радіологічних і хірургічних технологій ім. академіка А. М. Гранова для діагностики ЗН виготовляє 12 РФП (рис. 3.12).

Дані за останні 5 років

2015	2016	2017	2018/2019
18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG
18F- фторид Na	18F- фторид Na	18F- фторид Na	18F- фторид Na
18F-фторетил-L-тирозин	18F-фторетил-L-тирозин	18F-фторетил-L-тирозин	18F-фторетил-L-тирозин
82Rb-хлорид	82Rb-хлорид	82Rb-хлорид	82Rb-хлорид
1231-м-йодбензил-гуапідп	1231-м-йодбензил-гуапідп	1231-м-йодбензил-гуапідп	1231-м-йодбензил-гуапідп
1231-йодид натрію ізотонічний	1231-йодид натрію ізотонічний	1231-йодид натрію ізотонічний	1231-йодид натрію Ізотонічний
	11C-холіп	11C-холіп	11C-холіп
	11C-метіонін	11C-метіонін	11C-метіонін
	13N-алемопій	13N-алемопій	13N-алемопій
		68Ga-DOTA-TATE	68Ga-DOTA-TATE
		68Ga-DOTA-NOC	68Ga-DOTA-NOC
			68Ga-PSMA

Рисунок 3.12 – Номенклатура РФП ПЕТ-центру Росії

Центр ядерної медицини м. Баку розпочав виробництво РФП з 2016 року, для діагностики ЗН та виготовляє 9 РФП (рис. 3.13).

2016	2017	2018	2019
18FR-FDG	18FR-FDG	18FR-FDG	18FR-FDG
68GA-PSMA/DOТА	68GA-PSMA/DOТА	68GA-PSMA/DOТА	68GA-PSMA/DOТА
	18F-FDOPA	18F-FDOPA	18F-FDOPA
		18N-NaF	18N-NaF
		18F-PSMA-1007	18F-PSMA-1007
		177Lu-PSMA/DOТА TATE	177Lu-PSMA/DOТА TATE
		225Ac-PSMA-617	225Ac-PSMA-617
			18F-FES
			177Lu-Zol

Рисунок 3.13 – Номенклатура РФП Центру ядерної медицини Азербайджану

Виробництво РФП в EURO-PET м. Фрайбург розпочалось у 1996 році. EURO-PET виготовляє РФП для потреб університетської клініки м. Фрайбург,

а також на експорт в такі країни як Швейцарія і Франція. Номенклатура РФП представлена на (рис. 3.14).

2015	2016	2017	2018	2019
18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG
	18F-Choline	18F-Choline	18F-Choline	18F-Choline
	18F-NaF	18F-NaF	18F-NaF	18F-NaF
	11C-Met	11C-Met	11C-Met	11C-Met
	13N-NH3	13N-NH3	13N-NH3	13N-NH3
			18F-DOPA	18F-DOPA
			68Ga-DOTA-TATE	68Ga-DOTA-TATE
			68Ga-PSMA	68Ga-PSMA
				68F-PSMA

Рисунок 3.14 – Номенклатура РФП EURO-PET Німеччини

В Україні вперше виробництво РФП для діагностики ЗН розпочалось у 2011 році у відділі виробництва радіофармпрепаратів у клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами та виготовляється лише одне найменування РФП (рис. 3.15).

2015	2016	2017	2018	2019
18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG	18F-FDG

Рисунок 3.15 – Номенклатура РФП відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія»

Порівняльний аналіз динаміки розширення номенклатури РФП показує, що в Україні відсутній ріст номенклатури РФП, що в свою чергу сповільнює виконання державної програми з надання своєчасних та якісних медичних послуг онкохворим пацієнтам.

3.2 Визначення ціни дози діагностичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

В умовах сучасного нестабільного розвитку ринкових відносин в економіці України проблема підвищення ефективності вітчизняного виробництва РФП набуває нових особливостей і залишається актуальною. Одним із шляхів її розв'язання є визначення ціни дози ФДГ, яка, з одного боку,

забезпечить ЗОЗ компенсацію витрат на отримання цільового прибутку, а з іншого, відповідатиме ринковим позиціям продукції (серед конкурентів) та задовольнить запити споживачів. Ціна, як елемент комплексу маркетингу забезпечує прибуток ЗОЗ і є одним із гнучких елементів цього комплексу, адже вона є величиною динамічною та потребує постійного аналізу.

У даному дослідженні вибрано методику розрахунку ціни дози ФДГ для обґрунтування вартості надання медичної послуги з ПЕТ-дослідження [16, 38, 50,79].

Співпрацюючи з ПЕТ-центрами України, а саме Всеукраїнським центром радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія» та Центром ядерної медицини Київського онкологічного центру, обґрунтовано актуальність розрахунку ціни дози ФДГ. Їх досвід висвітлив, про доцільність використовувати поєднання витратного методу та методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару, що зумовлено особливостями ПЕТ-досліджень та діагностичних ЛЗ, а також специфічними підходами до роботи ПЕТ-центрів на ринку. При цьому визначено, що оптимальним методом є витратний метод [16, 79].

Вартість медичної послуги з ПЕТ включає ціну дози ФДГ та ціну комплексу послуг з діагностики ЗН та контролю динаміки лікування. Ціна дози ФДГ міститься в розрахунку витрат ЗОЗ на виробництво ФДГ. При цьому розраховано собівартість продукції та очікуваний прибуток за допомогою яких визначається кінцева відпускна ціна ФДГ.

На основі даних літературних джерел та аналізу досвіду світових ЗОЗ, які надають послуги з ПЕТ-дослідження, визначено, що до змінних витрат доцільно відносити прямі витрати на виробництво та реалізацію ФДГ, а саме витрати на сировину, матеріали та електроенергію, заробітну плату основного технологічного персоналу з відрахуваннями [16, 36].

До постійних витрат нами віднесено амортизаційні відрахування технологічного обладнання, вартість валідаційних досліджень та витрати, пов'язані з організацією виробничого процесу (валідаційний статус) [38, 78].

Валідаційний статус включає постійні витрати на проведення валідаційних досліджень виробничих приміщень та обладнання (які здійснюють по аутсорсингу двічі на рік), витрати на заміну фільтрів у системі повітропідготовки. Річну суму амортизації обчислювали за допомогою формули (3.1):

$$Ar = \frac{Va}{N} \quad (3.1)$$

де, Ar – річна сума амортизації;

Va – вартість обладнання;

N – строк корисного використання.

Для основного обладнання, яке використовується для виробництва ФДГ, встановлено строк використання 20 років з нульовою ліквідаційною вартістю.

Розрахунок величини змінних і постійних витрат наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати розрахунку величини собівартості виробництва ФДГ

№ з/п	Статті витрат на виробництво ФДГ	Витрати на одну серію, грн.
1	2	3
<i>Змінні витрати</i>		
1	сировина: трифлат маннози набір реагентів вода, збагачена ізотопом ¹⁸ O	7 294,05
2	матеріали набір змінних частин набір очисних колонок набір підготовчих колонок флакони скляні стерильні 10 мл набір для розливу	1 919,00
3	заробітна плата основного персоналу (інженер-технолог, інженер-радіофізик, інженер-радіохімік, радіофармацевт-провізор, дозиметрист, Уповноважена особа, прибиральник виробничих приміщень) з відрахуваннями	3 005,98
4	контроль якості	10 182,23
5	засоби індивідуального захисту (рукавички, маски, шапочки)	22,20
6	енергоносії	32,02
7	фільтр G4	31,67

Продовження таблиці 3.3

1	2	3
8	фільтр F9	14,58
9	HEPA-фільтр	390,63
<i>Постійні витрати</i>		
8	амортизаційні відрахування основного обладнання	19 667,49
9	валідаційні дослідження виробничих приміщень і обладнання	773,48
Повна собівартість		43 333,33

Ціну ФДГ розраховували, виходячи із собівартості виробництва одиниці продукції та запланованого прибутку. На підставі проведених досліджень визначено, що доцільний рівень рентабельності з урахуванням нижнього порогу ціни необхідно приймати в розмірі 20 % [16, 50]:

$$Ц_{\text{серії ФДГ}} = 43\,333,33 + 8\,666,66 = 51\,999,996 \text{ грн.}$$

Серія ФДГ застосовується для надання медичної послуги з ПЕТ-діагностики 7 пацієнтам, що обумовлено наявністю одного ПЕТ-томографа із заданими характеристиками обладнання, тому:

$$Ц_{\text{дози ФДГ}} = 51\,999,996 / 7 = 7\,428,57 \text{ грн.}$$

Беручи до уваги, що замовниками ФДГ є лікарі-рентгенологи, які надають медичну послугу у діагностиці ЗН за допомогою ПЕТ-досліджень, ціна дози ФДГ входить у вартість медичної послуги ЗОЗ, який спеціалізується на наданні діагностичних послуг. Тому доречним є визначення вартості медичної послуги з ПЕТ-дослідження із застосуванням методу встановлення ціни на основі відчутної цінності ЛЗ, що зумовлено специфікою використання ФДГ [16, 36].

Розрахунки здійснено для певної категорії споживачів, які погодилися оплатити не лише ціну дози ФДГ, а й комплекс медичних послуг, а саме введення ЛЗ в організм пацієнта, сканування частини чи всього тіла (залежно від медичних показань), оцінювання результатів та постановки діагнозу. Доведено, що вартість дози діагностичного ЛЗ ФДГ дорівнює 7428,57 грн.

Основою визначення ціни дози ФДГ у ПЕТ-центрі є обґрунтування вартості медичної послуги, яка складається з вартості виробництва ФДГ та

безпосередньо вартості медичної послуги. Ціна дози ФДГ має свою специфіку, що залежить від наявності кваліфікованого медичного персоналу та матеріально-технічного забезпечення томографами для сканування у ЗОЗ, тобто технічних можливостей обслуговування пацієнтів. З іншого боку ця послуга повинна бути доступною для пацієнтів. Отже, з позиції існуючої організації системи надання онкологічної допомоги, доцільно побудувати один ПЕТ-центр із виробництвом РФП для внутрішнього використання в кожному обласному центрі України та реалізовувати в інші ПЕТ-центри, розташовані на розрахункових відстанях [16, 63].

Для централізованого постачання ФДГ в ПЕТ-центри, які не мають циклотрона і радіохімічної лабораторії (причина зростаючого попиту на ФДГ), необхідно розробити та впровадити у промислове виробництво ФДГ у високих радіоактивних концентраціях для максимального забезпечення ПЕТ-центрів радіофармацевтичним препаратом, враховуючи втрату загальної радіоактивності при транспортуванні РФП [72]. Тому для оптимізації виробництва ФДГ рекомендовано:

- впровадити виробництво ФДГ у кожному обласному центрі України;
- масштабувати виробництво ФДГ шляхом підвищення концентрації загальної радіоактивності;
- забезпечити відповідність ФДГ вимогам ДФУ;
- організувати належне транспортування ФДГ в ПЕТ-центри.

Висновки до розділу 3

1. Проведено маркетинговий аналіз РФП, наявних на фармацевтичному ринку України та встановлено, що за АТХ-класифікацією радіофармацевтичних препаратів представлено 51 торговельне найменування,

які застосовуються з діагностичною метою. Основний асортимент РФП для діагностики ЗН формується за рахунок ЛЗ закордонного виробництва.

2. В Україну РФП імпортуються з однієї країни світу – Польщі, а саме: Натрію йодид Na 131I для ін'єкцій, Полтехнет, Стронцію хлорид 89SRCL2 Полатом.

3. Запропоновано методику розрахунку ціни дози ФДГ, яка базується на поєднанні витратного методу та методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару. За допомогою запропонованої методики визначена вартість дози діагностичного ЛЗ ФДГ, що становить 7 428.57 грн.

4. Визначено, що вартість медичної послуги з ПЕТ-дослідження доцільно здійснювати з використанням методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару.

Результатами досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковано в наукових друкованих роботах [16, 72, 73].

РОЗДІЛ 4

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»

Виробництво ЛЗ – діяльність, пов'язана з серійним випуском лікарських засобів, яка включає всі або хоча б одну зі стадій технологічного процесу, у тому числі закупівлю матеріалів і продукції, фасування, пакування та/або маркування, зберігання, відповідний контроль, видачу дозволу на випуск (реалізацію), а також оптову торгівлю (дистрибуцію) продукцією власного виробництва [39, 51].

Промисловому виробництву РФП передуює робота колективу фахівців і вчених у медичній та фармацевтичній сферах, завдання яких полягає у проведенні комплексу досліджень для забезпечення й гарантування того, що РФП є ефективним і безпечним у застосуванні та відповідає всім критеріям якості [52].

4.1 Оптимізація технології виробництва лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» із застосуванням хронометражного методу

Проведено фізико-хімічні дослідження фтору-18 і допоміжних речовин, які входять до складу досліджуваного ФДГ.

Алгоритм розробки ФДГ схематично наведено на рис. 4.1.

Проведені багатофакторні, взаємопов'язані експериментальні дослідження, які є специфічними для РФП у формі ін'єкцій [67]. Стратегія експерименту включала фази скринінгу, визначення параметрів та оптимізації (в тому числі вивчення сталості технологічного процесу).

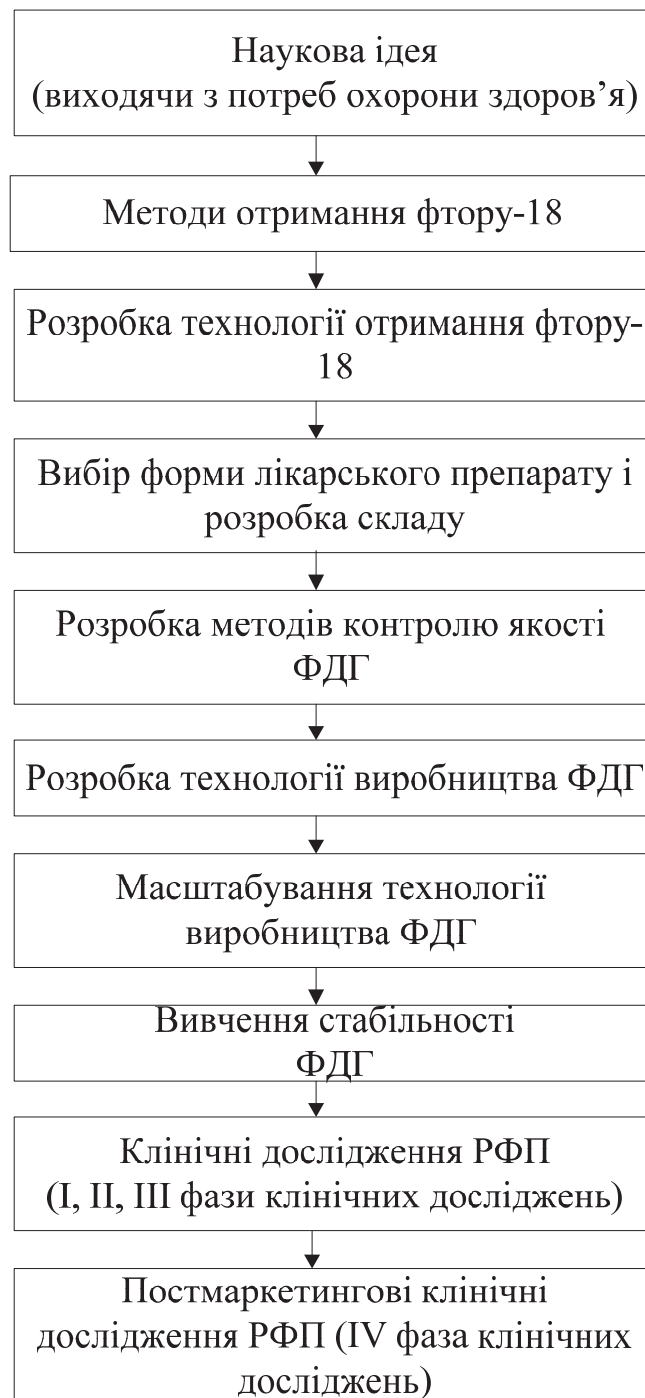


Рисунок 4.1 – Схема розробки ФДГ

При цьому брали до уваги аналітичний супровід експериментів і оцінку МКЯ, необхідних для досліджень, моніторингу процесу виробництва ФДГ.

При масштабуванні технології виробництва ФДГ виділено основні складові:

- загальний методологічний підхід до виробництва ФДГ;
- вимоги до якості ФДГ;

- медико-біологічні вимоги до ФДГ;
- сучасний науковий рівень знань (результати власних досліджень і літературні дані);

ФДГ – стерильний розчин, що містить фтор-18 у вигляді 2-(18F) фтор-2-дезоксид-Д-глюкози.

У відповідності до чинних вимог щодо якості стерильних РФП, вони мають проходити лабораторний контроль згідно ДФУ [11].

Під час вибору об'єму пакувань допоміжних речовин, основну увагу приділяли характеристикам виробничого обладнання, а саме системі Explora FDG₄ – високоефективній системі перетворення нуклеофільного 18F в РФП [18F] ФДГ. Це дозволяє проводити до чотирьох послідовних циклів синтезу при одномоментному завантаженні реактивів, а також дає можливість збільшити об'єм виробництва ФДГ при одночасному зниженні впливу випромінювання на інженерів-радіохіміків, які беруть участь у синтезі ФДГ. Тому, враховуючи характеристику системи Explora FDG₄, при виборі допоміжних речовин, необхідно використовувати набір реагентів, що розрахований на чотири послідовні хімічні синтези ФДГ [133].

При розробці ін'єкційного ФДГ, враховували період напіврозпаду, що становить 109,8 хв. Отже, час опромінення мішені триває близько 2 год [66, 68]. Серед основних властивостей АФІ – це сумарна активність ~ 4,5 Кі фтору-18, який виробляється за ядерною реакцією $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ у мішені циклотрону при опроміненні протонами H^+ з енергією 16,5 МеВ і струмом пучка протонів до 40 мкА [3].

Генерація нейтронно-дефіцитних медичних ізотопів в основному проводиться за допомогою циклотронів, які можуть встановлюватися в безпосередній близькості від місця проведення діагностичних процедур. При цьому генерація медичних ізотопів відбувалась за рахунок реакцій (p, n), (d, α) та інших реакцій супроводжувались зміною заряду ядра [66].

Отриманий радіонуклід стабілізували у хімічній формі фториду 18F. Речовиною для опромінення мішеней слугувала вода збагачена киснем ^{18}O .

Рівень гамма-випромінювання в приміщенні циклотрону (при його роботі на максимальній потужності) не має перевищувати 4 мкЗв/год. У суміжних приміщеннях та на робочому місці інженера-радіофізика рівень випромінювання має бути близьким до фонових значень (0,2 – 0,3 мкЗв/год).

Вибір допоміжних речовин продиктований вимогами до біологічних властивостей, безпеки і функціональних характеристик ЛЗ, а також умовами хімічного синтезу: для проведення стереоспецифічного нуклеофільного синтезу $[^{18}\text{F}]$ ФДГ – найбільш оптимальний методом синтезу є введення фтору-18 в аліфатичні субстрати реакцією нуклеофільного заміщення фторид-іоном трифлатної групи в молекулі 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфоніл- β -D-маннопіранози. Для цього застосовують Трифлат Маннози – аналог маннопіранози з «захищеними» гідроксильними групами. Реакція протікає стереоспецифічно з інверсією Вальдена.

Перехід $[^{18}\text{F}]$ з водної фази в органічну досягається шляхом введення міжфазного каталізатора (МФК) – криптофіксу 2.2.2, протиіоном слугує іон калію в складі карбонату. Наявність залишків води є критичним для даної стадії, комплекс криптофіксу з $[^{18}\text{F}]$ фторид-іоном піддається додатковому осушуванню шляхом послідовного додавання і упарювання невеликих порцій ацетонітрилу, який утворює азеотропну суміш з водою. Отриманий, реакційно здатний $[\text{K}/\text{K}2.2.2]+^{18}\text{F}$ є фторуєчим агентом, який бере участь у реакції заміщення трифлатної групи в молекулі Трифлату Маннози. Реакція дуже чутлива до залишків кислот, тому для приготування розчину Трифлату Маннози в ацетонітрилі необхідно застосувати безкислотний розчинник з низьким вмістом води.

Гідроліз тетра-ацетил- $[^{18}\text{F}]$ ФДГ реакційної маси після упарювання легкого розчинника проводиться при кислотному каталізі. У реакційну масу додаються 1M розчин хлористоводневої кислоти, та нагрівають ємність. При цьому ацетилова група перетворюється в оцтову кислоту і одночасно утворюються вільні гідроксильні групи. Після завершення гідролізу в реакційну ємність колонки для отримання якомога більшої кількості ФДГ.

Очистка і нейтралізація розчину $[^{18}\text{F}]$ ФДГ відбувається на очисних колонках, які наповнені катіоно-обмінною смолою (для видалення комплексу $(\text{K}/\text{K}_2.2.2)^+$), іоновмісна смола використовується для нейтралізації кислоти, нейтральний алюміній – для видалення фторид-іонів $[^{18}\text{F}]$, які не прореагували. Після завершення гідролізу в реакційну ємність додають стерильну воду і реакційну масу передають на очисні колонки для отримання готового продукту «Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій».

Виробництво ФДГ здійснюється з використанням спеціального високотехнологічного обладнання, основними складовими якого є циклотронний комплекс і радіохімічна лабораторія [54].

У циклотронах медичного призначення важкі частинки, головним чином протони або дейтрони прискорюють до енергії від 5 MeV до 100 MeV і більше.

Важкими частинками опромінюють речовину мішені, для виробництва необхідних радіонуклідів.

Пучок частинок фокусують на мішеній речовині за допомогою «лінз» спеціально - керованих електромагнітних пристроїв. Конструкція мішеней, крім їх форми розмірів і матеріалів, що дозволяє без великих втрат підводити пучок елементарних частинок до мішені речовини, забезпечує герметичність, надійне охолодження, можливість контролю за процесом. При опроміненні інженер-радіофізик контролює струм на мішені, тиск, температуру і т.д.

Величина струму має точно відповідати можливостям мішеневого пристрою. Зниження струму на мішені нижче розрахункового призводить до значного зменшення виходу продукту, а перевищення – до перегріву з подальшою розгерметизацією і пошкодженням пристрою. Тривалість опромінення мішеневої речовини зазвичай відповідає періоду напіврозпаду одержуваного радіонукліда. Наприклад, час опромінення важкої води для напрацювання 70 % можливого для даної мішені виходу ^{18}F становить близько 2 год. Це відповідає періоду фізичного напіврозпаду ^{18}F . Опромінення води ще протягом 1 години додає лише 10 % радіоактивності, що пов'язано з одночасним розпадом радіонукліда.

До позитрон-випромінюючих УКЖР циклотронного виробництва, так званим біоелементам, відносяться нукліди кисню (^{15}O), азоту (^{13}N) і вуглецю (^{11}C). Зазначені радіонукліди можуть бути вбудовані в різні речовини шляхом заміщення нерадіоактивного атома на радіоактивний. При цьому метаболічні властивості речовин не змінюються. Такий набір радіонуклідів забезпечує потенційну можливість для мічення практично будь-яких біологічно активних молекул. Частіше біоелементів використовуються радіонукліди циклотронного виробництва, такі як, нуклід фтору [^{18}F], йоду [^{124}I], а також УКЖР генераторного виробництва - нуклід рубідію [^{82}Rb], галію [^{68}Ga] та інші [2, 30, 67].

ФДГ в хімічній формулі 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза - це радіотрейсер, який застосовується в ПЕТ і виробляється в автоматизованому модулі радіохімічного синтезу в ході циклотронного фторування [56]. ФДГ активно транспортується в клітини людського організму білками-транспортерами, де піддається фосфорилуванню з утворенням фтордезоксиглюкози-6-фосфату, ^{18}F , продукту, який в подальші реакції не вступає і в такому вигляді утримується в клітинах злоякісних пухлин. У незмінених клітинах тканин і органів спостерігається дефосфорилування з утворенням ФДГ, яка виводиться з нормальних клітин і може перерозподілятися. Тому ФДГ застосовується для візуалізації будь-якого органу або тканини, які споживають глюкозу в якості основного джерела енергії.

У радіохімічній лабораторії здійснюється виробництво РФП. Короткі періоди напіврозпаду УКЖР вимагають синтезу високих рівнів радіоактивності, тому радіохімічна лабораторія обладнана ланцюжком спеціальних захисних («гарячих боксів») [56, 122].

«Гарячі бокси» можуть мати різну конструкцію і ступінь захисту в залежності від заданої величини радіоактивності РФП [54]. У боксах розрізняють автоматизовані модулі, що дозволяють максимально швидко синтезувати РФП. У той же час бокси можуть бути оснащені роботизованою системою синтезу РФП. Роботизовані робочі місця дешевші в експлуатації, надають більше

можливостей для синтезу різних РФП. Однак тривалість синтезу при використанні роботизованих систем в 1,5-2 рази більша, ймовірність помилки також вища, ніж при використанні модулів. Тому при виборі обладнання радіохімічної лабораторії важливим є оцінка ризиків та вибір модулів.

У разі непередбаченої ситуації, викликаній поломкою модуля або помилкою персоналу, необхідно дочекатися зниження радіоактивності в модулі до допустимих рівнів і усунути несправність. Тому оптимальним рішенням, що забезпечує безперебійну роботу лабораторії є дублювання обладнання, особливо модуль для синтезу РФП на основі ^{18}F [133].

Фтордезоксиглюкоза ^{18}F – це короткоживучий ізотоп. Тому при виборі технології виробництва дисертантом виконано завдання: розробити метод синтезу з мінімальним числом стадій і експрес процедурою очищення РФП (синтез з моменту отримання радіонукліда до перетворення радіотрейсера в ін'єкційну форму. Він не повинен перевищувати три періоди напіврозпаду ізотопу) [117]. Скорочення часу дозволило б збільшити як радіохімічний вихід продукту, так і його питому активність, що є важливим параметром при проведенні рецепторних ПЕТ-досліджень.

Наступне важливе завдання – правильно розрахувати загальну радіоактивність, відповідно до поданих заявок лікаря-рентгенолога, що необхідна для надання медичної послуги з ПЕТ-діагностики і розрахована на певну кількість пацієнтів. При цьому нами враховано період напіврозпаду ФДГ, який становить 109,8 хв. [3, 78].

У відповідності до виробничої рецептури ТР/ВР-РФП-04-16 (Додаток П) ФДГ виготовляють у вигляді розчину для внутрішньовенного введення з активністю від 0,3 ГБк до 50 ГБк у флаконах скляних необхідної ємності [24].

Для виготовлення ФДГ використано наступну сировину та матеріали (табл. 4.1 та 4.2).

Таблиця 4.1 – 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 М	ДФУ	-	-	10
8	Розчин натрію хлориду ізотонічний	ДФУ	За необхідності**		
9	Спирт етиловий	ДФУ	0,05 %		
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).

Таблиця 4.2 – Матеріали для пакування та маркування на серію ФДГ

Найменування	Кількість (шт.)	Примітка
Флакони	3-11	-
Пробки	3-11	-
Ковпачки	3-11	-
Свинцеві контейнери	2-10	Тара, яка підлягає поверненню виробнику
Етикетки на групову тару	1-11	-
Транспортний контейнер	1-10	За необхідністю

Технологічний процес виробництва ФДГ здійснювали по стадіям – виробництво активного фармацевтичного інгредієнта фтору-18 на циклотроні.

Отримання ізотопу в формі [18F] фторид-іона з ядерної реакції ^{18}O (p, n) ^{18}F при опроміненні протонами водної мішені циклотрона Siemens RD Eclipse здійснює нуклеофільне радіофторування основним методом включення мітки ^{18}F до складу біомолекул і є *першою стадією технологічного процесу виробництва ФДГ* [39, 74, 133].

Технічні характеристики циклотрона Siemens RD Eclipse дозволяють на двох пучках одночасно за 2 год виробити 180 ГБк, розраховуючи загальну радіоактивність ФДГ для 7 пацієнтів. З огляду на період напіврозпаду ($T_{1/2} = 109,8$ хв), необхідно виготовити від 21,7 до 22,5 ГБк, тому час бомбардування фтору-18 становить 30 хв, використовуючи один пучок циклотрона [74]. У якості мішені використовується вода, збагачена ізотопом кисню ^{18}O . ^{18}F стабілізували у формі фторид-іона, сольватованих молекулами води (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Дані отримання фторид-іона

Хімічна форма опромінюваного матеріалу	Енергія бомбардуючих частинок, MeV	Хімічна форма стабілізації фтору-18	Питома активність (ГБк/мкмоль) [11]	Вихід радіонукліда (ГБк/μA) [11]
H_2^{18}O (95-97 % збагачення)	10-20	$^{18}\text{F}^-(\text{aq})$	>100	2,22

Отримання фтору-18 в формі фторид-іона з великою активністю в циклотроні Siemens RD Eclipse дозволяє виробляти ФДГ в мультидозових кількостях. Ядерно-фізична характеристика ФДГ наведена у табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Ядерно-фізична характеристика ФДГ

Радіонуклід	Період напіврозпаду $T_{1/2}=109,8$ хв	Тип розпаду	Максимальна енергія MeV	Найбільш ймовірна енергія, MeV	Максимальний пробіг в тканини, мм	Максимальна молярна активність, Кі/моль
^{18}F	109,8	β^+ (97 %) Е-захоплення (3 %)	0,635	0,202	2,39	$1,71 \cdot 10^9$

Наступні стадії технологічного процесу включають: підготовчі роботи (ПР), хімічний синтез (ХС) технологічний процес (ТП) і стадія пакування, маркування та відвантаження (ПМВ) (Додаток Д).

ДР1 - стадія санітарної підготовки приміщень, обладнання та персоналу.

ПР2 – стадія підготовки сировини та матеріалів. На цій стадії інженер-радіохімік виконує візуальний контроль сировини та матеріалів (маркування, герметичність упаковок, цілісність фільтра, флаконів).

ХС – стадія хімічного синтезу та отримання напівпродукту ФДГ, на цій стадії інженер-радіохімік контролює параметри синтезу (час, температура, тиск).

Ця технологічна стадія виробництва ФДГ – *це хімічний синтез*, який здійснюється за допомогою Explora FDG₄ - вискоефективною системою перетворення нуклеофільного заміщення ¹⁸F в ФДГ.

Це багатоетапний процес, який складається з 2 хімічних реакцій: нуклеофільного фторування і гідролізу при кислотному каталізі.

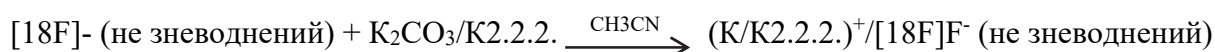
При першій реакції мітку ¹⁸F вводять в органічний прекурсор 1, 3, 4, 6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметаносульфоніл-альфа-D-маннопіраноза (Трифлат Маннози).

Основою реакції є нуклеофільне заміщення трифлатної групи іоном фтору-¹⁸. В результаті другої реакції – кислотного гідролізу реакційної маси – формуються вільні гідроксильні групи на стереоцентрах 1, 3, 4, 6 для заміщення ¹⁸F.

Хімічний синтез також включає азеотропну відгонку води і ряд етапів по очищенню кінцевого продукту. Хімічний синтез відбувається в модулі синтезу Explora FDG₄ класу чистоти С.

Схема хімічних реакцій при виробництві ФДГ:

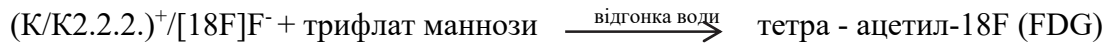
Етап 1:



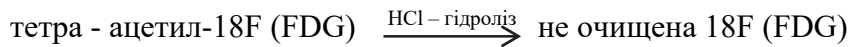
Етап 2:



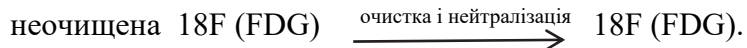
Етап 3:



Етап 4:



Етап 5:



Синтез ФДГ здійснюється шляхом нуклеофільного заміщення наведено на рис. 4.2.

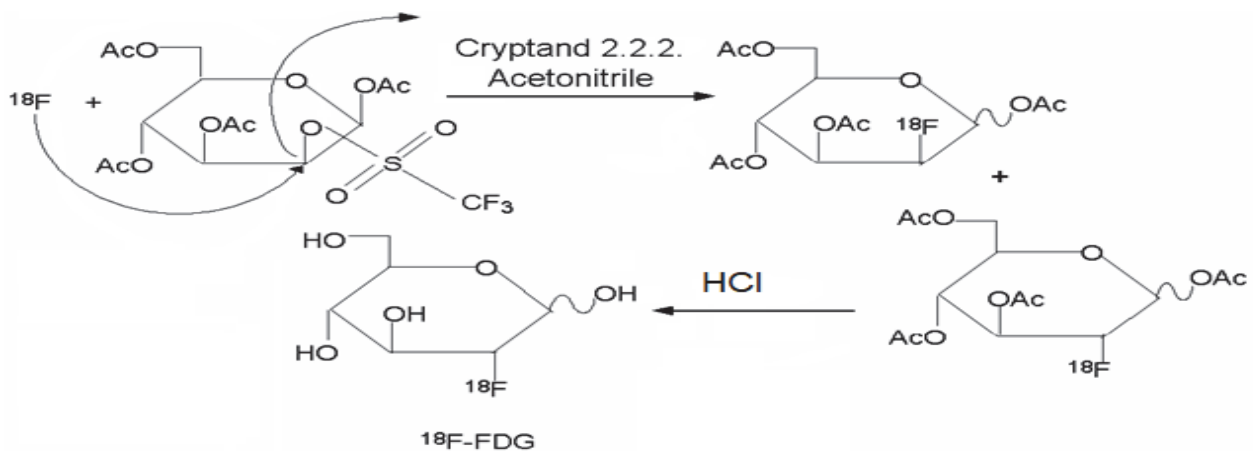


Рисунок 4.2 Синтез ФДГ шляхом нуклеофільного заміщення

Хімічний синтез здійснюється за 45 хв.

Відповідно до опису технологічного процесу виробництва ФДГ складена технологічна схема [133]:

ПР 1 Підготовка до синтезу

ПР 1.1 Кондиціонування колонки з аніонообмінною смолою QMA

ПР 1.2 Кондиціонування очисної колонки з катіонообмінною смолою SCX та оксидом алюмінію Alumina N

ПР 1.3 Приготування реагентів

ПР 1.4 Промивка ліній подачі реагентів автоматизованої системи

ТП 2 Отримання ^{18}F – фториду в мішені циклотрону

ТП 3 Отримання фторуєчого агента – комплексу $^{18}\text{F}^-/\text{K}^+/\text{K}2.2.2$

ТП 3.1 Адсорбція ^{18}F – фториду на аніонообмінній смолі QMA

ТП 3.2 Десорбція ^{18}F – фториду з колонки елюентом

ТП 4 Реакція нуклеофільного фторування

ТП 4.1 Видалення розчинників

ТП 4.2 Охолодження реактора. Додавання Трифлату Маннози (ТАТМ) в ацетонітрилі

ТП 4.3 Нагрівання реакційної маси, реакція

ТП 4.4 Видалення розчинників

ТП 5 Гідроліз

ТП 5.1 Охолодження суміші. Додавання розчину лугу. Видалення розчинників

ТП 5.2 Реакція гідролізу. Охолодження реактору. Додавання Трифлату Маннози в ацетонітрилі

ТП 5.3 Нейтралізація кислотою. Нагрівання реакційної маси, реакція

ТП 5.4 Видалення розчинників

ТП 6 Очистка та стерилізація продукту

ТП 6.1 Додавання стерильної води для ін'єкцій

ТП 6.2 Очистка продукту

ТП 6.3 Стерилізація продукту

ПМВ 7 Вимірювання активності, пакування та маркування

ТП1 – Стадія розведення напівпродукту, стерилізація ФДГ через фільтр Millipore 0,22 мкм з наступним розливом у стерильні флакони [56].

ПМВ1 – стадія пакування ФДГ у свинцеві контейнери, маркування і відвантаження готової продукції. На цій стадії інженер-радіохімік виконує візуальний контроль комплектності пакування і правильність друку етикеток. Кожний наповнений та закупорений флакон (АВХ, НС-3) готової продукції автоматично передається з зони розливу диспенсера DSP-304 у спеціальну шахту з попередньо розміщеним у ній свинцевим контейнером. На свинцевий контейнер прикріплюється етикетка із зазначенням: назва підприємства-виробника, назва препарату, номер серії, стерильно, внутрішньовенно, термін придатності, умови зберігання, знак «радіаційна небезпека»[54].

Беручи до уваги короткий термін придатності ФДГ, сертифікація серії ФДГ здійснюється без показника якості «стерильність» [39, 41]. Контроль якості триває 80 хв.

У досліджуваному ПЕТ-центрі встановлено один ПЕТ-сканер, 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 становить 370-400 МБк [62, 74].

Враховуючи дані по затратах часу проведення технологічного процесу виробництва ФДГ і контролю якості, розраховано необхідну загальну радіоактивність для проведення ПЕТ-дослідження 7 пацієнтів, ін'єкцію пацієнтам вводять з часовим інтервалом 35 хв ФДГ, тому її необхідно передати в приміщення маніпуляційної о 9:00. У середньому на обстеження всього тіла пацієнта необхідно 400 МБк, отже:

$$400 \text{ МБк/пацієнта} \times 7 \text{ (кількість пацієнтів на 1 зміну)} = 2800 \text{ МБк} = 2,8 \text{ ГБк}$$

З огляду на те, що період напіврозпаду ФДГ становить $T_{1/2} = 109,8 \text{ хв}$, необхідно розрахувати запас радіоактивності ФДГ. Розрахунок необхідної загальної активності наведено на рис. 4.3.

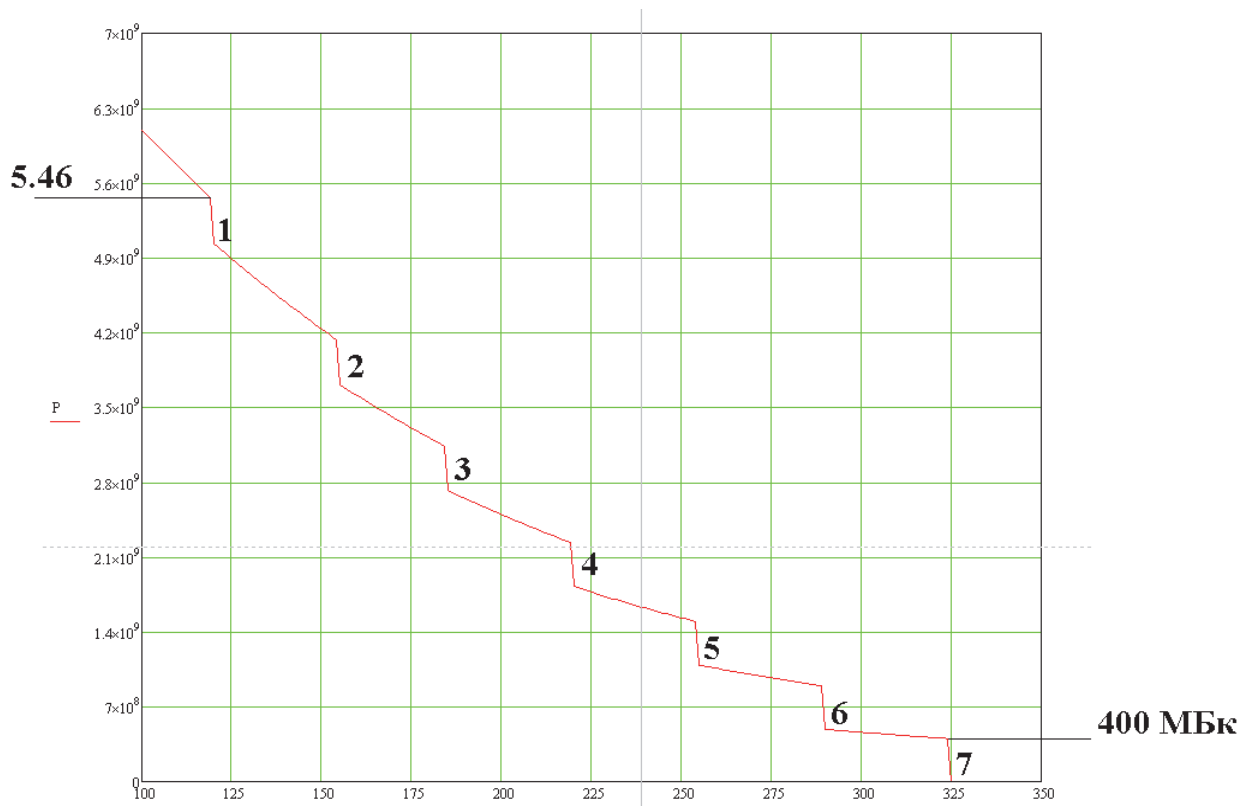


Рисунок 4.3 – Розрахунок необхідної загальної радіоактивності на 7 пацієнтів

Примітка: на осі у – зазначена загальна радіоактивність ФДГ, на осі х – період напіврозпаду ФДГ у часі

Хронометричний розрахунок по стадіям технологічного процесу виробництва ФДГ наведено в (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Хронометричний розрахунок по стадіям технологічного процесу виробництва ФДГ

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

Таким чином, автором виконано хронометричний розрахунок тривалості стадій технологічних процесів та визначена загальна радіоактивність ФДГ для надання медичної послуги з ПЕТ-КТ для 7 пацієнтів.

Наступним етапом досліджень стало скорочення витрат часу здійснення контролю якості ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів, у розрахунку на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф [74].

4.2 Процес оптимізації контролю якості радіофармацевтичних препаратів

Для скорочення витрат часу на проведення контролю якості ФДГ та зниження радіоактивного опромінення інженерів-радіохіміків фізико-хімічної лабораторії, запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Moleculer 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 [25-26, 60].

Радіонуклідний калібратор для ядерної медицини дозволяє виміряти активність гамма-випромінюючих радіонуклідів у радіоактивних розчинах, зокрема в РФП. Цей прилад містить блок контролю та індикації, розміщений у свинцевому екрані, детектуючий пристрій і стакан для кріплення проби. При цьому детектуючий пристрій пов'язаний з блоком контролю та індикації детектуючий пристрій якого виконано у вигляді блока сцинтилятор – PIN-фотодіод на основі кристала CSJ (TI) і розташований з пробєю.

На запропонованому обладнанні проведені дослідження в умовах реальних вимірювань величин радіоактивності і радіонуклідної чистоти елюату пертехнетата $99m$ (^{99}Tc), отриманого з централізованого екстракційного генератора на дослідному ядерному реакторі інституту ядерних досліджень НАН України [25-26].

За допомогою запропонованого приладу, одночасно виконано дві задачі: шляхом використання гамма-спектрометра здійснено контроль радіонуклідної чистоти та визначено загальну радіоактивність РФП.

Калібрування спектрометра

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

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) є максимально наближеною до величини енергії ФДГ (енергія гамма-квантів 551 кеВ). Час експозиції – 30 хв [26]. Отриманий спектр наведено на (рис. 4.4).

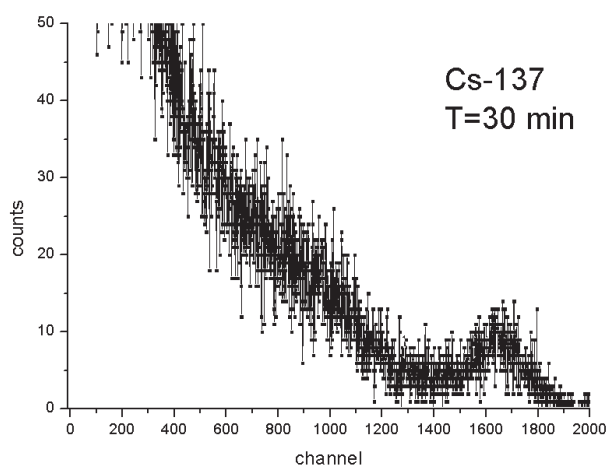


Рисунок 4.4 – Спектр, отриманий за допомогою стандартного джерела іонізуючого випромінювання ^{137}Cs

Вимірювання гамма-спектрів радіофармпрепарату на основі ^{18}F та визначення активності препарату

Дослідження проведено на трьох серіях ФДГ різних активностей: 20181228/184, 20181228/185 і 20181229/186. Період напіврозпаду – 109,771 хв, ймовірність розпаду по ЕС каналу – 96 %. Для визначення радіоактивності РФП використовували дані геометрій вимірювання, ефективність реєстрації та площу фотопіку (511 кеВ). Загальну радіоактивність розраховували за формулою 4.1.

$$A = \frac{S_0}{\varepsilon \cdot \Omega \cdot w \cdot k \cdot c \cdot t} \quad (4.1),$$

де: A – активність (Бк)

S_0 – площа під піком

ε – ефективність реєстрації гамма-квантів з енергією 511 кеВ

Ω – тілесний кут (визначається геометрією вимірювання)

w – квантовий вихід (враховує, що на 1 акт розпаду з'являється 2 гамма-кванти)

k – коефіцієнт, що враховує імовірність розпаду по необхідному каналу (ЕС – 0.96)

c – коефіцієнт, який враховує послаблення за рахунок захисту

t – час вимірювання (для всіх серій – 300 сек.)

Гамма-спектри та результати визначення активності показано на рис. 4.5.

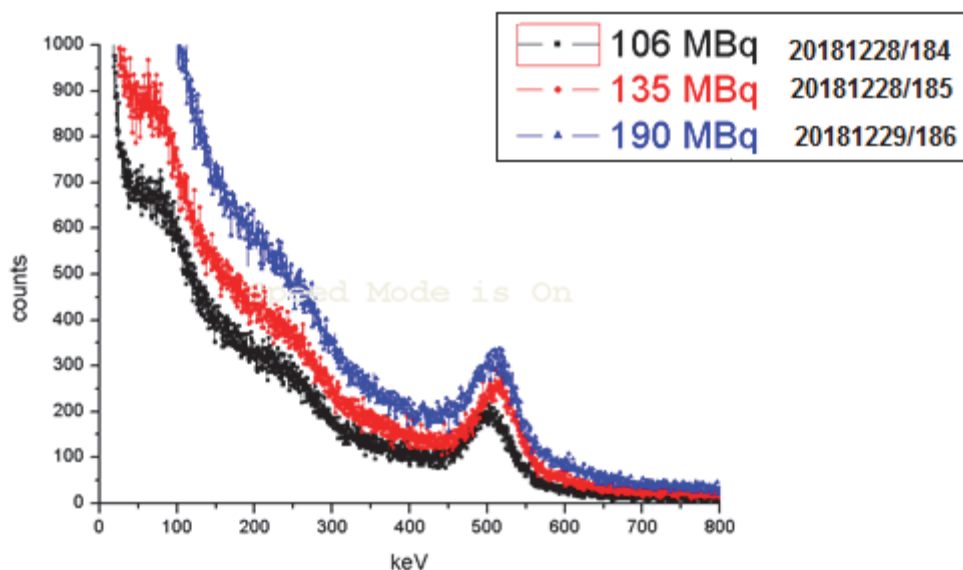


Рисунок 4.5 – Гама-спектри трьох серій ФДГ

Отже, за допомогою радіонуклідного калібратора для ядерної медицини проведено контроль якості ФДГ за показниками: «радіонуклідна чистота» і «загальна радіоактивність». Отримано результати контролю якості ФДГ: спектр гамма-випромінювання відповідав енергії 511 кеВ всіх досліджуваних серій. Загальна радіоактивність зразка серії: 20181228/184 становила 106 МБк, зразок серії: 20181228/185 – 135 МБк і серії: 20181229/186 – 190 МБк [25-26].

4.3 Ризик-орієнтований підхід у виробництві «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

Сучасний підхід до управління ризиками в фармацевтичній галузі описаний у декількох документах МОЗ України, основним з яких є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)» [23], яка і визначає принципи управління ризиками для якості при застосуванні в різних аспектах фармацевтичної діяльності. Першочерговим завданням для організації асептичного виробництва ФДГ є впровадження ризик-

менеджменту, як невід’ємної частини фармацевтичної системи якості (ФСЯ), для забезпечення якості на всіх етапах виробництва [15, 18, 20, 23, 43, 70, 73].

Асептичне виробництво РФП для парентерального застосування пацієнтам із ЗН передбачає можливість ненавмисного забруднення під час технологічного процесу. Проте відсутність фінішної стерилізації після асептичної обробки продукту означає неможливість визначення рівня забезпечення стерильності (SAL) [15].

Основними джерелами мікробіологічного забруднення РФП є персонал, який працює в чистих приміщеннях, повітря, що подається у виробничі приміщення/зони, поверхні, які контактують з продуктом, сировина. Більш детальний огляд місць скупчення мікроорганізмів наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Основні джерела мікробіологічного забруднення РФП

Місця скупчення мікроорганізмів	Джерело мікроорганізмів
Рукавички персоналу	Мікрофлора людини
Технологічний одяг персоналу	Мікрофлора людини
Поверхні чистого приміщення (стіни, стеля)	Повітря чистого приміщення, мікрофлора персоналу
Повітря чистого приміщення	Порушення цілісності та/або неправильний монтаж HEPA-фільтру
Обладнання	Поверхні, з якими контактує продукт, порушення герметичності боксів: А, В
Пакувальні та укупорювальні елементи	Порушення стерильності витратних матеріалів під час зберігання або в ході технологічного процесу
Сировина, яка використовується для виробництва РФП	Порушення цілісності упаковки та умов зберігання.

Етапи та стадії технологічних процесів, які забезпечують відсутність або знищення мікроорганізмів та ендотоксинів, визначені точками критичного контролю (ККТ).

Особливо важливу роль у системі управління якістю при виробництві ФДГ посідають наступні процеси ризик-менеджменту:

- розробка ефективних письмових методик, для спільного розуміння порядку виконання стадій технологічного процесу виробництва ФДГ;

кількісна оцінка потенційних ризиків, які пов'язані з виробничим процесом для забезпеченням якості і стерильності лікарського засобу до прийняттого рівня та контролю якості РФП у всіх критичних точках технологічного процесу (Додаток Ж) [15, 18];

- своєчасне виявлення відхилень у ході технологічного процесу та адекватне реагування на них;
- надання виробничому персоналу достатньої інформації для виконання своїх функціональних обов'язків;
- досягнення узгодженості дій між різними виконавцями у ході технологічного процесу та у випадку аварійних ситуацій [31].

Система управління ризиками для якості на фармацевтичному виробництві у своєму розпорядженні має широкий, добре опрацьований інструментарій. Зокрема, для належного виробництва стерильного ФДГ в асептичних умовах застосовуються основні та допоміжні методи управління ризиками для якості. Одним з основних інструментів управління ризиками є НАССР [23, 43, 73].

НАССР - Hazard analysis and critical control points (аналіз ризиків і критичні контрольні точки) – це концепція, що передбачає систематичну ідентифікацію, оцінку і управління небезпечними факторами, що впливають на безпеку застосування ЛЗ. У відповідності до цього методу оцінки ризиків, критичними вважаються контрольні точки, після яких у технологічному процесі не проводиться контроль ризиків або їх мінімізація, а дефекти, що виникли призводять до втрати стерильності готового продукту [27].

Метод дає змогу забезпечити контроль на всіх етапах виробництва ФДГ, у будь-якій точці виробничого процесу, від отримання сировини до випуску готової продукції, транспортування, зберігання, дистрибуції та утилізації РФП, де існує ймовірність виникнення небезпечної ситуації [23]. Цей метод допомагає заздалегідь прогнозувати можливі ризики, які мають вплив на безпеку персоналу, який бере участь у технологічному процесі, і пацієнтів, яким надають медичну послугу з ПЕТ-діагностики. Для контролю ризиків визначаються критичні контрольні точки і заходи для зниження ризику (наприклад, рутинний

контроль виробничого процесу, верифікація, міжопераційний контроль якості і т. д) [43].

За допомогою методу управління ризиками з якості НАССР проаналізовано негативний вплив фізичних, хімічних і біологічних небезпечних факторів на якість ФДГ та визначені критичні контрольні точки для розробки коригувальних і запобіжних дій (CAPA – Corrective Action and Preventive Action), виконання рутинного контролю під час технологічного процесу та/або планування об'єму валідаційних досліджень [27, 31, 39].

Для визначення точок контролю в ході технологічного процесу виробництва ФДГ та планування об'єму валідаційних досліджень методом НАССР ідентифіковані ККТ в Додатках Е-Ж.

За допомогою блок-схеми технологічного процесу експертами, що входили до групи аналізу ризиків (ГАР), проаналізовано технологічний процес виробництва ФДГ від стадії отримання сировини і витратних матеріалів до передачі діагностичного матеріалу замовнику із зазначенням контрольних критичних точок.

Первинну оцінку фізичних, хімічних і біологічних небезпечних факторів ГАР проводили на основі розуміння технологічного процесу виробництва ФДГ, оцінки ризиків для якості. До уваги брались особливості ЛЗ, такі як: виробництво ЛЗ в асептичних умовах, використання препарату до отримання результатів лабораторного аналізу за показником «стерильність», радіаційний вплив на виробничий персонал та інші.

Наступним важливим етапом цього дослідження була розробка карти аналізу небезпечних чинників, яка містить наступну інформацію: визначення можливих небезпечних факторів при виробництві ФДГ (біологічних, фізичних, хімічних), в результаті дії яких існує потенційна загроза негативного впливу на ЛЗ. На цьому етапі дослідження ідентифіковано небезпечні фактори, які потенційно можуть виникнути на будь-якому етапі технологічного процесу виробництва ФДГ, кількісно оцінено рівень ризиків та запропоновано заходи

управління ризиками для мінімізації ймовірності погіршення якості ЛЗ. Результати досліджень наведені в Додатку Е.

При розробці плану–НАССР групою аналізу ризиків (ГАР) проаналізовано технологію виробництва ФДГ та складено блок-схему, а також здійснено опис основних показників ФДГ, таких як: склад ФДГ, основні характеристики, показники безпеки, маркування, термін і умови зберігання, спосіб застосування, умови транспортування, спосіб реалізації, протипоказання до застосування, взаємодія з іншими ЛЗ та гарантії виробника, виконано розподіл відповідальності між усіма учасниками технологічного процесу (Додаток Ж)[23, 27].

За допомогою методу НАССР були виявлені і взяті під постійний контроль всі ідентифіковані критичні контрольні точки (ККТ) у виробництві ФДГ, тобто ті етапи виробництва, на яких відхилення від технологічних і санітарних норм можуть призвести до погіршення якості ЛЗ, що в свою чергу становить небезпеку для пацієнтів, які отримують медичну послугу з ПЕТ-діагностики.

Крім цього, за допомогою методу НАССР були досягнуті такі показники як: підвищення сталості технологічного процесу виробництва ФДГ, забезпечення якості діагностичного ЛЗ, підвищення безпеки застосування ФДГ за рахунок упорядкування робіт з управління ризиками при виробництві, транспортуванні, зберіганні і реалізації; сприяння в проведенні інспекції регуляторного органу та зовнішнього аудиту за дотриманням обов'язкових вимог в процесі виробництва внаслідок визначення обґрунтованого реєстру критичних контрольних точок у технологічному процесі і способу їх моніторингу [23, 27]. Проаналізувавши причину виникнення небезпечних факторів та встановивши гранично допустимі рівні небезпечних факторів здійснено ранжування ризиків. Для усунення чи зниження ризиків розроблено заходи управління.

В ході проведення аналізу ризиків для якості ФДГ обґрунтовано 18 критичних контрольних точок на різних етапах технологічного процесу, які вимагають візуального або лабораторного контролю.

У результаті отриманих даних, а саме для ризиків високого рівня, розроблено план-НАССР, який відображає критичні контрольні точки при виробництві ФДГ і вимагає розроблення коригувальних і запобіжних дій (Додаток Ж).

Для критичних етапів виробництва розроблено особливий комплекс заходів, що включає посилений рутинний моніторинг при виробництві ФДГ на визначених етапах, корекцію і коригувальні дії, у випадку реалізації потенційних ризиків, чітко встановлені особи, відповідальні за виконання коригувальних дій, моніторингу та верифікації, а також визначено необхідні підтверджуючі записи для реєстрації даних.

Наступним етапом дослідження стало проведення аналізу можливих відмов в обладнанні для виробництва РФП, зокрема медичного циклотрона. Кожна причина відмов медичного циклотрона ретельно вивчалась і документувалась для збору статистичних даних і розробки коригувальних і запобіжних дій (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Статистичні дані відмов медичного циклотрона з 2014 – 2018 рр.

Рік	Причини відмов циклотрона	Фактори, які викликали відмову	Кількість днів простоїв обладнання
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
2014	Несправність системи охолодження	Розгерметизація гелієвої системи, що призвела до відсутності гелієвого тиску; 2. Відсутність водяного потоку, внаслідок механічного перекриття каналів подачі води О-18;	73
	Низький вакуум RF-системи	1. Вихід з ладу головного високочастотного кабелю; 2. Несправність іонного джерела, внаслідок протікання в системі подачі водню; 3. Збій параметрів генератора.	58

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
2015	Несправність мішенного модуля	1. Вихід з ладу системи завантаження та передачі напівпродукту, внаслідок відмови клапанів: завантаження-передача; 2. Вихід з ладу помпи завантаження води О-18; 3. Порушення прохідності каналів подачі води О-18.	58
	Відсутність протонного струму на мішені	1. Несправність іонного джерела, внаслідок протікання в системі подачі водню; 2. Несправність системи екстракції пучка в результаті зриву екстракторів.	
2016	Несправність мішенного модуля	1. Несправність каруселі мішеней; 2. Розгерметизація об'єму мішені.	49
	Низький вакуум	1. Протікання в іонному джерелі; 2. Несправність вакууметра через вихід з ладу блоку управління.	
2017	Несправність системи охолодження	1. Низький рівень HPLC води; 2. Відсутність гелієвого тиску внаслідок поломки гелієвих pomp.	51
	Несправність мішенного модуля	1. Розгерметизація об'єму мішені.	
2018	Несправність мішенного модуля	1. Несправність системи екстракції пучка внаслідок зриву екстракторів.	24

У результаті аналізу побудована система ідентифікації відмов при циклотронному виробництві методом ФТА (дерево відмов) і HAZOP (аналіз небезпечних чинників виробництва) (Додатки Л, К) [23].

У відповідності до Настанови з управління ризиками для якості методи ФТА і HAZOP можуть бути застосовані для ідентифікації, аналізу та оцінювання характеру потенційних відмов обладнання, а також тяжкості наслідків на результат процесу або характеристики продукції [7-8].

Діяльність з управління ризиками для якості у вигляді систематичного процесу має обов'язкові складові: загальне оцінювання ризиків, їх контроль, інформування та огляд ризиків для якості РФП протягом його життєвого циклу. Цей процес здійснюється за допомогою таких методів як метод ФТА (Додаток Л),

HAZOP (Додаток К), а також за допомогою письмових методик, таких як, стандартні операційні процедури (СОП).

За допомогою методу HAZOP ідентифіковано відхилення у роботі медичного циклотрону, які потенційно можуть виникнути під час технологічного процесу виробництва ФДГ та перераховані можливі причини і наслідки відхилень. Результатом аналізу ризиків є розробка рекомендацій для запобігання відмов обладнання або виробництва фтору-18 низької загальної радіоактивності.

Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» передбачено, що діяльність з управління ризиками має здійснюватися мультидисциплінарними групами фахівців із залученням експертів відповідних галузей (наприклад, інженерів-радіофізиків, інженерів-радіохіміків, радіофармацевтів, фахівців з контролю радіаційної безпеки, лікарів-рентгенологів, представників регуляторної діяльності, відділ якості, статистика, юридична служба, ризик-менеджери). На кожній стадії процесу управління ризиками доцільним є комплексний підхід із застосуванням сучасних методик, більшість з яких базується на думці та оцінці експертів.

На стадії ідентифікації відмов ретельно вивчали всю доступну інформацію (проектна документація, блок-схеми, креслення, документація по процесах, емпіричні дані, статистика відмов обладнання, детальний опис причин і наслідків відмов, відомості з досвіду роботи аналогічних об'єктів). Аналізування та оцінювання критичності ризиків включало процес визначення якісного і кількісного зв'язку між ймовірністю випадку та тяжкістю шкоди для якості ФДГ.

Наступним етапом проведення аналізу ризиків є використання методу «мозкового штурму», який застосовується експертами у випадках відсутності необхідної інформації або у разі коли використання статистичних або розрахунково-аналітичних методів не є можливим. У таких ситуаціях використовували методи, які базувалися на підставі досвіду, причинно-наслідкових, дедуктивних методів експертних оцінок.

Реалізація методів експертних оцінок при аналізі та оцінці ризиків здійснювали шляхом узагальнення інформації експертів, безпосереднього задіяних в процесі виробництва РФП. Група з управління ризиками аналізувала ризики і оцінювала тяжкість наслідків відмов циклотронних установок. Медичний циклотрон призначений для виробництва радіоактивних нуклідів, найбільш поширеним з яких для ПЕТ є фтор-18. Даний радіонуклід входить до складу ФДГ [23, 73].

Для ідентифікації ризиків застосовувався метод FTA. В групу аналізу ризиків були залучені фахівці Всеукраїнського центру радіохірургії, а саме: інженер-радіофізик, медичний фізик, сервісний інженер з обслуговування медичних циклотронів, провідний радіофармацевт відділу виробництва РФП, завідувач відділу виробництва РФП. За допомогою цього методу були визначені види відмов циклотрона, встановлені зв'язки між видами відмов, такими як: аварії, події, наслідки небажаних подій [43, 71]. На основі використовуваного методу були побудовані логічні моделі причинно-наслідкових зв'язків відмов циклотрона і окремих його елементів, які наведені у Додатку Л.

Групою експертів були розглянуті 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 [71].

В Додатку Л схематично зображено дерево відмов, яке складається з послідовностей і комбінацій порушень, несправностей підсистем і вузлів устаткування. Дерево відмов – має графічне представлення умов та інших чинників, які викликають небажану подію – так звану вершину подій.

Ідентифікація причин відмов циклотрону представлена у формі, яка в подальшому була проаналізована і оцінена якісним методом HAZOP (Додаток К).

Аналіз дерева відмов проводився дедуктивним (низхідним) методом аналізу, який націлений на точне визначення комбінацій причин, що призводять до вершини подій [75].

Для якісної оцінки ризиків групою експертів проведено аналіз і оцінювання ідентифікованих ризиків за допомогою методу HAZOP.

За допомогою цього методу був детально розглянутий процес виробництва радіоактивного фтору-18, інженерні вузли циклотрона, їх слабкі місця (існуючі та ймовірні). Були оцінені потенційні небезпеки функціонування при відхиленнях від заданих проєктних параметрів при неправильній роботі окремих вузлів циклотрона і їх впливу на весь об'єкт.

Для чіткого розуміння потенційних проблем була проведена оцінка надійності обладнання, яка проводилася шляхом збору, систематизації і обробки статистичних даних про спостереження за його роботою, які склалися з 4 основних етапів:

- накопичення статистичної інформації про відмови циклотрона;
- систематизація, аналіз та узагальнення отриманих статистичних даних;
- вибір і обґрунтування кількісних показників для оцінки надійності циклотрона;
- математична обробка отриманих емпіричних даних для визначення закономірностей відмов аналізованого устаткування.

Для збору і обробки інформації про надійність циклотрона запропоновано автоматизувати процес управління відхиленнями та невідповідностями, що базується на використанні сучасних технічних засобів автоматизованої системи управління (АСУ) і програмному забезпеченні RAPFIS (Radiopharmaceutical Production Failure Indication System) [19, 22].

Також бралися до уваги результати кваліфікації циклотрона, при якій виконували моделювання експлуатації циклотрона з різними режимами експлуатації, такими як: запуск, нормальна експлуатація, нормальне завершення, надзвичайний (аварійне) завершення [23, 39, 66].

Результатом виконання HAZOP-аналізу розроблено рекомендації щодо організації проведення планово-попереджувальних ремонтів медичного циклотрону для забезпечення безперебійної працездатності обладнання, що включає результати проведеного дослідження операційних ризиків, рекомендацій щодо їх зниження, програма дій, яка дозволяє провести організаційні заходи щодо зниження ризику відмов обладнання, вивчення характеру і причин виникнення відмов циклотрона, виявлення та оцінки конструктивних, технологічних і експлуатаційних факторів, які знижують надійність обладнання і впливають на величину частки ручної праці, часу і коштів при ремонті, уточнення норм витрат запасних частин, розробки пропозицій щодо вдосконалення існуючої системи технічного обслуговування і ремонтів, оцінки ефективності заходів щодо підвищення надійності та економічності роботи обладнання, а також інвестиційну програму, яка спрямована на підвищення безпеки виробничого персоналу та навколишнього середовища [23].

Наступним етапом забезпечення якісного виробництва ФДГ є аналіз потенційних ризиків забезпечення асептичних умов виробництва РФП, що є складним завданням з великою кількістю ризиків втрати стерильності. Для управління цими ризиками розроблено комплекс заходів, спрямований на гарантоване забезпечення стерильності РФП, призначених для парентерального введення. Для підтвердження ефективності та повноти виконання методик по очищенню обладнання, санітарній підготовці виробничих приміщень, технологічного одягу персоналу, підготовці повітря, вихідної сировини і витратних матеріалів, підтвердженням технології виробництва РФП, що забезпечує стерильність готової продукції є проведення валідації критичних процесів виробництва РФП [15].

За деякими винятками завжди стабільно стерильна продукція виготовлялась за допомогою систем асептичного виробництва. Питання щодо прийнятності асептичного виробництва виникли на підставі висновків, які з'явилися в результаті спостережень або роботи з документацією. Контамінація

продукції, виготовленої в асептичних умовах, або ризик ймовірності контамінації, часто є результатом правильно висловлених, але науково не доведених припущень з боку експертів регуляторних органів. Занепокоєння викликає те, що невинуваті очікування можуть призвести до надмірно суворої інтерпретації обмежених, суб'єктивних або аналітично неоднозначних даних, що в результаті може вилитися в необґрунтовані твердження про «недостатнє забезпечення стерильності».

У дослідженні для визначення критичних процесів застосовано аналіз ризиків та визначена доцільність використання допоміжного методу FTA для ідентифікації потенційних ризиків: використання нестерильних флаконів і наборів для розливу, порушення цілісності фільтра Millipore 0,22 мкм, порушення цілісності НЕРА-фільтра під час стерилізаційної фільтрації ФДГ, негерметичне укупування флаконів, високе біонавантаження розчину, що призводить до мікробіологічної контамінації. Цю кількісну оцінку ризиків виконали методом FMEA (Додаток М).

На підставі отриманих результатів були ідентифіковані можливі ризики погіршення якості РФП і визначений обсяг валідаційних випробувань із застосуванням методу «найгіршого випадку» [15].

РФП діагностичного призначення містять гамма- або позитрон-випромінюючий радіонуклід, що є інформаційним носієм, випромінювання якого, проникаючи за межі організму, реєструється зовнішніми детекторами [96].

З діагностичною метою застосовуються короткоживучі РФП, з періодом напіврозпаду від 2 хв до 2 год [117]. Стерилізація в остаточному пакуванні не застосовується так, як через особливі властивості РФП недоцільно піддавати тепловим навантаженням і тим самим збільшувати час технологічного процесу виробництва.

Тому, при виробництві РФП для парентерального ведення стерильність розчину досягається шляхом фільтрації через фільтр Millipore 0,22 мкм, використовуючи ізолюючу технологію.

За допомогою дедуктивного методу аналізу ризиків для якості РФП використовували допоміжний метод ФТА, встановлені основні причинно-наслідкові зв'язки отримання серії РФП з порушенням стерильності (Додаток М).

За допомогою методу FMEA розроблений систематичний комплекс дій для того, щоб:

- кількісно оцінити відхилення у технологічному процесі виробництва РФП;
- створити ранжований перелік видів і причин невідповідностей для планування «найгіршого випадку» при валідації асептичного наповнення флаконів;
- визначити об'єм коригувальних та запобіжних дій, за допомогою яких можливо усунути або знизити ймовірність виникнення невідповідностей;
- документувати дані за результатами аналізу ризиків для накопичення в базі даних.

Кількісна оцінка потенційних ризиків порушення стерильності РФП представлена у Додатку Н.

Для контролю належного виконання санітарної підготовки обладнання, «чистих приміщень», повітря, витратних матеріалів, технологічного одягу персоналу, процесу фільтрації та фасування РФП, герметичності закупорювання флаконів при виробництві РФП необхідно - не менше 1 разу на 6 місяців проводити валідацію технологічного процесу з використанням поживного середовища і моделюванням «найгіршого випадку» [15, 39].

4.4 Вивчення стабільності лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

Стабільність ФДГ залежить від хімічного складу ЛЗ, властивостей первинного пакувального матеріалу та умов зберігання. Від моменту виготовлення до застосування пацієнтам при наданні медичної послуги з ПЕТ-

дослідження ФДГ перебуває у контакті з пакуванням, отже, можуть розпочатися різноманітних взаємодії і є ризик погіршення якості ЛЗ.

При виборі марки скла флаконів попередньо досліджені властивості ЛЗ. ФДГ в хімічній формулі 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза є стерильним ін'єкційним ЛЗ, глюкоза, що входить до складу препарату схильна до карамелізації і полімеризації, тому до первинного пакування висувуються високі вимоги, які здатні зберігати ін'єкційний розчин, у відповідності до вимог МКЯ, протягом терміну придатності. Важливе значення має стабільність пакувального матеріалу, його здатність захищати ФДГ від впливу температури, світла і мікроорганізмів та не вступати у реакцію з ЛЗ.

Для пакування ФДГ визначено використовувати скляні флакони 1 гідролітичного класу, скла марки НС-3. Показником того, що матеріал первинного пакування не вступає у реакцію з ЛЗ є стабільність рН розчину від 4,5 до 8,5. Тому після вивчення властивостей пакувального матеріалу досліджували стабільність зразків ФДГ, поміщених у таке пакування [78].

Дослідження стабільності ФДГ є важливим завданням, зокрема для України, особливу роль відіграють: фінансова неспроможність і відсутність кадрового потенціалу для створення виробничого підрозділу з виготовлення РФП при кожному лікувальному закладі МОЗ, які спеціалізуються на наданні медичних послуг з діагностики онкологічних захворювань, великі відстані між ПЕТ-центрами та незадовільна якість дорожнього покриття. Ці фактори збільшують час транспортування РФП і таким чином зумовлюють певні труднощі у логістичних процесах між ПЕТ-центрами та найближчим виробничим підрозділом [63, 125].

На наступному етапі нами досліджено, як якість ФДГ змінюється з часом під впливом факторів навколишнього середовища. У дослідженні стабільності були застосовані ті ж фізико-хімічні та мікробіологічні параметри, які оцінювалися у контролі якості.

Специфікації кінцевого продукту були встановлені для виконання всіх вимог ДФУ [11], які представлені в табл. 4.8.

Ця специфікація використовується як критерії прийнятності для ФДГ, тому вона була прийнята для цього дослідження (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Специфікація прийнятності показників якості лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

Показники якості	Допустимі межі
Опис	Прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин
Ідентифікація	A. Запис спектру гамма-випромінювання за допомогою відповідного інструменту. Тільки гамма фотони мають енергію 511 keV, і залежно від геометрії вимірювань, може спостерігатись сумарний пік 1,022 keV. Період напіврозпаду від 105 до 115 хв. B. Відповідає тесту на радіонуклідну чистоту. C. Аналіз хроматограми, отриманої в тесті (а) для радіохімічної чистоти. Основний пік в радіохроматограмі отриманий за допомогою аналізу розчину має приблизно той же час утримання, що і основний час піку в хроматограмі розчину порівняння (б).
рН	Має бути від 4,5 до 8,5
Стерильність	Препарат має бути стерильним
Бактеріальні ендотоксини	Бактеріальні ендотоксини: менше 175 МО/мл, на загальний об'єм препарату.
Радіохімічна чистота	На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, розташована на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, повинна мати радіоактивність не менше 90 % від загальної радіоактивності.
Радіонуклідна чистота	На гамма-спектрі препарату не менше 99,5% спостережуваної гамма-емісії повинно відповідати 511 keV, 1,022 keV або компронівському розсіюванню 18F.
Хімічна чистота	A. 2-хлордезоксиглюкози – не більше 1 мг на загальний об'єм препарату. B. Криптофіксу (амінополіефіру) – не більше 50 мкг/мл.
Залишкові розчинники	Етанол <0,5 % Ацетонітрил <0,04%

Основним завданням дослідження є оцінка відповідності зразків ФДГ усім показникам якості впродовж 10 год зберігання при температурі 18 °С – 23 °С у різні періоди часу після синтезу.

Цей інтервал був обраний, оскільки виготовлення ФДГ здійснюється в чистих приміщеннях з температурою повітря 18 °С – 23 °С – це верхня межа періоду між кінцем синтезу та часом застосування для пацієнта (включаючи транспортування). Відносна вологість навколишнього середовища не бралась до уваги, оскільки для ФДГ використовувалось герметичне пакування (скляні флакони).

Всі витратні матеріали, набори реактивів, касети придбані з АВХ (біохімічні сполуки) і використовувались без подальшої очистки тому, що відповідали вимогам специфікації. Етанол, ацетонітрил та вода отримали оцінку HPLC від Merck.

Радіоактивна концентрація ФДГ зберігалася в межах 0,3 – 0,7 ГБк / мл – рівень радіоактивності, який використовується для замовлень ПЕТ-центрів.

Зразки ФДГ відбирали через 0, 2, 4, 6, 8 та 10 год після синтезу готової продукції. Контроль якості за всіма показниками проводили в першому та останньому періодах оцінки, тобто через 0 та 10 год після синтезу. В інших часових інтервалах оцінювалися лише показники загальної радіоактивності, періоду напіврозпаду, радіохімічної ідентифікації та чистоти [78].

Зразки ФДГ для контролю якості, розбавляли у співвідношенні 1:10 для тесту ідентифікація, визначення періоду напіврозпаду, радіохімічна ідентифікація та чистоти, хімічна чистота, кількість залишкових розчинників і у співвідношенні 1:100 для тесту на бактеріальні ендотоксини. Результати були скореговані з урахуванням відповідного фактора розведення. Опис, рН і тест на стерильність проводили без розведення.

Результати показали, що ФДГ відповідає вимогам специфікації при зберіганні 10 год після завершення синтезу.

Несуттєві стандартні відхилення спостерігалися між вимірюваннями, які добре відтворюються. Крім того, незначні коливання у показниках були зафіксовані у першому, середньому інтервалі часу та в останніх зразках.

В ході дослідження не знайдено доказів появи продуктів розпаду ФДГ, викликаного радіолізом. Відомо, що ризик реакції радіолізу підвищується при радіоактивній концентрації від 19,7 до 22,6 ГБк/мл. Загальна радіоактивна концентрація, яка досліджувалась, була недостатньо високою для спостереження за цим ефектом.

Таблиця 4.9 – Результати аналізу ФДГ у різних інтервалах часу (год) (n=5, P=95 %)

Критерії	год						
	0	2	4	6	8	10	
1	2	3	4	5	6	7	
Опис	Прозорий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин, без видимих механічних включень	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	
Ідентифікація А	515,6 ± 1,6	511,1 ± 1,0	512,4 ± 1,3	509,8 ± 1,7	514,0 ± 2,0	510,0 ± 2,0	
Ідентифікація В	0,55 ± 0,04	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,03	0,54 ± 0,02	
Ідентифікація С	Відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	
рН	6,5 ± 0,5	-	-	-	-	6,5 ± 0,5	
Бактеріальні ендотоксини	< 5,0 МО/мл	-	-	-	-	< 5,0 МО/мл	
Радіохімічна чистота	95 ± 2 %	96 ± 2 %	95 ± 1 %	96 ± 2 %	96 ± 1 %	95 ± 2 %	
Радіонуклідна чистота	511 keV	511 keV	511 keV	511 keV	511 keV	511 keV	
Хімічна чистота (залишкові розчинники)	Етанол 0,0381 ± 0,0004 %	-	-	-	-	Етанол 0,0381 ± 0,0004 %	
	Ацетонітрил 0,0056 ± 0,0002 %	-	-	-	-	Ацетонітрил 0,0053 ± 0,0003 %	
	Діетиловий ефір – не більше 0,5%	-	-	-	-	0,4± 0,0001 %	

Результати вивчення стабільності ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», показали яким чином радіохімічна чистота ФДГ змінюється у часі в експериментальних умовах до 10 год після синтезу. Цей результат доводить, що відмінності у технології виробництва можуть суттєво впливати на радіохімічну чистоту ФДГ. З графіку видно, що зразки ФДГ не лише відповідали фармакопейним специфікаціям для радіохімічної чистоти, але також представляли точні результати (стандартне відхилення менше, ніж 2 %) до 10 год після закінчення синтезу (рис. 4.6).

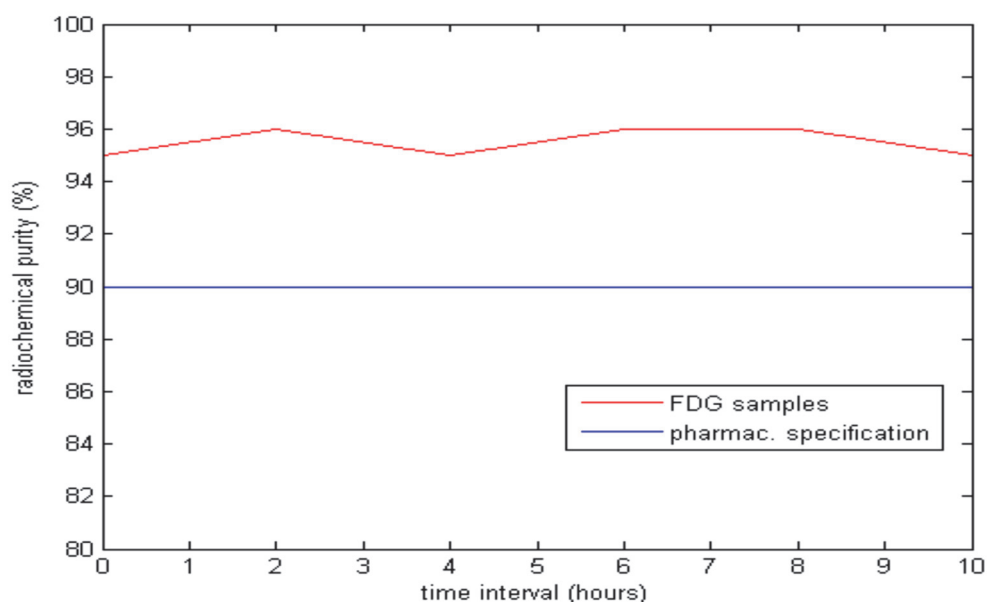


Рисунок 4.6 – Радіохімічна чистота ФДГ у різні інтервали часу

На рис. 4.7 та рис. 4.8 показана типова хроматограма зразків ФДГ, одержаних безпосередньо після синтезу і через 10 год, відповідно. Основний пік детектора радіоактивності відповідає ФДГ сигналу і досягає, відповідно, 96,6 % і 95,0 % від загальної радіоактивності 18F. Піки, що спостерігаються, відповідають ФДГ, оскільки коефіцієнти утримання (R_f) були такими ж, як і для стандартного розчину ФДГ (приблизно 0,5).

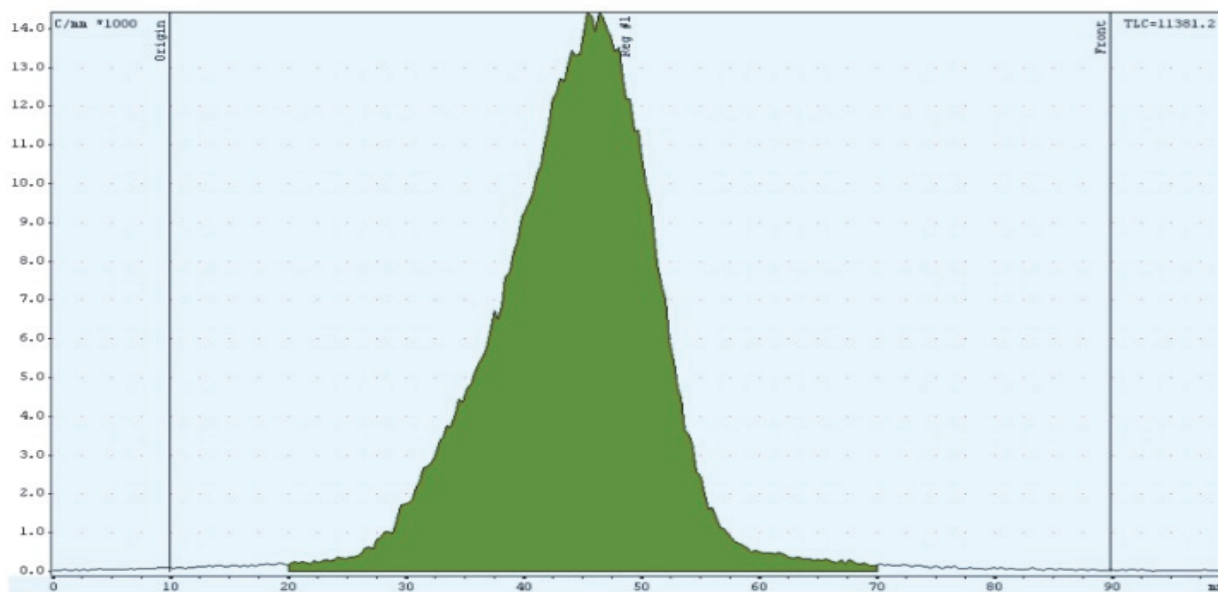


Рисунок 4.7 – Хроматограма досліджуваного зразка ФДГ безпосередньо після синтезу

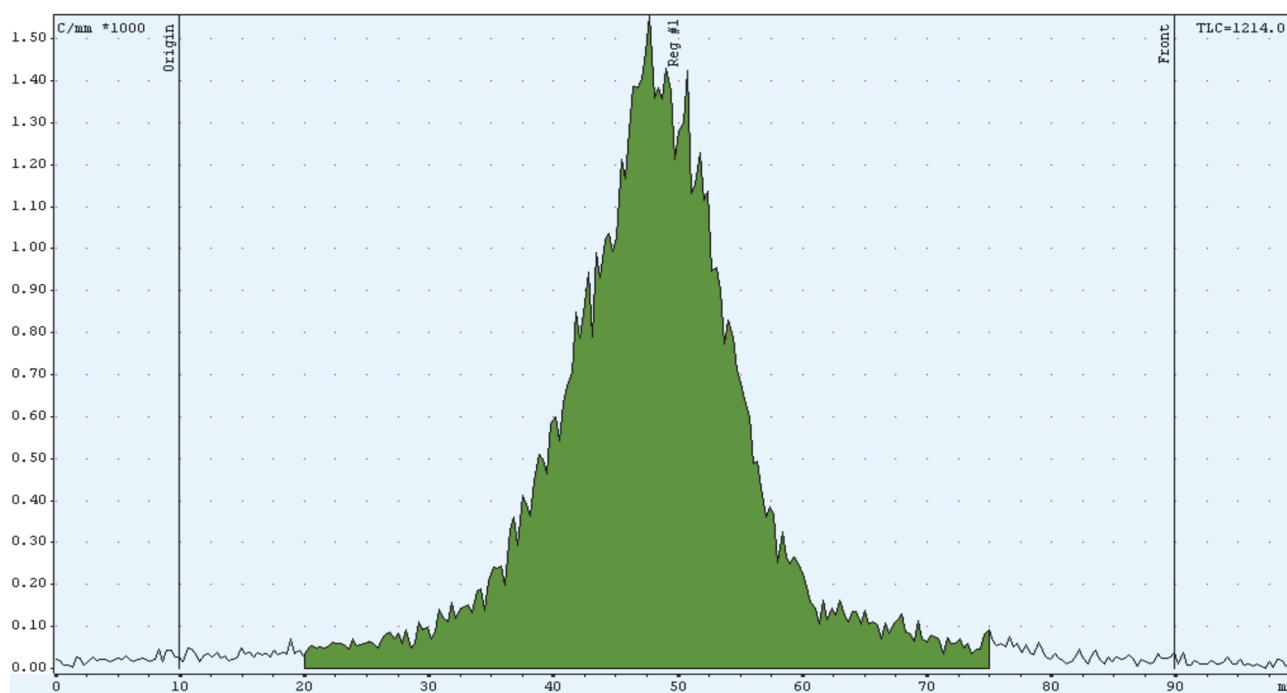


Рисунок 4.8 – Хроматограма зразка ФДГ через 10 год після виготовлення ^{18}F fluorodeoxythymidine (^{18}F FDTh) і вільного ^{18}F fluoride (^{18}F -) [12, 13]

Наявність вільного (^{18}F -), що є показником активного продукту радіолізу і вважається основним продуктом розпаду. Аналіз радіохімічної чистоти дає змогу оцінити у відсотках кількість вільного фториду (^{18}F -), що може з'явитись як вторинний пік, оскільки його $R_f(0,0)$ менше, ніж у ФДГ ($\approx 0,4$).

Проте, в умовах випробувань немає доказів утворення ^{18}F - у значній кількості, а є лише основний пік, який з'являється на всіх хроматограмах, отриманих для радіохімічної чистоти. Основний пік був визначений як ФДГ за значенням R_f та порівнянням зі стандартом [78].

Комерціалізація виробництва і централізоване постачання ФДГ в ПЕТ-центри, які не мають циклотрона і радіохімічної лабораторії стали причиною зростаючого попиту на ФДГ і вимагають надійного виробництва у великих кількостях, що у свою чергу призвело до необхідності виробництва препарату у високих радіоактивних концентраціях. Збільшення числа серій виготовлення ФДГ призводить до підвищеного радіаційного впливу на персонал, який задіяний у технологічному процесі та додаткових витрат часу, вихідної сировини, матеріалів і використання обладнання.

Випробовування з визначення стабілізатора

Етанол є стабілізатором, який зазвичай додають до ФДГ для зниження ризику реакції радіолізу, тим самим збільшуючи термін придатності ФДГ шляхом сповільнення реакції радіолізу. Однак для виробництва високоякісних РФП рекомендується додавання до їх складу найменшої кількості хімічних домішок.

РХЧ перевіряли за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням алюмінієвих пластин силікагелю, ацетонітрилу та води 90:10, застосовуючи β -детектор.

Для підтвердження радіохімічної ідентифікації використовували фармакопейний стандартний зразок ^{18}F -FDG 1 мг/мл. Тестування на залишкові кількості розчинників проводили, використовуючи газову хроматографію.

Для дослідження стабільності протягом 12 год відібрали проби у кількості 9 зразків ФДГ. До зразків: 1, 2, 7 додали стабілізатор (0,05 % етанолу), до зразків: 3, 4, 5 додали стабілізатор (0,1 %), зразки: 6, 8, 9 були без додавання стабілізатора.

Результати дослідження представлені на рис. 4.9.

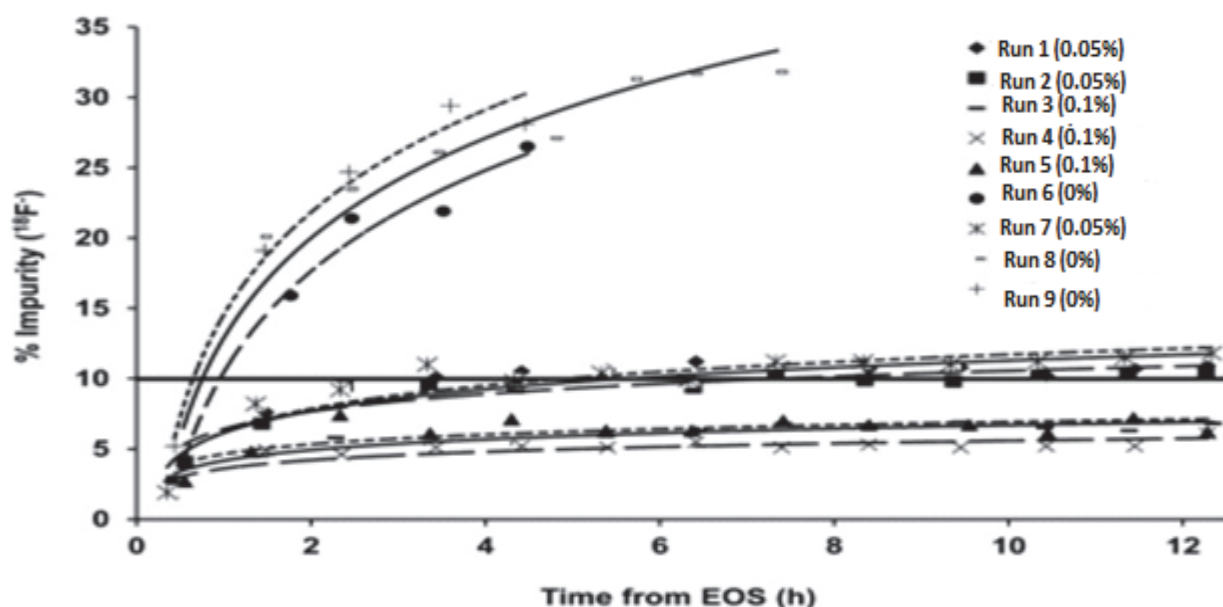


Рис. 4.9 Профіль радіолітичного розкладу ФДГ

Примітка: горизонтальна пряма лінія складає 10,0 % (поріг для кількості ^{18}F домішок у розчині)

Логарифмічний регресійний аналіз, представлений на рис. 4.9 свідчить про те, що радіоліз є причиною зниження РХЧ. Радіоліз обумовлений потоком високих фотонів, що утворюються при розпаді ядер ^{18}F . Підвищена висока радіоактивна концентрація створює високоенергетичні види або вільні радикали, які у свою чергу мають здатність порушувати хімічні властивості зв'язків, включаючи зв'язок, що з'єднує ^{18}F з молекулою ДГ [78].

Радіоліз призводить до вільного незв'язаного ^{18}F 2-фториду, який після введення в організм людини не потрапляє в зони підвищеного поглинання глюкози, тобто в злоякісну пухлину, а поглинається кістковою тканиною. Тому важливо, щоб рівень вільного ^{18}F 2-фториду був мінімальним. Якщо кількість домішок перевищують 10 %, то ФДГ заборонено застосовувати пацієнтам з огляду на вимоги щодо якості.

Додавання етанолу не впливає на рівень рН ЛЗ «Фтордезоксиглюкоза ^{18}F , розчин для ін'єкцій», результати наведені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10 – 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

Скринінг даних табл. 4.10 показав, що значення рН всіх досліджуваних зразків ФДГ знаходяться в межах від 5,3 до 6,1 і відповідають вимогам специфікації. Також встановлено, що додавання етанолу не впливає на фізико-хімічні параметри ФДГ.

Наші результати показують, що зразки ФДГ, які були без додавання етанолу, не забезпечували підтримку РХЧ, необхідну для введення ФДГ пацієнту.

Результати дослідження РХЧ після зберігання 12 год виявили, що відсоток домішок перевищував 10 % для зразків: 1, 2, 6, 7, 8, 9 (табл. 4.11). Ці зразки ФДГ не відповідають вимогам ДФУ щодо РХЧ, оскільки кількість домішок має бути меншою 10 % протягом 12 год [78].

Зразки проб 3, 4, 5 з додаванням 0,1 % етанолу зберігають РХЧ протягом 12 год. після виготовлення ФДГ (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Результати дослідження радіохімічної чистоти (n=5, P=95 %)

№ 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
1	2	3	4	5	6
6	0,00	563,33	20,84	3,7	31,8
8	0,00	559,33	20,70	5,2	28,1

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6
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

Візуальний контроль проводився для всіх зразків і показав, що розчин залишався прозорим, без наявних механічних включень.

Бактеріальні ендотоксини кількісно визначали, використовуючи прилад для автоматичного визначення бактеріальних ендотоксинів турбідиметричними методами LAL 5000. Цей пристрій включає в себе помпову систему, портативний спектрофотометр та вбудоване програмне забезпечення для обчислення даних. Випробування полягало у додаванні зразків ФДГ всередині картриджів. Досліджували 2 зразки: безпосередньо після виготовлення і після зберігання 12 год – результати свідчать, що кількість бактеріальних ендотоксинів знаходилась у межах норми.

Загальну радіоактивність вимірювали за допомогою дозкалібратора BIODEX ATOMLAB 500. Період напіврозпаду визначався послідовним підрахунком активності ФДГ у межах 20 хв за формулою (4.2):

$$T_{1/2} = (0,693)t \div \ln (A_0/A) \quad (4.2)$$

де: $T_{1/2}$ = період напіврозпаду;

A_0 = початкова активність;

A = активність вимірюється через 20 хв;

t = інтервал часу (у хв.) між двома вимірами ($t_A - t_{A_0}$)

Результати досліджень представлені у таблиці 4.12.

Таблиця 4.12 – Результати перевірки ФДГ на стабільність з підвищеною концентрацією етанолу та збільшеним терміном придатності ($n=5$, $P=95\%$)

Показники якості	Вимоги специфікації	Безпосередньо 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 0,511 кеВ, і залежно від геометрії випромінювань, може спостерігатися сумарний пік 1,022 кеВ.	515,0±1,6	511,1±1,0	512,4±1,3	509,8±1,7
Ідентифікація В	Це відповідає тесту на радіонуклідну чистоту (див. тести)	0,55±0,04	0,54±0,02	0,54±0,02	0,54±0,03
Ідентифікація С	С. Аналіз хроматограми, отриманої в тесті (а) для радіохімічної чистоти. Основний пік в радіохроматограмі отриманий за допомогою аналізу розчину має приблизно той же час утримання, що і основний час піку в хроматограмі розчину порівняння (б)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	4,5 – 8,5	5,8	5,8	5,8	5,8
Бактеріальні ендотоксини	Не більше 175 / V OE / мл, V є максимальною рекомендованою дозою в мл.	< 5.0 МО/мл	-	-	< 5.0 МО/мл
Радіохімічна чистота	А. 2-хлорозоксиглюкози – 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%	0,04 0,0392 25 ГБк	0,04 0,0392 5,43 ГБк	0,04 0,0392 1,18 ГБк	0,04 0,0392 0,57 ГБк
Загальна радіоактивність	Від 10 до 50 ГБк на серію лікарського засобу	0,4	0,4	0,4	0,4

Отже, за результатами досліджень встановлено, що застосування стабілізатора етанолу у концентрації 0,1 % забезпечує стабільність ФДГ протягом терміну придатності ЛЗ.

Висновки до розділу 4

1. Оптимізовано проведення контролю якості РФП, застосовуючи радіонуклідний калібратор для ядерної медицини, який одночасно визначає загальну радіоактивність і радіонуклідну чистоту препарату, що дозволяє скоротити час на проведення контролю якості і зменшити радіоактивне навантаження на персонал лабораторії контролю якості РФП.

2. Здійснена формуляція РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F» із повною відповідністю якісного складу АФІ та допоміжних речовин до оригінального препарату «2-Deoxy-2[18F] Fluoro-D-Glucose (18FDG)».

3. Вперше на підставі фармацевтичних досліджень запропоновано раціональну технологію одержання РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F», за допомогою статистичного і хронометражного методів розроблений і науково-обґрунтований технологічний процес виробництва з урахуванням потреб у діагностичному ЛЗ ПЕТ-центру.

4. На підставі результатів дослідження розраховані: загальна радіоактивність, яка становить від 21,7 до 22,5 ГБк і хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження для 7 пацієнтів, в розрахунку на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф.

5. За допомогою методу управління ризиками для якості НАССР визначені ККТ у технологічному процесі виробництва РФП «Фтордезоксиглюкози 18F», розроблено план-НАССР для персоналу.

6. Із використанням методів FTA і HAZOP проведено аналіз і кількісна оцінка потенційних відмов циклотронних систем, які використовуються для виробництва фтору-18.

7. Проведено попередній аналіз ризиків щодо виявлення можливих причин порушення стерильності РФП, застосовуючи методи FTA - аналізу дерева відмов і FMEA - аналізу причин і наслідків відмов, розроблено протокол аналізу ризиків і визначено обсяг валідаційних випробувань при проведенні валідації асептичного наповнення флаконів (Media Feel Test).

8. 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; визначено необхідну концентрацію етанолу для стабілізації ФДГ і подовжено термін придатності ФДГ до 12 год. з поточних 10 год.

Результатами досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані в наукових друкованих роботах [15, 23, 25, 26, 17, 21. 74].

РОЗДІЛ 5

**РОЗРОБКА ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ
ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА
ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F І НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ПОСЛУГИ З
ПЕТ-ДОСЛІДЖЕННЯ**

5.1 Розробка специфікації користувача та функціональної специфікації програмного забезпечення RAPFIS

З урахуванням вимог вищезазначених нормативних документів для організації стратегії належного управління даними, було розроблено концепцію створення комп'ютерної програми Radiopharmaceutical Production Failure Indication System (RAPFIS) для виробництва РФП на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F для оптимізації управління виробничими процесами ПЕТ-центру (рис. 5.1).

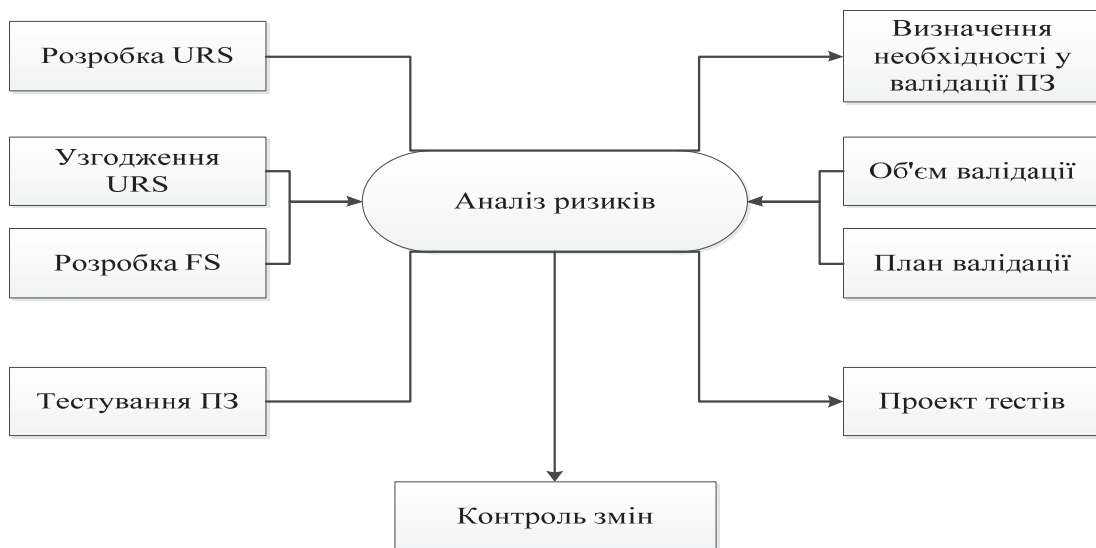


Рисунок 5.1 – Концепція створення програмного забезпечення RAPFIS

Авторами складена специфікація користувачів - user requirements specification (URS), яка поєднує потреби користувачів програмного забезпечення (ПЗ) і враховує нормативні вимоги щодо цілісності даних. Також враховані характеристики, яким має відповідати URS:

- опція відстеження взаємозв'язку між усіма процесами в системі;

- дотримання вимог забезпечення якості та безпеки баз даних;
- інтерфейс (здатність взаємодіяти, обмінюватися даними з іншими системами);
- норми (вимоги НВП, 21 CFR Part 11) [39, 100];
- матеріальна база (сервери, принтери, і т.д.);
- можливість для подальшого розвитку ПЗ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1– Вимоги до специфікації користувачів (URS)

URS № з/п	Опис вимог	Пріоритет
1	Вхід в систему: 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 кроком була розробка функціональної специфікації - functional specification (FS), яка описує:

- функції ПЗ;
 - правила управління функціями;
 - даними, які зберігаються у системі;
 - взаємодія системи з іншими програмами і з різними категоріями користувачів;
 - параметри системи;
 - візуальне оформлення;
 - можливість перенесення даних на паперові носії (друк документів)
- (табл. 5.2.).

Таблиця 5.2 – Функціональна специфікація (FS)

FS № з/п	Опис функції	Потенційна небезпека	Рівень ризику	Вид тестування на етапі OQ
1	2	3	4	5
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	

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
9	Наявна опція резервного копіювання	втрата даних	високий	Позитивне і негативне тестування
10	Наявна опція архівування даних	втрата даних	високий	
11	Передбачена опція швидкого пошуку інформації (за ключовими словами)	неможливість оперативно 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	

Автором було розроблено специфікацію користувача, яка визначає вимоги нормативних документів щодо цілісності даних і запити користувачів щодо інтерфейсу програмного забезпечення. Функціональна специфікація визначає функції ПЗ, аналіз ризиків і об'єм тестувань для підтвердження відповідності програмного продукту нормативним вимогам.

5.2 Валідація програмного забезпечення

Самостійно створена комп'ютерна програма є критичною з точки зору забезпечення цілісності даних, тому у відповідності до вимог НВП авторами була виконана валідація ПЗ, яка включала наступні етапи (рис. 5.2) [39]:



Рисунок 5.2 – План проведення валідації комп'ютерної програми RAPFIS

На першому етапі валідації ПЗ design qualification (DQ) авторами була проведена перевірка концепції проекту, виявлені недоліки та неточності були усунені. Також на даному етапі була проведена оцінка їх впливу на виконання вимог НВП. Це дозволяє уникнути невідповідності ПЗ апаратним вимогам, невідповідностей вимогам користувачів ПЗ, збільшення термінів доопрацювання системи.

На етапі кваліфікації монтажу installation qualification (IQ) була перевірена комплектність обладнання, правильність його установки, повнота і актуальність документації, відповідність використовуваної матеріальної бази заявленій в URS, зовнішній вигляд і маркування обладнання.

Працездатність ПЗ була перевірена на етапі operational qualification (OQ), були виконані всі тестування, що дозволяють виявити помилки в системі. ПЗ RAPFIS передбачає проведення перевірки функціональних можливостей наступними методами:

- модульне тестування;
- інтеграційне тестування;
- функціональне тестування.

На завершальному етапі performance qualification (PQ) ПЗ було перевірене у виробничому середовищі з реальними користувачами системи. Нами був проведений аналіз невідповідностей, які виникали при експлуатації системи та ефективність роботи в цілому.

5.3 Розробка бази даних для радіофармацевтичних препаратів на основі створення комп'ютерної програми (функціональної моделі) RAPFIS

Для виробництва високоякісного ФДГ в асептичних умовах, яка широко застосовується в діагностиці онкологічних захворювань за допомогою ПЕТ, важливе значення має організація виробничого процесу зі своєчасним та ефективним виявленням, відслідковуванням і усуненням невідповідностей і відмов у технологічному процесі, виробничому та лабораторному обладнанні, технічних системах під час їх експлуатації [19].

Саме тому одним із завдань нашої роботи було створення комп'ютерної програми RAPFIS, а також визначення перспектив її використання на локальному рівні (у ПЕТ-центрах, які здійснюють виробництво РФП) [22].

Для інтеграції комп'ютерної програми у виробництво ФДГ попередньо були визначені очікувані цілі, результати, ролі і сфери відповідальності всіх учасників технологічного процесу. Учасниками процесу в системі RAPFIS є представники різних підрозділів ПЕТ-центру:

- керівник ПЕТ-центру;
- Уповноважена особа, відповідальна за ФСЯ виробничого підрозділу (відділ виробництва РФП);
- медичні реєстратори (відділення ПЕТ-діагностики);
- інженери-радіофізики, які здійснюють виробництво фтору-18 (відділ виробництва РФП);
- інженери-радіофізики, які відповідають за радіаційну безпеку персоналу і пацієнтів (відділ радіаційної безпеки);
- інженери-радіохіміки, які здійснюють виробництво і контроль якості РФП (відділ виробництва РФП);
- радіофармацевти-провізорів (відділ виробництва РФП);
- фахівці відділу сервісного обслуговування виробничого і лабораторного обладнання (технічний відділ);
- менеджери збуту (відділ продажу та маркетингу);

- постачальники сировини та матеріалів (відділ закупівель);
- ризик-менеджери (відділ якості) (рис. 5.3).



Рисунок 5.3 – Взаємодія між учасниками процесу в системі RAPFIS

Всі користувачі ПЗ RAPFIS виконують різні функції та мають персональні обов'язки. Важливим є чіткий розподіл функцій і доступів до внесення інформації у базу даних комп'ютерної програми і підтримки робочого процесу для всіх користувачів ПЗ RAPFIS. Веб-технології обміну даними допомагають забезпечити обробку всієї необхідної інформації та ефективно реалізувати «замкнутий цикл» [19].

Аналіз, оцінювання відхилень і відмов є вхідними даними з ефективного управління ризиками для якості.

ПЗ RAPFIS – це система замкнутого циклу реєстрації відхилень, аналізування з подальшим розробленням коригувальних дій. Вона застосовується для підвищення надійності та сталості технологічного процесу, надання медичної послуги з діагностики ЗН за допомогою ПЕТ-досліджень. Під «замкнутим циклом» в ПЗ RAPFIS визначається системний підхід обробки даних кожного зареєстрованого випадку, який виключає можливість того, що будь-який збій або відмова залишаться поза увагою учасників технологічного процесу виробництва РФП (рис. 5.4).



Рисунок 5.4 – Схема реалізації процесу «Замкнутий цикл» RAPFIS

Комп'ютерна програма RAPFIS надає можливість оптимізації керування технологічними процесами такими, як: видача змінних завдань персоналу для виконання основних та підготовчих робіт у виробництві РФП, відслідковування відхилень у технологічному процесі та/або у продукції, відмов у роботі технологічного і лабораторного обладнання та управління коригувальними діями, планування і виконання сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів обладнання, заміна запасних частин, планування валідаційних досліджень, розрахунок часу простоїв обладнання, фінансових витрат на ремонтні роботи, планування та вчасне виконання запобіжних дій, збір та статистичне опрацювання інформації про відхилення в технологічному процесі, відмови обладнання, яке використовується для виробництва та контролю якості РФП (рис. 5.5) [19].

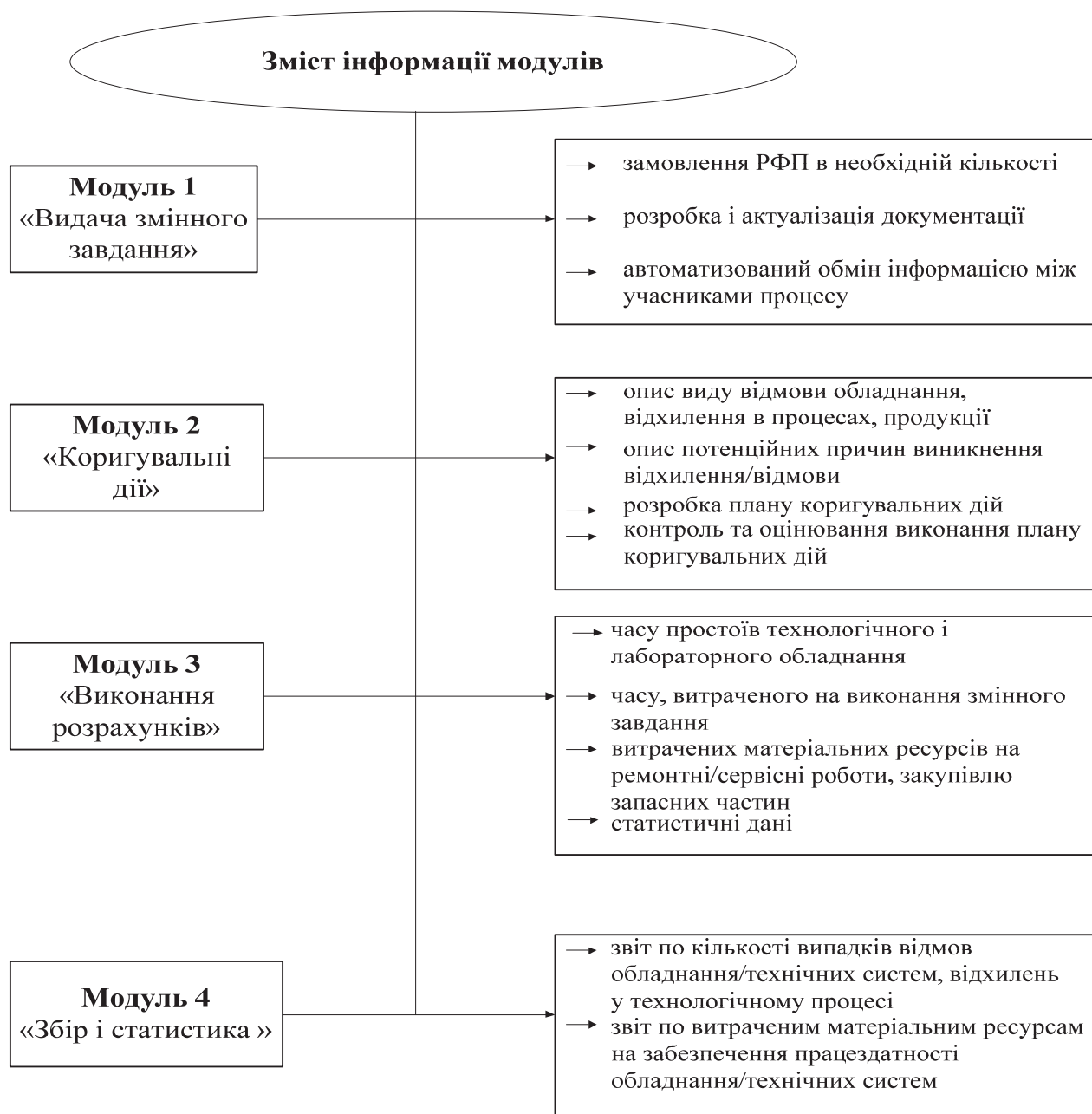


Рисунок 5.5 – Інформаційне наповнення комп'ютерної програми RAPFIS

Керівник ПЕТ-центру формує заявку на виготовлення РФП в залежності від діагностичних потреб відділення ПЕТ-дослідження та зазначає дану інформацію в модулі «Замовлення РФП в необхідній кількості». Дана інформація важлива для інженера-радіофізика, щоб розрахувати тривалість опромінення води збагаченої ізотопом кисню ^{18}O для отримання діючої речовини - фтор-18.

Тривалість опромінення мішеневої речовини, зазвичай, відповідає періоду напіврозпаду одержуваного радіонукліда (час опромінення важкої води для напрацювання 70 % можливого для даної мішені виходу ^{18}F становить близько

двох год. Це відповідає періоду фізичного напіврозпаду ^{18}F . Опромінення води ще протягом однієї год додає лише 10 % радіоактивності, що пов'язано з одночасним розпадом радіонукліда) (рис. 5.6) [18].

The screenshot shows a 'View Task' window with the following details:

Name:	Виготовлення фтор-18		
Status:	Opened	Category:	
Priority:	Regular	Department:	Відділ виробництва РФП
Create Date:	2017-10-16 14:29:39	Created by:	
Last Update Date:		Assigned to:	Іванов С.П.
Due Date:	18-10-2017	Estimate Time:	0 h 0 min
Start Date:	18-10-2017	Expensed Time:	0 h 0 min
Close Date:		Financial Impact Amount:	0

Description:
Виготовити фтор-18 з загальною радіоактивністю 21,7 ГБк і передати на стадію хімічного синтезу о сьомій години ранку.

Рисунок 5.6 – Форма функціонального модуля «Замовлення РФП в необхідній кількості»

Для організації робіт з актуалізації/внесення змін до документації, фахівець відділу якості, відповідальний за належну процедуру управління документацією створює заявку на актуалізацію конкретного документа, вказує терміни виконання завдання і зазначає прізвище та ім'я виконавця (рис. 5.7).

The screenshot shows a 'View Task' window with the following details:

Name:	Актуалізувати МКЯ - 01-11		
Status:	Opened	Category:	
Priority:	Regular	Department:	Відділ виробництва РФП
Create Date:	2017-10-16 13:52:17	Created by:	
Last Update Date:		Assigned to:	Гончарук О.А.
Due Date:	23-10-2017	Estimate Time:	0 h 0 min
Start Date:	17-10-2017	Expensed Time:	0 h 0 min
Close Date:		Financial Impact Amount:	0

Description:
Актуалізувати МКЯ - 01-11 у відповідності до ДФУ

Рисунок 5.7 – Форма функціонального модуля «Видача змінного завдання по актуалізації документації».

Користувач комп'ютерної програми RAPFIS, який отримав змінне завдання по закінченню робочої зміни повинен надати звіт про стан виконання отриманого завдання (рис. 5.8).

Detail	
ID	2
Create Date	2017-10-16 14:15:01
Task ID	2
Task Name	Актуалізувати МКЯ - 01-11
User	Гончарук О.А.
Deleted	<input type="checkbox"/>
Expensed Time	0 days 1 hours 0 minutes

Note

Розробив проект документу.
Етап узгодження та затвердження заплановано на 22-10-2017

Save Close

Рисунок 5.8 – Форма функціонального модуля «Видача змінного завдання по актуалізації документації»

Користувачі RAPFIS обмінюються між собою даними, організованими у вигляді пакетів (порція даних, доповнена службовою інформацією).

До такої службової інформації належать:

- унікальна адреса відправника;
- унікальна адреса отримувача;
- інформація, що характеризує зміст даних у пакеті;
- контрольний облік (CRC), який дозволяє виявити помилки під час

передачі пакету.

Комп'ютерна програма RAPFIS передбачає обмін інформацією як у локальній мережі, так і за допомогою віддаленого адміністрування. Функція віддаленого адміністрування поліпшує керівникам структурних підрозділів управління технологічними процесами перебуваючи за межами ПЕТ-центру, у випадку виробничої необхідності (відрядження).

У відповідності до вимог Міжнародних стандартів серії ISO 9001 необхідно виконувати коригувальні дії для усунення причин невідповідностей, щоб запобігти їх повторенню [31].

Прикладами коригувальних дій може бути:

- розробка й введення в дію нової процедури, діяльність за якою раніше була нерегламентована або виконувалась з помилками;
- внесення змін у алгоритм виконання процесу;
- у роботу технологічного обладнання;
- введення правил додаткової обробки приміщень;
- проведення спеціального інструктажу персоналу, тощо [47, 91].

Для ефективного управління коригувальними діями комп'ютерна програма RAPFIS передбачає розроблення плану коригувальних дій Corrective Action Preventive action (CAPA-план) [19, 65] (рис. 5.9).

Такі плани розробляються після аналізу документально зафіксованих небажаних відхилень параметрів результативності процесу, або зафіксованих даних, що свідчать про можливість виходу параметрів за межі встановлених критеріїв.

Рисунок 5.9 – Форма функціонального модуля «Обмін інформацією між учасниками процесу»

Для реєстрації порушень (помилки, невідповідностей) розроблені зручні у користуванні веб-форми повідомлень, за допомогою яких користувачі комп'ютерної програми RAPFIS фіксують негативні події або факти, що свідчать про ймовірність їх виникнення (рис. 5.10).

View Task

New Task

Name:	Поломка цитроклону Eclipse RD		
Status:	Opened	Category:	2.1.1 : Зношення катодів
Priority:	High	Department:	Відділ виробництва РФП
Create Date:	2017-10-22 16:45:15	Created by:	
Last Update Date:		Assigned to:	Іванов І.І.
Due Date:	27-10-2017	Estimate Time:	0 h 0 min
Start Date:	25-10-2017	Expensed Time:	0 h 0 min
Close Date:		Financial Impact Amount:	0

Description

При стандартному напрацюванні фтору-18 (30 хв бомбардування мішені) вихід загальної радіоактивності 10 ГБк. Під час ініціалізації була виявлена системна помилка, яка вказує на причину зношення катодів. Прошу надати оперативну відповідь щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів.]

Save Close

Рисунок 5.10 – Форма функціонального модуля «Опис виду відмови обладнання»

У повідомленні про невідповідність або поломку обладнання фіксується ПІБ реєстратора, час виявлення невідповідності або поломки, опис, за можливістю – причини виникнення чи можливого виникнення невідповідності (якщо вони очевидні), наявна функція «Перелік можливих відмов обладнання» (рис. 5.11).

RAPFIS

Tasks Worklog Administration

Tasks x Department x

Task Search

ID	Name	Status	Department	Find
	Create Date	Category	Executor	Clear
	Due Date	Priority		

Task List

ID	Create Date	Due Date	Name	Category
1	2017-09-01	2017-09-30	Test	2.1.4

- Зношення мішені
- Радіаційна втома вхідного вікна
- Забруднення внутрішнього об'єму мішені
- Низький протонний струм
- Порушення роботи іонного джерела
- Зношення катодів**
- Неправильне позиціонування джерела
- Течія в системі подачі водню
- Недостатня чистота водню

Executor: ne Doll

Add

Рисунок 5.11 – Форма функціонального модуля «Коригувальні дії»

«Реєстр відмов обладнання» містить всі можливі відмови або аварійні ситуації для кожного елемента системи. Дані для реєстру були зібрані у ході експлуатації обладнання та систем з детальним фіксуванням всіх поломок і відхилень у експлуатації.

«Реєстр відмов» складений у вигляді «Дерева відмов», де зазначений взаємозв'язок між окремими елементами однієї системи. Така схема полегшує ідентифікацію причини відмови обладнання чи системи, так як причиною відмови складної системи чи обладнання може бути не одна причина, а декілька (рис. 5.12).

Рисунок 5.12 – Форма функціональної моделі «Опис потенційних причин виникнення відхилень/відмови»

При відмові основного обладнання, яке призводить до призупинення виробництва РФП, користувач комп'ютерної програми RAPFIS має зазначити в заявці на ремонтні роботи високий рівень пріоритетності виконання коригувальних дій.

У більшості випадків це стосується циклотронного обладнання так, як для запобігання неможливості виготовлення РФП - оптимальним рішенням, що забезпечує безперебійну роботу радіохімічної лабораторії, є дублювання обладнання, особливо автоматичних модулів для синтезу РФП на основі ^{18}F .

У випадку поломки основного обладнання, що призвело до неможливості виготовлення РФП, користувач комп'ютерної програми RAPFIS повинен заповнити веб-форму заявки на ремонтні роботи з вказівкою ПІБ виконавця ремонтних робіт. Таким чином ініціюється «замкнутий цикл» коригувальних дій:

- керівник ПЕТ-центру отримує повідомлення у вигляді СМС-повідомлення на стільниковий телефон та дублювання інформації, яке надходить на електронну пошту;
- керівник ПЕТ-центру дає вказівку медичному реєстратору повідомити пацієнтів, які були заплановані на надання медичної послуги з ПЕТ-діагностики, про зміну дати проведення діагностичної процедури;
- фахівець відділу сервісного обслуговування виробничого і лабораторного обладнання ПЕТ-центру, якому була надіслана заявка на ремонтні роботи, повинен якнайшвидше організувати роботи з ремонту обладнання. В заявці вказується орієнтовний час, необхідний для усунення поломки та вартість запасних частин, які використовуються в даному випадку;
- якщо ремонтні або сервісні послуги надає аутсорсингова компанія, фахівець відділу сервісного обслуговування виробничого і лабораторного обладнання ПЕТ-центру повинен зазначити вартість даних робіт (інформація щодо вартості ремонтних і сервісних робіт зазначена у додатку до контракту з аутсорсинговою компанією);
- після усунення причин поломки обладнання та проведення всіх необхідних тестувань, які підтверджують працездатність обладнання, ініціатор заявки на ремонтні роботи повинен зробити звіт про відновлення працездатності обладнання (рис. 5.13).

Виконавці коригувальних дій зазначають в цій заявці: причину відмови обладнання, кількість витраченого часу на усунення ремонтних робіт, вартість використаних запасних частин та/або ремонтних робіт, якщо їх виконували фахівці аутсорсингової компанії.

Статус із «відкрита заявка» на «закрита заявка» змінює керівник ПЕТ-центру після аналізування повноти та якості виконаних ремонтних робіт.

Field	Value	Field	Value
Status:	Closed	Category:	2.1.1 : Зношення катодів
Priority:	High	Department:	Служба сервісного обслуговування медтехніки
Create Date:	2017-10-22 16:45:15	Created by:	Іванов І.І.
Last Update Date:	2017-10-22 17:07:47	Assigned to:	
Due Date:	2017-10-27	Estimate Time:	1 h 30 min
Start Date:	2017-10-27	Expensed Time:	1 h 0 min
Close Date:	2017-10-22 17:07:47	Financial Impact Amount:	1500

Description
 При стандартному напрацюванні фтору-18 (30 хв бомбардування мішені) вихід загальної радіоактивності 10 ГБк. Під час ініціалізації була виявлена системна помилка, яка вказує на причину зношення катодів. Прошу надати оперативну відповідь щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів.

Activities

- 2017-10-22 17:01:35 assigned to **Поліщук С.П.** (Іванов І.І.)
- 2017-10-22 17:07:47 assigned to **Іванов І.І.** (Поліщук С.П.)

Поломка усунена, виконане тестування системи

Buttons: Add Note, Reopen Task, Save, Close

Рисунок 5.13 – Форма функціональної моделі «Контроль та оцінювання виконання плану коригувальних дій».

Нами була передбачена опція, яка є важливою для забезпечення цілісності даних і полегшення складання звітів – опція швидкого пошуку інформації (за ключовими словами) та/або складання звіту, задавши період часу (рис. 5.14).

RAPFIS

Tasks Worklog Reports Administration

Reports

Report Task Summary

From Date: 01-09-2017

To Date: 30-09-2017

Category: [Dropdown]

Export Type: Html Pdf Csv

Run

Рисунок 5.14 – Опція швидкого пошуку інформації

Перед видачею результатів відбувається ранжування результатів пошуку, ПЗ сортує їх у хронологічному порядку (рис. 5.15).

Task Summary

From Date: 01/09/2017 To Date: 01/10/2017

Category: All

#	ID	Name	Category	Start Date	Close Date	Time	Amount
1	15	Відмови циклотрона	Порушення центрування пучка	01/09/2017	03/09/2017	3h 00m	230.00
2	16	Відмови циклотрона	Пошкодження вхідного вікна мішені	15/09/2017	16/09/2017	6h 00m	11300.00
3	17	Відмови циклотрона	Зношення катодів	20/09/2017	22/09/2017	4h 00m	9100.00
4	18	Відмови циклотрона	Несправність роботи клапанів	23/09/2017	23/09/2017	2h 00m	1500.00
5	19	Відмови циклотрона	Недостатній потік гелію	25/09/2017	25/09/2017	0h 45m	0.00
						15h 45m	22130.00

Рисунок 5.15 – Результат пошуку відмов циклотрона за звітний період

Нерідко в соціально-трудових відносинах виникають питання щодо оптимізації завантаженості працівників. Як зробити, щоб за мінімальних матеріальних витрат з максимальною віддачею використовувати розумовий потенціал, фізичні можливості, знання й досвід працівників? Для однакового розуміння й застосування поняття «нормування праці у соціально-трудових відносинах» слід розуміти як діяльність організації, яку спрямовано на створення системи засобів і методів встановлення міри праці, потрібної для об'єктивного оцінювання її ефективності та адекватного рівня оплати. Процес нормування праці — це невід'ємна частина організації праці, її кооперації та поділу за спеціалізаціями залежно від підсумків, здобутих під час аналізу навантаження на кожного працівника [29]. Для ефективного нормування праці кожного співробітника ПЕТ-центру комп'ютерна програма RAPFIS була доповнена функцією обліку робочого часу, який витрачається на виконання змінного завдання (рис. 5.16).

View Task

Task #2 : Поломка цитроклону Eclipse RD

Status:	Closed	Category:	2.1.1 : Зношення катодів
Priority:	High	Department:	Служба сервісного обслуговування медтехніки
Create Date:	2017-10-22 16:45:15	Created by:	Іванов І.І.
Last Update Date:	2017-10-22 17:07:47	Assigned to:	
Due Date:	2017-10-27	Estimate Time:	1 h 30 min
Start Date:	2017-10-27	Expensed Time:	1 h 0 min
Close Date:	2017-10-22 17:07:47	Financial Impact Amount:	1500

Description

При стандартному напрацюванні фтору-18 (30 хв бомбардування мішені) вихід загальної радіоактивності 10 ГБк. Під час ініціалізації була виявлена системна помилка, яка вказує на причину зношення катодів. Прошу надати оперативну відповідь щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів.

Activities

2017-10-22 17:01:35 assigned to Поліщук С.П. Іванов І.І.
 Прошу надати інформацію щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів

2017-10-22 17:07:47 assigned to Іванов І.І. Поліщук С.П.
 Поломка усунена, виконане тестування системи

Add Note Reopen Task

Save Close

Рисунок 5.16 – Форма функціональної моделі «Виконання розрахунків»

Користувач комп'ютерної програми RAPFIS, який отримав завдання, має в полі «Estimate time» зазначити орієнтовний час, необхідний для виконання даного завдання. Після завершення завдання повинен вказати точну кількість часу (годин, хвилин), в полі «Expensed time», яка була витрачена на виконання даного завдання (рис. 5.17) [22].

View Task

Task #2 : Поломка цитроклону Eclipse RD

Status:	Closed	Category:	2.1.1 : Зношення катодів
Priority:	High	Department:	Служба сервісного обслуговування медтехніки
Create Date:	2017-10-22 16:45:15	Created by:	Іванов І.І.
Last Update Date:	2017-10-22 17:07:47	Assigned to:	
Due Date:	2017-10-27	Estimate Time:	1 h 30 min
Start Date:	2017-10-27	Expensed Time:	1 h 0 min
Close Date:	2017-10-22 17:07:47	Financial Impact Amount:	1500

Description

При стандартному напрацюванні фтору-18 (30 хв бомбардування мішені) вихід загальної радіоактивності 10 ГБк. Під час ініціалізації була виявлена системна помилка, яка вказує на причину зношення катодів. Прошу надати оперативну відповідь щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів.

Activities

2017-10-22 17:01:35 assigned to Поліщук С.П. Іванов І.І.
 Прошу надати інформацію щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів

2017-10-22 17:07:47 assigned to Іванов І.І. Поліщук С.П.
 Поломка усунена, виконане тестування системи

Add Note Reopen Task

Save Close

Рисунок 5.17 – Форма функціональної моделі «Виконання розрахунків»

Облік часу виконання змінних завдань та норма виробітку сприяє ефективному плануванню виробничих завдань:

- напрацювання активного фармацевтичного інгредієнту (виготовлення) фтору-18, необхідної радіоактивності (ГБк);
- виготовлення ФДГ, включаючи стадії фільтруючої стерилізації і фасування у флакони;
- виконання всіх необхідних тестувань у відповідності до вимог ДФУ у контролі якості;
- санітарна підготовка приміщень та обладнання до початку технологічного процесу та після його завершення, включаючи час експозиції;
- виконання ремонтних/сервісних робіт основного технологічного і лабораторного обладнання;
- розробка, актуалізація, узгодження та затвердження документації ФСЯ;
- облік робочого часу персоналу, який безпосередньо працює з радіоактивними матеріалами.

Облік часу, витраченого на виконання змінного завдання, сприяє використанню розумового потенціалу, фізичних можливостей, знань і досвіду працівників ПЕТ-центру з максимальною віддачею за мінімальних матеріальних витрат. За допомогою ефективного обліку робочого часу, витраченого на виконання змінних завдань були створені системи засобів і методів встановлення міри праці, необхідні для об'єктивного оцінювання її ефективності та адекватного рівня оплати праці [19, 22].

За результатами обліку робочого часу виконують обґрунтування планової чисельності персоналу структурних підрозділів ПЕТ-центру, що є основою для планування заходів щодо підвищення продуктивності праці, а також основою для впровадження преміювання співробітників. Для ПЕТ-центру загалом – це дає можливість впроваджувати прогресивні методи роботи та оптимізувати трудові процеси.

Комп'ютерна програма RAPFIS передбачає функцію «Financial Impact Amount» (рис. 5.18).

Task #2 : Поломка цитроклону Eclipse RD			
Status:	Closed	Category:	2.1.1 : Зношення катодів
Priority:	High	Department:	Служба сервісного обслуговування медтехніки
Create Date:	2017-10-22 16:45:15	Created by:	Іванов І.І.
Last Update Date:	2017-10-22 17:07:47	Assigned to:	
Due Date:	2017-10-27	Estimate Time:	1 h 30 min
Start Date:	2017-10-27	Expensed Time:	1 h 0 min
Close Date:	2017-10-22 17:07:47	Financial Impact Amount:	1500

Description
 При стандартному напрацюванні фтору-18 (30 хв бомбардування мішені) вихід загальної радіоактивності 10 ГБк. Під час ініціалізації була виявлена системна помилка, яка вказує на причину зношення катодів. Прошу надати оперативну відповідь щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів.

Activities

- 2017-10-22 17:01:35 assigned to Поліщук С.П. Іванов І.І.
- Прошу надати інформацію щодо початку ремонтних робіт і вартості заміни зношених елементів
- 2017-10-22 17:07:47 assigned to Іванов І.І. Поліщук С.П.
- Поломка усунена, виконане тестування системи

Add Note | **Reopen Task**

Save Close

Рисунок 5.18 – Форма функціональної моделі «Виконання розрахунків»

За допомогою даної функції здійснюється облік використаних фінансових ресурсів, які були спрямовані на забезпечення працездатності основного технологічного і лабораторного обладнання. Облік використаних коштів є основним джерелом інформації для планування майбутнього бюджету ПЕТ-центру, який має базуватись на основі певних методик з урахуванням попереднього досвіду, використанням економіко-математичних методів, які передбачають варіативність розрахунків і вибір найбільш оптимального з них. Оптимальність вибору потребує найбільш раціонального використання усіх бюджетних ресурсів [9, 36].

Програмні процеси системи RAPFIS надають додаткові переваги вбудованих аналітичних можливостей таких як:

- відстежування основних показників відтворюваності технологічного процесу;
- контроль частоти відмов обладнання;
- розрахунок середнього часу між відмовами;
- розрахунки середнього часу, витраченого для виконання ремонтних робіт;

- вартість та доступність сервісного обслуговування і закупівля запасних частин обладнання, а також надає можливість здійснювати користувачам програмного забезпечення певних розрахунків [19, 142].

Вбудовані функції виконання звітів і графіків дозволяють використовувати отримані показники для розрахунку динаміки розвитку невідповідностей у часі, серйозності відмов та інших параметрів.

Збір і аналіз даних – це дві операції, які вимагають особливої уваги. Одним з ефективних способів збору даних, введення даних є прості у користуванні веб-форми. Для спрощення аналізу даних передбачена автоматизація розрахунків, створення графіків і звітів, а також наявна можливість фільтрації даних.

Висновки до розділу 5

1. Виконано огляд нормативних вимог щодо цілісності даних та визначена концепція створення комп'ютерної програми RAFPIS, що передбачає розробку специфікації користувача (URS) та функціональної специфікації (FS).

2. Здійснено розробку комп'ютерної програми «Програмне забезпечення RAFPIS», яка дозволяє забезпечити системний підхід до керування основними процесами при виробництві РФП, в тому числі оптимізувати основні технологічні процеси.

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

4. Із застосуванням ПЗ RAFPIS оптимізовано основні технологічні процеси та отримано цінні системні показники для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі та відмов обладнання за визначеними факторами.

5. Впроваджена ефективна система управління виробництвом ФДГ з інтегрованим ризик-менеджментом, що являє собою цінний інструмент для ПЕТ-центрів, зацікавлених у підвищенні якості РФП та репутації лікувального закладу.

Результатами досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані в наукових друкованих роботах [18, 19, 22, 142].

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 (Na^{131}I), Полтехнет, Стронцію хлорид Полатом $^{89}\text{SrCl}_2$, країною-виробником яких є Польща.

3. Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр MolecuLer 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрусь О.І. Аналіз проблем сучасного ціноутворення в Україні та обґрунтування шляхів підвищення його ефективності. *Ефективна Економіка*. 2013. № 5. С. 89 – 91.
2. АТХ (АТС) класифікація: URL: <https://tabletki.ua/atc/>.
3. База даних по ядерним реакціям (EXFOR). URL: www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm.
4. Богорад В.І., Литвинська Т.В., Белов Я.Ю., Чуприна С.В. Радіаційна безпека циклотронного виробництва ізотопів для діагностики методом позитрон-емісійної томографії. Аналіз національних та міжнародних вимог. *Ядерна та радіаційна безпека*. 2013. №1. С. 37 – 40.
5. Бороденко Ю.А. Спектрометрический калибратор доз радиоактивных препаратов для ядерной медицины: матеріали міжнар. конф., м. Дубна, 19 листоп. 2012 р. Дубна, 2012. С. 18.
6. ВООЗ стурбована зростанням онкологічних захворювань через алкоголь, куріння й ожиріння. URL: : https://old.dt.ua/article/print/WORLD/vooz-sturbovana-zrostannyam-onkologichnih-zahvoryuvan-cherez-alkogol-kurinnya-y-ozhirinnya-136805_.html.
7. ГОСТ Р 51901.13-2005. Менеджмент риска. Анализ дерева неисправностей. [Действующий от 2005-31-05]. Изд. офиц. Москва: Стандартиформ, 2005, 43 с.
8. ГОСТ Р 51901.11-2005. Менеджмент риска. Исследование опасности и работоспособности. [Действующий от 2006-01-01]. Изд. офиц. Москва: Госстандарт России, 2005, 46 с.
9. Дем'янишин В. Г., Кириленко О. П. Бюджетна система: підручник. Тернопіль : ТНЕУ, 2013. 157 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.

11. Державні фармакопея України. Друге видання. Радіофармацевтичні лікарські засоби: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.03.2018 р. № 476. С. 1047 – 1053.
12. ДСТУ ISO 14644-1:2015. Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. [Чинний від 2015-12-09]. Вид. офіц. Київ, 2015. С. 9.
13. ДСТУ ISO 14644-4:2012. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію. [Чинний від 01.07.2013]. Вид. офіц. Київ, 2013.
14. Зоїдзе Д.Р. Особливості ризик-менеджменту на фармацевтичних підприємствах. *Вісник Чернігівського державного технічного університету*. 2013. № 2. С. 130 – 135.
15. Качанюк В. В. Анализ рисков при планировании валидации асептического наполнения флаконов (Media Fill Test) в производстве стерильных радиофармацевтических препаратов. *Фармація Казахстану*. 2017. № 11. С. 25 – 28.
16. Качанюк В.В. Визначення ціни дози діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій». *Фармацевтичний часопис*. Тернопіль 2017. № 4. С. 117 – 121.
17. 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.
18. Качанюк В.В. Ідентифікація ризиків порушення радіаційної безпеки при виробництві радіофармацевтичних препаратів. *Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку* : матеріали міжнар. конф., м. Львів, 93 – 96.
19. Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139 – 141.
20. Качанюк В.В. Ризик-орієнтований підхід у забезпеченні цілісності даних для виробництва радіофармацевтичних препаратів. *Управління якістю в*

фармації: зб. тез доп. між нар. наук.-практ. конф., м. Харків, 18 травн. 2018 р. Харків, 2018. С. 87 – 89.

21. 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.

22. Качанюк В.В. Створення комп'ютерної програми RAFPIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру. *Science and life* : матеріали міжнар. наук. конф., м. Карлові Вари, 2017. С. 301 – 306.

23. Качанюк В.В., Бондар Б.М. Система риск-менеджмента как один из элементов управления качеством при производстве радиофармацевтических препаратов. *Фармация Казахстана*. 2017. №8. С. 20 – 24.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

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

28. Ключов О.М., Фірсова М.М., Осинський Д.С. Застосування поєданого ПЕТ-КТ-дослідження в діагностиці онкологічних захворювань. *Онкологія*. 2012. № 1. С. 55 – 58.

29. Колеснік О.О., Ашихмін А.В., Солодянникова О.І. та ін. Роль 18-ФДГ ПЕТ/КТ у плануванні радіотерапії пухлин аноректальної локалізації: стан проблеми. *Клінічна онкологія*. 2015. № 4 (20). С. 15 – 21.
30. Кравцов С. Між кадровою службою та оплатою праці: норми і нормативи праці. Модулі розрахунків. *Довідкове видання* / ред. Т. Лазаренко. Київ, 2015. С. 76.
31. Ларенков А.А. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиологической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. хим. наук : 02.00.14. Москва, 2015, 13 с.
32. Лебединець В. О. Організація коригувальних та запобіжних дій в межах фармацевтичної системи якості. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 1 (27). С. 30 – 35.
33. Лунев А. С. Сравнительная характеристика радиофармацевтических препаратов для визуализации воспалительных и инфекционных процессов методом эмиссионной томографии. *Медицинская визуализация*. 2015. № 1. С. 83 – 93.
34. Мальцева В.И., Ефимцева Т.К., Белоусова Ю.Б. Клинические испытания лекарств. *Морион*. 2006. № 2. С. 456.
35. Матеріали займисті. Метод визначення характеристик горіння за допомогою полум'я пальника, спрямованого на середину поверхні зразка (DIN 53438-3-1984): DIN 53438-3-1984. [Чинний від 1984-06-01]. German: 20 с.
36. Мельник В. Рак і солодощі. *Сільські вісті*. Київ, 2016. № 78. URL:<http://www.silskivisti.kiev.ua/19410/print.php?n=32967>.
37. Менеджмент і маркетинг у фармації : підручник. Б.П. Громовик та ін. Київ: Нова книга, 2008. 448 с.
38. Меркотун В.К., Ястремська А.В., Фролкова А.С. Практика використання газової хроматографії в контролі якості Фтордезоксиглюкози для ПЕТ-КТ. *Радіологічний вісник*. 2015. № 1-2. С. 13 – 15.
39. Методика проведення аналізу безбитковості. URL: <http://www.apteka.ua/article/12557>.

40. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. [чинний від 2016-07-29]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2016. 120 с. (Інформація та документація).

41. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності.[Чинний від 2018-11-02]. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2018. 15 с.

42. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011. Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії. [Чинний від 2011-10-03]. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 4 с.

43. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-07.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика.[Чинний від 2009-02-16]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2008. 41 с.

44. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9). [Чинний від 2011-10-03]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 42 с.

45. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. [Чинний від 2011-10-03]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 42 с.

46. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості. [Чинний від 2011-10-03]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 30 с.

47. HEPA. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/HEPA>.

48. Норми радіаційної безпеки НРБУ [Чинний від 1997-12-01]. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 1997. 127 с.

49. Онкологічні захворювання в Україні. URL: <http://ua.amberlife.ua/onkologicheskie-zabolevaniya-v-ukraine/>.

50. Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України ОСПУ-2005: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.02.2005 р. №54 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0552-05/>.

51. Планування рентабельності виробництва. URL: www.mikroekonomika/chinniki_zrostantnja_efektivnosti_virobnictva_dijalnosti_pidpriemstva_referat/40-1-0-3916.

52. Подпружников Ю.В., Немченко А.С., Гуменюк Л.Н. GXP Система качества и надлежащие практики в фармации: учеб. пос. Киев. НФаУ, 2017. 68 – 139 с.

53. Подпружников Ю., Сабко В., Юрченко В. Проведение биоаналитических исследований в соответствии с требованиями GLP. *Вісник фармакології та фармації*. 2009. № 2. С. 33 – 39.

54. Порядок проведення клінічних випробовувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробовувань і типові положення про комісії з питань етики (із змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014 р., № 966 від 18.12.2014 р., №639 від 01.10.2015 р.): наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.

55. Про затвердження Вимог та умов безпеки (ліцензійних умов) провадження діяльності з виробництва джерел іонізуючого випромінювання: наказ Державної інспекції ядерного регулювання України від 13.08.2015 р. № 148. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1054-15>.

56. Про дозвільну діяльність у сфері використання ядерної енергії: Закон України від 11.01.2000 р. № 1370-14. Зміни від 23.03.2017 р. № 1983-VIII. *Голос України*. 2017.

57. Про затвердження Методичних рекомендацій до діагностичного матеріалу Фтордезоксиглюкоза (18F) (Fludeoxyglucose (18F)): наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2014 р. № 12. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0012282-14>.

58. Про затвердження Порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських

засобів : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.12.2009 р. № 944.
URL: <https://www.apteka.ua/article/28235>.

59. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. Зміни № 2519 – VIII від 04.11.2018 р. *Голос України*. 2018. 03 жовт. (№185). С. 7.

60. Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на 2007 – 2016 р.: Розпорядження від 10.07. 2006 р. № 393-р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20060505_0.html.

61. Радіонуклідний калібратор для ядерної медицини: пат. 60782 Україна: МПК (2011.01), G01T 1/00; заявл. 25.06.2011; опубл. бюл. №12.

62. 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.

63. Семенів І.П., Кметюк Я.В., Москалець О.І. Досвід впровадження та перші підсумки застосування позитронно-емісійної томографії у Всеукраїнському центрі радіохірургії. *Променева діагностика. Променева терапія*. 2013. № 2-3. С. 88 – 92.

64. Семенів І.П., Кметюк Я.В., Котуза А.С., Миротюк Г.В. Організація роботи центру ПЕТ/КТ у закладі охорони здоров'я : метод. реком. Київ: 2014. 106 с.

65. Сидоренко З.П., Дубініна В. Г., Хоменко В. І., Дзюба О. М., Кметюк Я. В. Стан надання онкологічної допомоги населенню України: монографія. Київ : ДУ «УІСД МОЗ України», 2016. 381–388 с.

66. СН245-63. Санітарні норми проектування промислових підприємств
URL: <http://lawru.info/dok/1963/06/05/n1191670/htm>.

67. Сотников В.А., Вороненко В.А., Петрусенко Ю.Т. Потенциальные возможности производства медицинских радиоизотопов на циклотроне CV-28. *Вопросы атомной науки и техники*. 2010. № 3. С. 170.

68. Способ генерации медицинских радиоизотопов-FindPatent.ru URL: <http://www.dissercat.com/content/asi>.

69. Справочник химика URL: <http://chem21.info/info/1652485/>.

70. 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.

71. Трохимчук В.В. Ідентифікація ризиків отримання діючої речовини з низькою радіоактивністю при виробництві радіофармацевтичних препаратів. *Медицина наука та практика XXI століття: матеріали міжнар. наук.-практ. конф.*, м. Київ, 2-3 лют. 2018 р. Київ, 2018. С. 101–104.

72. 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.

73. 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.

74. Качанюк В. В., Трохимчук В. В. Научное обоснование технологии производства лекарственного средства «Фтордезоксиглюкоза 18F». *Рецент*. 2018. № 1. С. 26 – 32.

75. 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. між нар. наук.-практ. конф.*, м. Харків, 19 травн. 2017 р. Харків, 2017. С. 82.

76. Трохимчук В.В., Качанюк В.В. Наукове обґрунтування технології виробництва Фтордезоксиглюкози 18F. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII націон. з'їзду фармац. України*, м. Харків, 13-16 вересн. 2016 р. Харків, 2016. С. 360.

77. 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 травн. 2016 р. Харків, 2016. С. 162.

78. 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.

79. Федорова О.С. и др. Разработка подходов к асимметрическому синтезу меченного фтором-18 аналога L-трео-3,4-дигидроксифенилсерина (6-L-трео-[18F]FDOPS) — нового радиотрейсера для визуализации транспортеров норэпинефрина методом позитронной эмиссионной томографии. 2014. № 5. С. 1167.

80. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. пос.: Издательство «Медицина», 2005. С 834.

81. Ціноутворення медичної допомоги в умовах ринкової економіки. Економіко-математична модель для визначення вартості скринінгових обстежень URL:http://www.medcollege.te.ua/sayt1/Practics/Praktiks_marceling/5cinoutvjrennia.htm.

82. Черняев А.П., Белоусов А.В., Борщеговский П.Ю. Радионуклидные технологии в медицине. 2016. № 44 (2). С. 7 – 9.

83. Щербіна О.В., Кметюк Я.В., Москалець О.І. Перший вітчизняний клінічний досвід ПЕТ/КТ. *Український радіологічний журнал*. 2012. № 3. С. 341– 342.

84. Щербіна О.В., Кметюк Я.В., Москалець О.І. ПЕТ/КТ: студіювання лімфом та оцінка ефективності лікування. *Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2014. № 23. С. 224 – 228.

85. Ядерна медицина в Україні. URL <https://www.medsprava.com.ua/article/644-yaderna-meditsini-v-ukran>.

86. Abraham T., Feng J. Evolution of Brain Imaging Instrumentation. *Semin. Nucl. Med.* 2011. № 41 (3). P. 1.

87. Alain Tressaud. *Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals Fluorine and Health*. 2008. P 3 – 67.
88. Andrew Feigin, Klaus L. Leenders, James R. Moeller, John Missimer, Gabriella Kuenig, Phoebe Spetsieris, Angelo Antonini, and David Eidelberg. *Metabolic Network Abnormalities in Early Huntington's Disease: An [18F] FDG PET Study*. CLINICAL INVESTIGATIONS. *J of Nuclear Medicine Sponsored*. 2017. URL: <http://jnm.snmjournals.org/content/42/11/1591.full.pdf>.
89. Andrea Varrone, Susanne Asenbaum, Thierry Vander. *EANM procedure guidelines for PET brain imaging Using [18F] FDG*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009. № 2. P. 8.
90. *Assessment on Occupational Exposure Due to Intakes on Radionuclides*. IAEA Safety Standards series. [Edition 1999-10-01]. International atomic energy agency. Vienna. 1999. 95 p.
91. *Building Competence in Radiation Protection and the Safe Use on Radiation Sources*. IAEA Safety Standards series. [Edition 2001-05-01]. International atomic energy agency. Vienna. 2001. 44 p.
92. *Categorization on Radioactive Sources*. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition 2005-08-01]. International atomic energy agency. Vienna 2005. 70 p.
93. *Classification of Radioactive Waste*. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition 2009-11-01]. International atomic energy agency. Vienna. 2009. 68 p.
94. *Criteria for Use in Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency*. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition 2011-05-01]. International atomic energy agency. Vienna. 2011. 120 p.
95. *Data Integrity*. [Edition 2016-08-01]. the edition is official. London: EMA, 2016.
96. *Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry (Draft)*. [Edition 2016-04-01]. the edition is official. Maryland USA: FDA, 2016.
97. Dr. Abass Alavi and Dr Martin Reivich. *Pioneers reflect on history, future of FDG PET*.

98. 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography in Oncology URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207298>.
99. GxP Data Integrity Guidance and Definitions [Edition 2018-03-09]. London:MHRA, 2018.
100. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments [Edition 2016-08-10]. Geneva : PIC/S. 2016.
101. Guidance on Good Data and Record Management Practices Annex 5 [Edition 2016]. Geneva : WHO TRS 996. 2016.
102. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures – Scope and Application [Final from August 2003]. the edition is official. Maryland USA: FDA, 2003.
103. Documentation for Use in Regulating Nuclear Facilities. [Edition August 2002]. IAEA SAFETY STANDARDS SERIES. Vienna. : International atomic energy agency, 2002. 42 p.
104. Establishing the Safety Infrastructure for a Nuclear Power Programme. [Edition December 2002]. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. Vienna. International atomic energy agency, 2011. 180 p.
105. F. Dolle, D. Roeda, B. Kuhnast, M. Lasne. Fluorine and Health. Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals: tutorial manual. CMCB-CNRS University of Bordeaux, Pessac Cedex, France, 2008. 3 – 67 p.
106. Gabriela Bernal History of PET Scanners. 2014. URL: <http://large.stanford.edu/courses/2014/ph241/bernal1>.
107. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments (Draft).[Final from 2016-11-30]. the edition is official., Geneva : PIC/S, 2018.
108. Gordon L. Brownell A history of positron imaging. Physics Research Laboratory, Massachusetts General Hospital Division of Radiological Sciences, Massachusetts Institute of Technology, 1999. 11 p.
109. Governmental, Legal and Regulatory Framework for Safety. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition September 2010]. Vienna. International atomic energy agency, 2016. 67 p.
110. HEPA. Общие сведения URL: <http://steril.narod.ru/filt2.htm>.

111. ICH HARMONIZED Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. 1996. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf <http://www.ich.org/>.

112. ICH Pharmaceutical Development Q8 (R2). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/.

113. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ich harmonized tripartite guideline evaluation for stability data Q1E, 6 February 2003. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: ICH Expert Working Group, 2003. 19 p.

114. Justification of Practices, Including Non-Medical Human Imaging. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition October 2014]. Vienna. : International atomic energy agency, 2014. 80 p.

115. L. H. Portnow, D. E. Vaillancourt, M. S. Okun. The History of Cerebral PET Scanning. *Neurology*. 2013. P. 86 – 89.

116. Licensing Process for Nuclear Installations. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition October 2010]. Vienna. International atomic energy agency, 2010. 80 p.

117. Long-Term Survival, Toxicity Profile, and role of F-18 FDG PET/CT scan in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors Following Peptide Receptor Radionuclide Therapy with High Activity In-111 Pentetreotide. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364554/>.

118. Management of Waste from the Use of Radioactive Material in Medicine, Industry, Agriculture, Research and Education. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition April 2005]. Vienna. International atomic energy agency, 2005. 88 p.

119. Michael J., Carol S. Welch. Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Application. handbook. New York. 2003. 862 p.

120. Most Penetrating Particle Size in Multiple Fluid Collectors/Cite abstract as Author(s) (2007), Title, European Aerosol Conference 2007, Salzburg, Abstract T11A022 URL: <http://www.gaef.de/>.

121. Occupational Radiation Protection. IAEA Safety Standards series. [Edition October 2018]. Vienna. International atomic energy agency, 2018. 360 p.
122. Paul M Matthews, Eugenio A. Rabiner, Jan Passchier, Roger N. Gunn. Positron emission tomography molecular imaging for drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2012. № 73(2). P. 175 – 186.
123. Piero A., Salvadori A., Alfred P. Wolf, Joanna S. Fowler, and Robert R. MacGregor. New Improved Synthesis of 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro--D-Glucose from 18F-Labeled Acetyl Hypofluorite. *J Nucl Med*. 1982. № 23. P. 899 – 903.
124. Radiotracer and Radiopharmaceutical Chemistry. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11482>.
125. Radiation Protection and Radioactive Waste Management in the Design and Operation of Research Reactors. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition December, 2008]. Vienna: International atomic energy agency, 2008. 123 p.
126. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition July, 2014]. Office. publ. Vienna: International atomic energy agency, 2014. 471 p.
127. Radiation Protection Programme for the Transport of Radioactive Material. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition December, 2008]. Office. publ. Vienna : International atomic energy agency, 2008. 103 p.
128. Regulatory control of radioactive discharges to the environment. IAEA Safety Standards series. [Edition July, 2000]. Office. publ. Vienna: International atomic energy agency, 2000. 52 p.
129. Review and Assessment of Nuclear Facilities by the Regulatory Body. IAEA SAFETY STANDARDS SERIES. [Edition August, 2002]. Office. publ. Vienna: International atomic energy agency, 2002. 56 p.
130. Risk management. Risk assessment techniques focuses on risk assessment: IEC 31010:2009. IEC.[Edition 2009-11]. Geneva: International Electrotechnical Commission and International Organization for Standardization, 2011.

131. Sabahat Borhari, Jeffrey C. Lin, Howard Martin Julien. FDG-PET is a Superior Tool in the Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis. American College of Cardiology. URL: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/04/10/08/43/fdg-pet-is-a-superior-tool>.

132. Safety Assessment for Facilities and Activities. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition February, 2016]. Vienna: International atomic energy agency, 2016. 63 p.

133. Schedules of Provisions of the IAEA Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition February, 2015]. Vienna: International atomic energy agency, 2015. 312 p.

134. Siemens Molecular Imaging, Inc. Explora GDG4. *Руководство по эксплуатации*, 2006.

135. Site Evaluation for Nuclear Installations. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition February, 2016]. Vienna: International atomic energy agency, 2016. 51 p.

136. Storage of Radioactive Waste. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition November, 2006]. Vienna : International atomic energy agency, 2006. 67 p.

137. The Conception of FDG-PET Imaging. URL: https://cfn.upenn.edu/documents/ConceptionofFDG-PET_Imaging_by_A.Alaviand_M.Reivich_000.pdf.

138. The Management System for Nuclear Installations. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition September, 2009]. Vienna: International atomic energy agency, 2009. 157 p.

139. The Management System for Technical Services in Radiation Safety. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition July, 2008]. Vienna: International atomic energy agency, 2008. 63 p.

140. The Management System for the Disposal of Radioactive Waste. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition April, 2011]. Vienna : International atomic energy agency, 2011. 85 p.

141. The Safety Case and Safety Assessment for the Disposal of Radioactive Waste. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment. [Edition September, 2012]. Vienna: International atomic energy agency, 2012. 140 p.

142. V.V. Kachaniuk Using RAPFIS software for production of the radiopharmaceutical "Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injections". *Norwegian journal of development of the international science*. Oslo, Norway. 2020. № 44/2020. P. 48 – 49.

143. World Health Organization 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

144. Yun DONG, Xuemei ZHANG, Shaoyan WANG, Suyun CHEN [and others]. 18F-FDG PET/CT is useful in initial staging, restaging for pediatric rhabdomyosarcoma. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. № 61 (4). P. 438 – 461.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А



ДОДАТОК Б



ДОДАТОК В₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами

“ 03 ”

2015 р.

І.П.Семенів



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Технологічна інструкція - протокол виробництва серії ТР/ТІ - ПВ – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних»*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Кафедра військової фармації Української військово-медичної академії.

Автори: здобувач Качанюк В.В.

(установа-розробник, адреса, ПІБ авторів)

3. *Технологічна інструкція - протокол виробництва серії ТР/ТІ - ПВ – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних». На укр. мові.*

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання у відділі виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 04. 12. 2015 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Розроблена Технологічна інструкція - протокол виробництва серії ТР/ТІ - ПВ – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних» використовується для виконання всіх стадій технологічного процесу відповідно до вимог Належної виробничої практики (НВП), а також для оформлення Досьє серії інженерами-радіохіміками відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами для виробництва діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних».</i>		

7. *Зауваження, пропозиції. Розроблена Технологічна інструкція - протокол виробництва серії ТР/ТІ - ПВ – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних» може використовуватися інженерами-радіохіміками відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами для виконання виробництва діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних».*

“ 03 ” 12 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Керівник Всеукраїнського центру радіохірургії
Клінічної лікарні «Феофанія» Державного
управління справами

Я. В. Кметюк

ДОДАТОК В₂

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами

“ 03 ” 12 2015 р.

І.П.Семенів

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Виробнича рецептура ТР/ВР – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних»*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Кафедра військової фармації Української військово-медичної академії .

Автори: здобувач Качанюк В.В.

(установа-розробник, адреса, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації. *Виробнича рецептура ТР/ВР – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних».- На укр. мові*

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання у відділі виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 04. 12. 2015 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Розроблена <i>Виробнича рецептура ТР/ВР – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних»</i> використовується для кількісного і якісного розрахунку основної і допоміжних речовин інженерами-радіохіміками відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» державного управління справами для виробництва діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸ F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних».		

7. Зауваження, пропозиції. *Розроблена Виробнича рецептура ТР/ВР – РФП – 04-15 «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних» може використовуватися інженерами-радіохіміками відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» державного управління справами для виконання виробництва діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F, розчин для ін'єкцій у флаконах скляних».*

“ 03 ” 12 2015 р.

Відповідальний за впровадження:
Керівник Всеукраїнського центру радіохірургії
Клінічної лікарні «Феофанія» Державного
управління справами

Я. В. Кметюк

ДОДАТОК В₃

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Клінічної лікарні «Феофанія»

Державного управління справами



І.П. Семенів

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPPIS».
2. *Установа, її адреса, виконавці:* відділ виробництва радіофармпрепаратів, Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21. Автор: Качанюк В. В.
3. *Джерела інформації:*
 - а. Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPPIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F / Трохимчук В.В., Качанюк В.В. // Гуманітарний і інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих вчених: збірник доповідей конференції до Третьої міжнародної науково-практичної конференції. – Одеса, 2017. – С.139-141.
 - б. Качанюк В.В. Створення комп'ютерної програми RAPPIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - с. Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPPIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
4. *Де і коли впроваджено:* у виробництво «Фтордезоксиглюкоза 18F» відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у 2018 році.
5. *Результат впровадження:* завдяки впровадженню програмного забезпечення RAPPIS оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F», також RAPPIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання.
6. *Зауваження та пропозиції:* не вносилися.
7. *Ефективність впровадження:* результати наукових досліджень впроваджені у виробництво «Фтордезоксиглюкоза 18F» відділу виробництва

Продовження додатку В₃

радіофармпрепаратів, Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія».

Керівник Всеукраїнського центру
радіохірургії




Я. В. Кметюк

ДОДАТОК В₄

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* методи контролю якості радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».
2. *Установа, її адреса, виконавці:* відділ виробництва радіофармпрепаратів, Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21. Автор: Качанюк В. В.
3. *Джерела інформації:*
Розроблення технології та методів контролю якості радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» / В.В. Качанюк, В.В. Трохимчук, С.Ю. Саричев // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №1. – С. 51-58.
4. *Де і коли впроваджено:* у лабораторію контролю якості відділу виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у 2018 році.
5. *Результат впровадження:* розроблені і опрацьовані методи контролю якості радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», встановлено специфічні показники та термін придатності радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».
6. *Зауваження та пропозиції:* не вносилися.
7. *Ефективність впровадження:* результати наукових досліджень впроваджені у лабораторію контролю якості відділу виробництва радіофармпрепаратів, Всеукраїнського центру радіохірургії у складі Клінічної лікарні «Феофанія».

Керівник Всеукраїнського центру
радіохірургії

 Я. В. Кметюк

ДОДАТОК В₅

Перший проректор НМАПО

ім. П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України.

д.мед.н., професор

Ю.П. Вдовиченко

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** «17» 10 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
д.фарм.н., професор

Л.Л. Давтян

ДОДАТОК В₆

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник кафедри Української військово-медичної
 академії
 доктор медичних наук, професор
 В.Л. Савицький
 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Московська 45/1.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** « 24 » 10 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обгрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
 Української військово-медичної академії
 доктор фармацевтичних наук, професор
 О.П. Шматенко

« 24 » 10 2019 року

ДОДАТОК В₇

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного
 університету,
 проф. Загайко А.Л.

11 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPPIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPPIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - 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* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPPIS» / В.В. Качанюк. – Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** «05» 11 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPPIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPPIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління та економіки підприємства
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

«05» 11 2019 року

ДОДАТОК В₈

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця
 д. мед. н., професор



С.В. ЗЕМСКОВ
 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** « 21 » _____ 10 _____ 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри організації та економіки фармації
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця
 д. фарм. н., проф.

К.Л. КОСЯЧЕНКО

ДОДАТОК В₉

ЗАТВЕРДЖУЮ
Т.в.о. Ректора Одеського національного
медичного університету
д. мед. н, професор Ю. В. Сухін
« 06 » _____ 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Scienceandlife. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** « 06 » _____ 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий кафедри організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор



Л.М. Унгурян

« 06 » _____ 2019 року

ДОДАТОК В₁₀

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної та
навчальної роботи Запорізького державного
медичного університету,
к. біол. н. доцент



С.А. Моргунцова

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права Запорізького державного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** жовтень 2019 року (протокол №4 від 15.10.2019 р.).
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління і економіки фармації,
медичного та фармацевтичного права ЗДМУ
д. фарм. н., професор

С.Г. Книш

ДОДАТОК В₁₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби
 А.І. КАЗМІРЧУК
 «11» _____ 2019 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** «11» _____ 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обгрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

ТВО заступника начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання
 полковник медичної служби

Р.Л. ПРИТУЛА

«11» _____ 2019 року

ДОДАТОК В₁₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного
центру Центрального регіону
полковник медичної службиО. ЗАВРОЦЬКИЙ
2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Scienceandlife. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** «13» 11 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

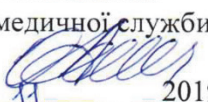
Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Центрального регіону
з медичного постачання

полковник медичної служби


 О. Омельчук
«13» 11 2019 року

ДОДАТОК В₁₃

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного
 клінічного центру Північного регіону
 полковник медичної служби
 Ю.В. ПОДОЛЯН
 «15» 11 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 04050 Україна, м. Київ, вул. Московська 45/1
3. **Автори:** Качанюк В. В.
4. **Джерела інформації:**
 - Качанюк В. В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру / В.В. Качанюк // Science and life. – Карлові Вари, 2017. – С.301.
 - Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F: *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених* : матеріали міжнар. Наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139-141.
 - Комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS» / В.В. Качанюк. – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75785 від 09.01.2018 р.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Термін впровадження:** «15» 11 2019 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Обґрунтовано доцільність створення та впровадження програмного забезпечення RAPFIS, оптимізовано основні технологічні процеси виробництва радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F». Програмне забезпечення RAPFIS є цінним інструментом для відслідковування характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі і відмов обладнання при виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F».		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

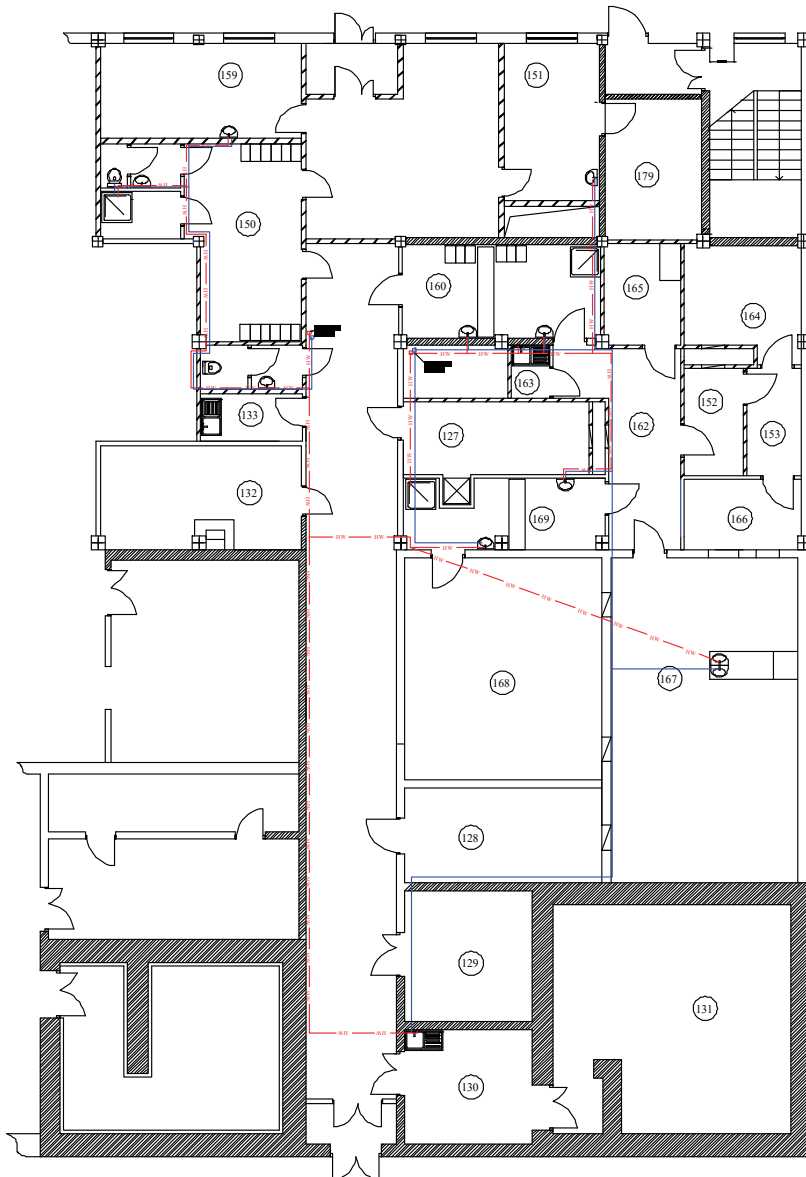
ТВО заступника начальника
 Військово-медичного центру
 Північного регіону з медичного постачання
 підполковник медичної служби

А.А. ТОКАР

«15» 11 2019 року

ДОДАТОК Г

Схема виробничих приміщень



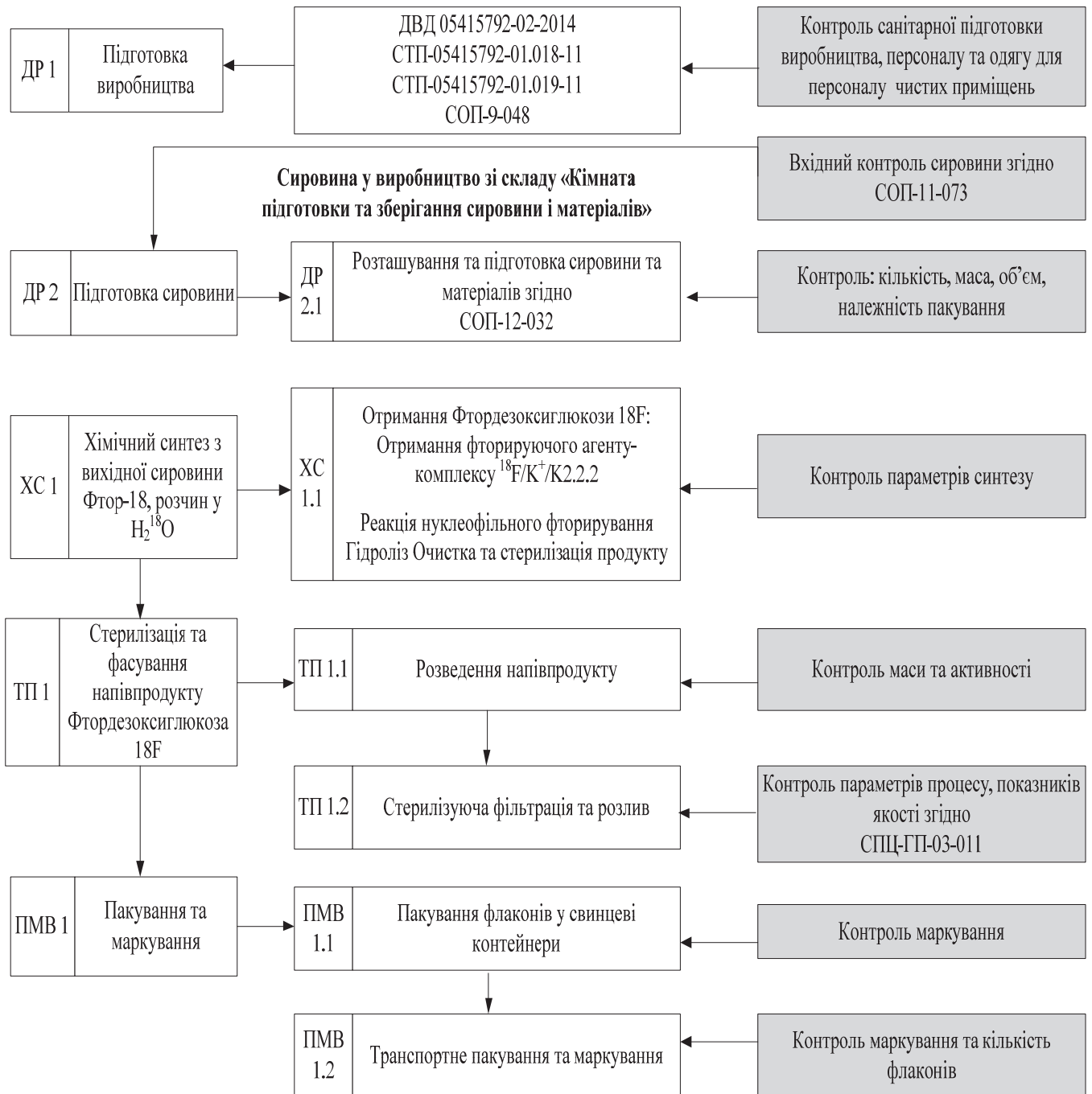
№	Експлікація приміщень
151	Кабінет радіофармацевта
179	Архів
159	Офіс
150	Кімната персоналу
160	Санітарепусник - / D
163	Комора засобів ліквідації аварійного забруднення і витримки радіоактивних відходів
165	Кімната приготування дезрозчинів та зберігання прибирального інвентарю
152	Резервне приміщення
153	Резервне приміщення
164	Резервне приміщення
166	Резервне приміщення
167	Лабораторія контролю якості
169	Санітарепусник D/C
168	Лабораторія синтезу
162	Коридор
170	Приміщення відправки
173	Кімната , підготовки та зберігання сировини і матеріалів
174	Венткамера
176	Кімната управління
175	Камера циклотрону
172	Комора сировини і матеріалів
171	Ліфт
158	Коридор

← Холодна вода

← Гаряча вода

ДОДАТОК Д

Технологічна схема процесу виробництва ФДГ



ДОДАТОК Е

Карта аналізу небезпечних чинників

Етап	Небезпечний фактор	Причина виникнення	Серйозність (S)	Ймовірність (P)	Виявлення (D) бал	Ступінь ризику	Гранично допустимі рівні (ГДР)	Обґрунтування ГДР	Заходи управління
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Отримання вихідної сировини і матеріалів	Б (біологічний) порушення стерильності	порушення герметичності первинного пакування	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	специфікації на вихідну сировину (СПЦ)	аудит постачальників сировини і матеріалів.
Зберігання сировини і матеріалів	Ф (фізичний) вихід температури в зоні зберігання за встановлені межі	невідповідність у роботі системи HVAC, та/або моніторингу мікроклімату складських приміщень вимогам GMP	9	6	7	378 (високий ризик)	температурні вимоги у відповідності до маркування виробника	специфікації на вихідну сировину (СПЦ)	Кваліфікація системи HVAC, рутинний моніторинг температурних умов зберігання в режимі реального часу.

1	Підготовка до виробництва	2 Ф (фізичний): перевищення рівнів механічних і мікробіологічних часток в робочій зоні; невідповідний перепад тиску між різними класами чистоти. Б (біологічний) – мікробіологічне забруднення.	3 невідповідність у роботі системи HVAC, та/або моніторингу механічних/біологічних часток згідно вимог GMP	4 9	5 7	6 8	7 504 (високий ризик)	8 регламентований допустимий рівень механічних і біологічних часток Перепад тиску: 10-15 Па	9 вимоги GMP до допустимих рівнів механічних і мікробіологічних часток в чистих приміщеннях	10 Періодична кваліфікація чистих приміщень, рутинний моніторинг механічних і біологічних часток під час технологічного процесу, мікробіологічної чистоти, перепаду тиску між різними класами чистоти.
<u>Підготовка картриджів QMA</u>	Ф (фізичний) – невідповідний час осушення картриджа; невідповідний тиск при осушенні картриджа.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	15 хвилин 140—270 кПа (20—40 фунтів на кв. дюйм)	вимоги технологічної інструкції (умови підготовки картриджів)	контроль часу і тиску при осушенні картриджів.	

Продовження Додатку Е

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
<u>Підготовка іонообмінної смоли і очисних колонок</u>	Ф (фізичний): невідповідний час зберігання підготовленої іонообмінної смоли; невідповідний температурний режим зберігання іонообмінної смоли.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	14 днів 2 -8° С	вимоги технологічної інструкції (умови зберігання картриджів)	контроль термінів зберігання, моніторинг температурного режиму
<u>Підготовка очисних колонок безпосередньо перед встановленням</u>	Ф (фізичний): недостатнє промивання водою	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	7	8	504 (високий ризик)
<u>Завантаження флаконів з реактивами</u>	Ф (фізичний): порушення стерильності; порушення послідовності розміщення реагентів.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність, радіохімічна чистота	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка

Продовження Додатку Е

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
<u>Підготовка і передача в зону розливу стерильних флаконів, набору для розливу</u>	Б (біологічний): порушення стерильності	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка
<u>Щоденна ініціалізація модуля Explora FDG₄ для першого циклу синтезу</u>	Ф (фізичний) відхилення у сценарії ініціалізації	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	послідовність кроків виконання ініціалізації модуля <u>Explora FDG₄</u>	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка
<u>Автоматичне очищення модуля</u>	Ф (фізичний): перехресна контамінація	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	45 хвилин	вимоги технологічної інструкції	самоконтроль здійснення очищення модуля
<u>Отримання діючої речовини</u>	Ф (фізичний) радіоактивність діючої речовини	зношеність мішені, низький протекційний струм	3	2	2	12 (низький ризик)	вимоги технологічної інструкції		рутинний автоматичний контроль в ході бомбардування мішеней

Продовження Додатку Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Хімічний синтез</u>	Ф (фізичний): невідповідний потік азоту в передній панелі гарячої камери; втрата загальної радіоактивності розчину.	помилка радіохіміка; недостатня подача азоту для переносу активності	9	7	8	504 (високий ризик)	умови хімічного синтезу	вимоги технологічної інструкції	рутинний автоматичний контроль в ході хімічного синтезу. Щоденне технічне обслуговування модуля синтезу: Перевірка ущільнюючих кільць реакційної ємності на відсутність пошкоджень. Контроль наповнення ємності для зливу відходів.
<u>Відгонка води</u>	Ф (фізичний): невідповідний температурний режим упарювання.	помилка в сценарії синтезу	9	7	8	504 (високий ризик)	140° С	вимоги технологічної інструкції (умови упарювання)	
<u>Гідроліз при кислотному каталізі</u>	Ф (фізичний): невідповідний температурний режим нижнього і верхнього повітряного нагрівача під час гідролізу; невідповідний час проведення гідролізу	помилка в сценарії синтезу	9	7	8	504 (високий ризик)	температура нижнього повітряного нагрівача - 160° С; Температура верхнього повітряного нагрівача - 90° С. Час проведення гідролізу приблизно 8 хв.	вимоги технологічної інструкції (умови гідролізу)	

Продовження Додатку Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Очищення і нейтралізація розчину</u>	Ф (фізичний) – перевищення допустимого рівня неполярних побічних продуктів	очисні колонки неналежної якості	9	7	9	567 (високий ризик)	нейтралізація кислоти, видалення комплексу (К/К 2.2.2.+); для видалення фторид-іонів [18F], які не прореагували	у відповідності до ДФУ (2.2.27; (2.2.29)	
<u>Стерилізуюча фільтрація і розлив у флакони</u>	Б (біологічний): порушення стерильності розчину.	пошкодження цілісності стерилізуючого фільтру, високе біонавантаження на фільтр; неналежна підготовка ламінарного потоку повітря в зоні розливу; використання нестерильних флаконів, набору для розливу.	9	7	8	504 (високий ризик)	цілісність фільтра; стерильність флаконів і набору для розливу; кількість часток: 0.5 мкм – 3 520; 5 мкм – 20; КУО - <1	вимоги технологічної інструкції	рутинний контроль цілісності стерилізуючого фільтра; періодичне проведення MFT

Продовження Додатку Е

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
<u>Відбір проби</u>	Б (біологічний) мікробіологічна контамінація.	Відхилення під час відбору проби	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	вимоги СОП	періодичне навчання персоналу
<u>Контроль якості</u>	Ф (фізичний) недостовірність отриманих результатів.	здійснення контролю якості не валідованими аналітичними методиками	2	4	2	16 (низький ризик)	достовірність отриманих результатів КЯ	Вимоги стандартів GMP і ISO 17 025	валідація і верифікація методик; міжлабораторна валідація аналітичних методик
<u>Доставка, транспортування</u>	Ф (фізичний) час доставки, транспортування перевищує допустимі норми.	поломка транспортного засобу; звантаженість доріг	9	7	8	504 (високий ризик)	своєчасність доставки, радіаційна безпека	час транспортування	своєчасне технічне обслуговування транспортного засобу; періодичний технічний огляд; планування часу і маршруту доставки ФДГ.

ДОДАТОК Ж
План – НАССР для виробництва Фтордезоксиглюкози 18F

Етап	Небезпечний фактор	КТК	Регламентуюча документація	ГДР	Моніторинг (хто? коли?)	Корекція і коригувальні дії (що? і хто?)	Верифікація (що? і хто?)	Реєстрація даних
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
<u>Отримання вихідної сировини і матеріалів</u>	Б (біологічний) порушення стерильності	КТК 1	СОП	стерильність	радіофармацевт – провізор; під час вхідного контролю якості	-	Уповноважена особа здійснює контроль виконання вимог	«Журнал проведення вхідного контролю»; «Протокол лабораторного аналізу сировини»
<u>Зберігання сировини і матеріалів</u>	Ф (фізичний) - вихід температурно го режиму за допустимі межі	КТК 2	СОП	температурн і умови у відповідност і з маркування м виробника	радіофармацевт – провізор; рутинний контроль температури та відносної вологості складу зберігання сировини і матеріалів.	процедура управління відхиленнями. Провізор- радіофармаце вт.	Уповноважена особа здійснює контроль виконання вимог	Результати проведення моніторингу умов зберігання реєструють в «Журнал контролю мікроклімату»; «Протокол відхилень»

Продовження додатку Ж

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Підготовка до виробництва</u>	Ф (фізичний) Б (біологічний): перевищення норми механічних і мікробіологічних часток у робочій зоні; невідповідний перепад тиску між різними класами чистоти.	КТК 3	СОП, технологічні інструкції	допустимий рівень механічних і біологічних часток Перепад тиску: 10-15 Па	радіохімік здійснює контроль в онлайн режимі RMS	заміна HEPA-фільтрів, санітарна обробка повітроводів. інженер-вентиляційник	Радіофармацевт-провізор здійснює контроль виконання вимог	Результати моніторингу механічних часток, мікробіологічної чистоти, перепаду тиску реєструють в «Протокол контролю часток» і технологічних інструкціях
<u>Підготовка картриджів ОМА</u>	Ф (фізичний) – недостатній час для осушення картриджу; невідповідний тиск під час осушення картриджа.	КТК4	СОП, Технологічні інструкції	15 хвилин 140—270 кПа (20—40 фунтів на кв. дюйм)	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести повторну підготовку картриджів	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол підготовки картриджів»
<u>Підготовка іонообмінної смоли</u>	Ф (фізичний): невідповідний термін зберігання підготовленої іонообмінної смоли; невідповідний температурний режим зберігання іонообмінної смоли.	КТК5	СОП, Технологічні інструкції	14 днів 2 - 8° С	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести повторну підготовку іонообмінної смоли	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол обліку і підготовки іонообмінної смоли»; «Протокол моніторингу температури в зоні зберігання»

Продовження додатку Ж

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Підготовка очисних колонок безпосередньо перед встановленням</u>	Ф (фізичний): недостатнє промивання водою	КТК6	СОП, Технологічні інструкції	20 мл стерильної води	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести повторну підготовку очисних колонок	старший радіохімік здійснює контроль виконання ВИМОГ	«Журнал обліку підготовки очисних колонок»
<u>Встановлення флаконів з реактивами</u>	Б (біологічний): порушення стерильності; Ф (фізичний): порушення послідовності розміщення реагентів.	КТК7	СОП, Технологічні інструкції	стерильність, радіохімічна чистота	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести повторне встановлення флаконів з реактивами у відповідності до схеми	старший радіохімік здійснює контроль виконання ВИМОГ	Технологічні інструкції
<u>Підготовка і передача в зону розливу стерильних флаконів, набору для розливу</u>	Б (біологічний): порушення стерильності.	КТК8	СОП, Технологічні інструкції	стерильність	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести санітарну підготовку боксів А, В. Повторно виконати передачу стерильних флаконів і набору для розливу.	старший радіохімік здійснює контроль виконання ВИМОГ	Технологічні інструкції, СОП
<u>Щоденна ініціалізація модуля Explora FDG₄ для першого циклу синтезу</u>	Ф (фізичний) відхилення у сценарії ініціалізації	КТК9	СОП, Технологічні інструкції	Послідовність кроків виконання ініціалізації модуля <u>Explora FDG₄</u>	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	процедуру ініціалізації виконати повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання ВИМОГ	Технологічні інструкції

Продовження додатку Ж

1	<u>Автоматичне очищення модуля</u>	2	Ф (фізичний): перехресна контамінація	3	КТК 10	4	СОП, Технологічні інструкції	5	45 хвилин	6	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	7	процедуру автоматичного очищення модуля виконати повторно	8	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	9	Технологічні інструкції
	<u>Хімічний синтез</u>		Ф (фізичний): невідповідний потік азоту в передній панелі гарячої камери; втрата загальної радіоактивності розчину.		КТК 11		СОП, Технологічні інструкції		у відповідності до вимог технологічної інструкції		радіохімік виконує контроль в онлайн режимі		виконати хімічний цикл синтезу повторно		старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог		Ресструють дані в «Протокол контролю температури, часу і потік азоту при хімічному синтезі»
	<u>Відгонка води</u>		Ф (фізичний): невідповідний температурний режим упарювання.		КТК 12		СОП, Технологічні інструкції		140° С		Радіохімік здійснює щоденне технічне обслуговування модуля синтезу; Процедура щоденного технічного обслуговування: перевірка ущільнюючих кілець реакційної ємності на відсутність пошкоджень. контроль наповнення ємності для збору відходів.		провести хімічний цикл синтезу повторно		старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог		«Журнал технічного обслуговування обладнання»; «Протокол відхилень».

Продовження додатку Ж

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Виробництво проміжного радіофармацевтичного продукту</u>	Ф (фізичний): невідповідний температурний режим радіофармацевтичного продукту.	КТК 13	СОП, Технологічні інструкції	90° С	радіохімік здійснює контроль в режимі реального часу	провести хімічний цикл синтезу повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол відхилень»
<u>Гідроліз при кислотному каталізі</u>	Ф (фізичний): невідповідний температурний режим нижнього і верхнього повітряного нагрівача під час гідролізу; невідповідний час проведення гідролізу	КТК 14	СОП, Технологічні інструкції	температура нижнього повітряного нагрівача - 160° С; Температура верхнього повітряного нагрівача - 90° С. Час проведення гідролізу приблизно 8 хв.	радіохімік здійснює контроль в режимі реального часу	провести хімічний цикл синтезу повторно; реваліфікація виробничого обладнання	Уповноважена особа	«Протокол відхилень»; «Звіт з кваліфікації обладнання».
<u>Очищення і нейтралізація розчину</u>	Ф (фізичний) – перевищення допустимого рівня розчинників	КТК 15	СОП, Технологічні інструкції	показник «Радіохімічна чистота»	радіохімік контролює якість	виконати повторно тест за показником «Радіохімічна чистота»	начальник ВКЯ	«Аналітичний листок»
<u>Стерилізація фільтрація і розлив у флакони</u>	Б (біологічний): порушення стерильності розчину.	КТК 16	СОП, Технологічні інструкції	цілісність фільтра; стерильність флаконів і набору для розливу	радіохімік виконує контроль у відповідності до СОП	контроль цілісності фільтра; контроль механічних і біологічних часток в онлайн режимі	Уповноважена особа	«Технологічні інструкції»; «Протокол відхилень»
<u>Виробництво проміжного радіофармацевтичного продукту</u>	Ф (фізичний): невідповідний температурний режим радіофармацевтичного продукту.	КТК 13	СОП, Технологічні інструкції	90° С	радіохімік здійснює контроль в режимі реального часу	провести хімічний цикл синтезу повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол відхилень»

Продовження додатку Ж

1		2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Відбір проби</u>	Б (біологічний) мікробіологічна контамінація.	КТК 17	СОП, Технологічні інструкції	стерильність	радіохімік здійснює самоконтроль у відповідності до СОП	провести повторно відбір проби	старший радіохімік	«Аналітичний листок»; Технологічні інструкції.	
<u>Доставка, транспортування</u>	Ф (фізичний) час транспортування перевищує допустимий час доставки.	КТК 18	вимоги МАГАТЕ	свочасність доставки, радіаційна безпека.	керівник відділу радіаційної безпеки	позапланове технічне обслуговування транспортного засобу, коригування маршруту доставки.	керівник РБ	«Журнал технічного обслуговування транспортного засобу», «Маршрутний лист».	

ДОДАТОК К
HAZOP – аналіз причин відмов циклотрону

Ключове слово	Відхилення	Причини	Наслідки	В	Т	К	Рекомендації
НЕ МАЄ	Відсутність напруги у мережі	Аварія електромережі.	Відсутність напруги в дуантах або допоміжних системах циклотрона, які забезпечують прискорення пучка в циклотроні до необхідних енергій.	1	1	2	Наявність резервного джерела електроенергії
МЕНШЕ	Низький вакуум.	<p>2.1 Зрив вакуумного вікна;</p> <p>2.2 Відсутність стисненого повітря.</p> <p>2.3 Несправність вакуумних помп.</p> <p>2.3.1 Коротке замикання дифузної помпи;</p> <p>2.3.2 Перегрів дифузної помпи;</p> <p>2.3.3 Збій роботи механічної помпи.</p> <p>2.4 Протікання в іонному джерелі.</p> <p>2.5 Несправність вакуумметра.</p> <p>2.5.1 Перегорання емісійного елемента.</p> <p>2.5.2 Вихід з ладу блоку управління.</p> <p>2.6 Не герметичність камери циклотрона.</p>	Циклотрон не здійснює ініціалізацію.	3	4	7	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів.

Продовження додатку К

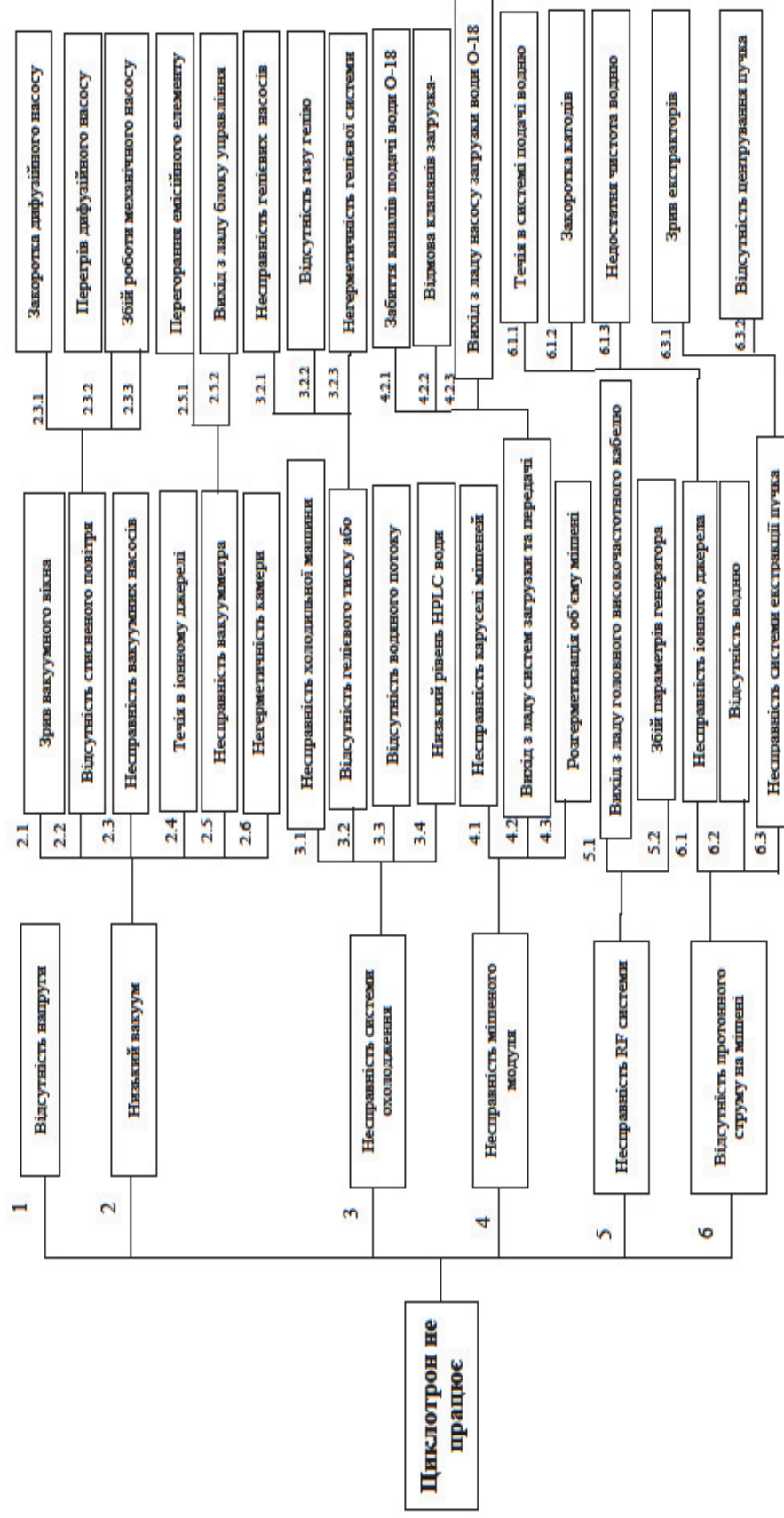
1	2	3	4	5	6	7	8
БІЛЬШЕ	Несправність системи охолодження.	Несправність холодильної машини. Відсутність тиску гелію або потоку. Несправність гелієвих помп. Відсутність газу гелію. Не герметичність гелієвої системи. Відсутність потоку води. Низький рівень НРЛС води.	Перегрів системних вузлів циклотрона.	2	1	3	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів.
НЕ МАЄ	Несправність модуля мішені.	Несправність каруселі мішеней. Вихід з ладу завантаження і передачі. Забруднення каналів подачі води О-18. Відмова клапанів завантаження-передача. Вихід з ладу помпи завантаження води О-18 4.3 Разгерметизация объема мишени.	Порушення керування виробництвом ізотопу.	1	1	2	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів.
БІЛЬШЕ	Несправність системи охолодження.	Несправність холодильної машини. Відсутність тиску гелію або потоку. Несправність гелієвих помп. Відсутність газу гелію. Не герметичність гелієвої системи. Відсутність потоку води. Низький рівень НРЛС води.	Перегрів системних вузлів циклотрона.	2	1	3	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів.

Продовження додатку К

1	2	3	4	5	6	7	8
HE MAЄ	Несправність RF системи.	Вихід з ладу головного височастотного кабеля. Збій параметрів генератора.	Порушення функціонування дуантів для прискорення пучка в циклотроні до необхідної енергії.	2	2	4	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів.
HE MAЄ	Відсутність протонного струму на мішені.	Несправність іонного джерела. Протікання в системі подачі водню. Закорочені катоди іонного джерела. Недостатня чистота газу. Відсутність водню. Несправність системи екстракції пучка Зрив екстракторів. Відсутність центрування пучка.	Порушення процесу опромінення мішені.	2	2	4	Визначити необхідну кількість проведення сервісного обслуговування і планово-попереджувальних ремонтів

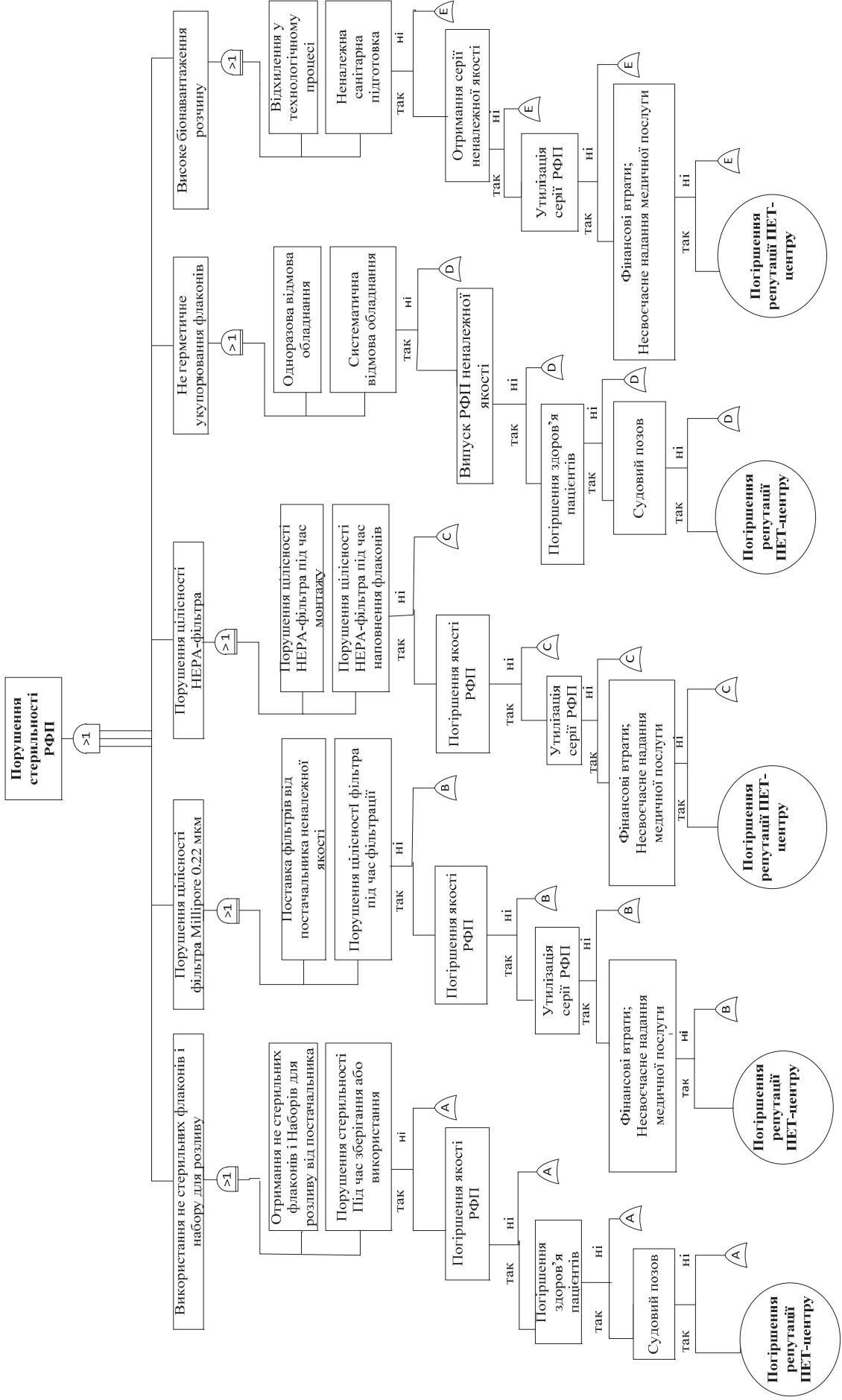
ДОДАТОК Л

Ідентифікація відмов при циклотронному виробництві методом FTA



ДОДАТОК М

Ідентифікація порушення стерильності ФДГ методом FTA



ДОДАТОК Н

FMEA - кількісна оцінка потенційних ризиків порушення стерильності РФП

Стадія тех. процесу	Потенційна невідповідність	Наслідки потенційної невідповідності	Середній ризик	Потенційна (і) причина (и) або механізм (и) невідповідності	Виникн. О	Заходи попередження	Заходи виявлення	Виявл. Р	РРП	Рекомен- дації
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стерилізація і розлив РФП у флакони	Використання не стерильних флаконів і набору для розливу	Порушення стерильності РФП	9	Отримання від постачальника флаконів і набору для розливу неналежної якості; Порушення стерильності під час і/або підготовки до передачі у зону розливу РФП	3	Аудит і кваліфікація постачальника	Проведення вхідного контролю (лабораторний аналіз кожної партії флаконів і наборів для розливу); Виконувати вимоги СОП з належного зберігання у відповідності до термінів зберігання, при передачі у зону розливу виконувати вимоги СОП.	4	108 (низь- кий ризик)	САРА- план

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стерилізація і розлив РФП у флакони	Порушення цілісності фільтра Millipore 0,22 мкм	Порушення стерильності РФП	9	Отримання від постачальника фільтрів Millipore 0.22 мкм неналежної якості; Порушення цілісності фільтра під час процесу фільтрації;	2	Аудит і кваліфікація постачальника; Перевірка фільтра на цілісність (check the filter for the bubble point) до випуску у реалізацію РФП	Проведення лабораторного аналізу готової продукції за показниками: «Бактеріологічні ендотоксини», «Стерильність»	3	54 (низький ризик)	САРА-план
	Порушення цілісності НЕРА-фільтру в боксі розливу РФП (клас чистоти А)	Порушення стерильності РФП	9	Невідповідний монтаж НЕРА-фільтра; Нарушення умовий надлежачей експлуатації НЕРА-фільтра	2	Вибір і кваліфікація підрядників з монтажу і постачальників НЕРА-фільтрів; Проведення кваліфікації обладнання і рутинний моніторинг механічних і біологічних часток під час розливу РФП	Автоматизований контроль механічних і біологічних часток в зоні розливу в режимі реального часу з можливістю роздрукування даних моніторингу. Проведення лабораторного аналізу готової продукції згідно вимог ДФУ	2	36 (низький ризик)	САРА-план

Продовження додатку Н

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стерилізація і розлив РФП у флакони	Високе біонавантаження розчину	Порушення стерильності РФП	9	Мікробіологічна контамінація вихідної сировини і технологічного обладнання	2	Для виробництва РФП застосовувати стерильні реагенти	Проведення вхідного контролю кожної партії хімічних реагентів за показником: «стерильність»; Здійснювати санітарну підготовку обладнання згідно СОП	5	90 (низький ризик)	САРА-план
Фасування і маркування	Не герметичне укупорювання флаконів з готовою продукцією	Порушення стерильності РФП	9	Відхилення у роботі обладнання по розливу і укупорюванні флаконів	4	Кваліфікація технологічного обладнання, Проведення валідації асептичного наповнення з моделюванням «найгіршого випадку»	Проведення лабораторного аналізу кожної серії РФП за показником: «Стерильність»	7	252 (середній ризик)	САРА-план

ДОДАТОК П

Виробнича рецептура на лікарський засіб «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

КЛ «Феофанія» Всеукраїнський центр радіохірургії Відділ виробництва радіофармпрепаратів	
«Фтордезоксиглюкоза ¹⁸F», розчин для ін'єкцій у флаконах скляних	Теоретична активність серії: Від 0,3 ГБк до 50 ГБк Теоретичний розмір серії: Від 5 мл до 50 мл
ТР/ВР- РФП-04-15	

**ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА
ТР/ВР – РФП-04-15**

	Посада	Прізвище	Підпис	Дата
Розроблено	Завідувач відділу	Качанюк В.В.		04.12.2015
Узгоджено	Керівник центру	Кметюк Я.В.		04.12.2015
Затверджено	Головний лікар КЛ «Феофанія»	Семенів І.П.		04.12.2015



ДОДАТОК Р

Технологічна інструкція на лікарський засіб «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій»

КЛ «Феофанія» Всеукраїнський центр радіохірургії Відділ виробництва радіофармпрепаратів	
«Фтордезоксиглюкоза ¹⁸ F», розчин для ін'єкцій у флаконах скляних	Теоретична активність серії: Від 0,3 ГБк до 50 ГБк Теоретичний розмір серії: Від 5 мл до 50 мл
ТР/ГІ-ПВ-РФП-04-15	

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ-
ПРОТОКОЛ ВИРОБНИЦТВА СЕРІЇ
ТР/ГІ-ПВ - РФП 04-15**

	Посада	Прізвище	Підпис	Дата
Розроблено	Завідувач відділу	Качанюк В.В.		04.12.2015
Узгоджено	Керівник центру	Кметюк Я.В.		04.12.2015
Затверджено	Головний лікар КЛ «Феофанія»	Семенів І.П.		04.12.2015



ДОДАТОК С

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях України

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.
2. Качанюк, В.В. Визначення ціни дози діагностичного лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій». *Фармацевтичний часопис*. Тернопіль – 2017. № 4. С. 117 – 121.
3. 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.
4. Качанюк В.В. Ризик-орієнтований підхід у виробництві «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій» *Військова медицина України, том 17*. 2017. № 2. С. 73 – 84.
5. Качанюк, В.В., Трохимчук, В.В., Саричев, С.Ю. Розроблення технології та методів контролю якості Радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза 18 F, розчин для ін'єкцій. *Фармацевтичний журнал*. 2017. №1. С. 51 – 58.
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.
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.
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 у зарубіжних наукових виданнях

9. Качанюк, В. В. Анализ рисков при планировании валидации асептического наполнения флаконов (Media Feel Test) в производстве стерильных радиофармацевтических препаратов. *Фармация Казахстана*. 2017. № 11. С. 25 – 28.

10. Качанюк В.В., Бондар Б.М. Система риск-менеджмента как один из элементов управления качеством при производстве радиофармацевтических препаратов. *Фармация Казахстана*. 2017. №8. С. 20 – 24.

11. Качанюк, В. В., Трохимчук, В. В. Научное обоснование технологии производства лекарственного средства «Фтордезоксиглюкоза 18F» *Рецент*. 2018. № 1. С. 26 – 32.

12. Kachaniuk V.V. Using RAPFIS software for production of the radiopharmaceutical "Fluorodeoxyglucose 18F, solution for injections". *Norwegian journal of development of the international science*. Oslo, Norway. 2020. № 44. P. 48 – 49.

Авторські свідоцтва 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 доповідей

15. 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 р. С. 354 – 356.

16. Качанюк В.В. Концепція інтеграції програмного забезпечення RAPFIS при виробництві радіофармацевтичних препаратів на прикладі Фтордезоксиглюкоза 18F:

Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 27 жовт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 139 – 141.

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.

18. 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.

19. 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. між нар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 травн. 2017 р. Харків, 2017. С. 82.

20. 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 травн. 2016 р. Харків, 2016. С. 162.

21. 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.

22. 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.

23. Качанюк В.В. Створення комп'ютерної програми RAPFIS для оптимізації керування виробничими процесами ПЕТ-центру. Science and life: матеріали міжнар. наук. конф., м. Карлові Вари, 2017. С. 301 – 306.
24. Качанюк В.В. Ідентифікація ризиків порушення радіаційної безпеки при виробництві радіофармацевтичних препаратів. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку: матеріали міжнар. конф., м. Львів, 93 – 96.
25. Трохимчук 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.
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.
27. Качанюк В.В. Ризик-орієнтований підхід у забезпеченні цілісності даних для виробництва радіофармацевтичних препаратів. Управління якістю в фармації: зб. тез доп. між нар. наук.-практ. конф., м. Харків, 18 травн. 2018 р. Харків, 2018. С. 87 – 89 .

ДОДАТОК Т

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. X Міжнародна науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 20 травня 2016 р., форма участі – публікація тез).
2. VIII національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 13-16 вересня 2016 р., форма участі – публікація тез).
3. XI Міжнародна науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 19 травня 2017 р., форма участі – публікація тез).
4. Міжнародна науково-практична конференція «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (м. Харків, 29-30 вересня 2017 р., форма участі – публікація тез).
5. Міжнародна науково-практична конференція «International Trends in Science and Technology» (м. Варшава, 17 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез).
6. Міжнародна науково-практична конференція «Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених» (м. Одеса, 27 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез).
7. VI міжнародна науково-практична конференція «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (м. Харків, 1 листопада 2017 р., форма участі – публікація тез).
8. III Міжнародна науково-практична конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 14-15 листопада 2017 р., форма участі – публікація тез).
9. Міжнародна науково-практична конференція «Science and life» (м. Карлові Вари, 22 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез).

10. Міжнародна наукова конференція «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (м. Львів, 26-27 січня 2018 р., форма участі – публікація тез).

11. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика XXI століття» (м. Київ, 2-3 лютого 2018 р., форма участі – публікація тез).

12. IV Міжнародна науково-практична конференція «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 24-25 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез).

13. XII Міжнародна науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 18 травня 2018 р., форма участі – публікація тез).