



# 1) Кодификатор результатов обучения по дисциплине

## Кодификатор результатов обучения

Категория (группа) компетенций	Код и наименование компетенции	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Индекс трудовой функции и ее содержание (из ПС)	Дидактическая единица (ДЕ)	Контролируемые учебные элементы, формируемые в результате освоения дисциплины			Методы оценивания результатов освоения дисциплины
					Знания	Умения	Навыки	
Рекомендуемые	ПК-12 Способен выполнять мероприятия по валидации (квалификации) фармацевтического производства	02.011 Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства А/02.6 - Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве лекарственных средств	ИД ПК -1 2-1 Выбирает тип валидации (квалификации) объекта и разрабатывает протокол валидации (квалификации) объекта, проходящего валидацию (квалификацию) ИД ПК-12-2 Проводит испытания объектов и процессов, предусмотренных протоколом валидации (квалификации) ИД ПК -12 -3 Проводит расчеты и обработку данных, предусмотренных протоколом валидации (квалификации), оформляет и согласовывает отчет по валидации (квалификации)	ДЕ1	Физические основы радиоактивности	анализировать данные структуры радиофармпрепаратов	навыками использования, обслуживания и калибровки устройств, используемых при производстве радиофармацевтических препаратов.	Тест -1 (входной контроль знаний); Устный опрос;
Рекомендуемые	ПК-12 Способен выполнять мероприятия по валидации (квалификации) фармацевтического производства	02.011 Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства А/02.6 - Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве лекарственных средств	ИД ПК -1 2-1 Выбирает тип валидации (квалификации) объекта и разрабатывает протокол валидации (квалификации) объекта, проходящего валидацию (квалификацию) ИД ПК-12-2 Проводит испытания объектов и процессов, предусмотренных протоколом валидации (квалификации) ИД ПК -12 -3 Проводит расчеты и обработку данных, предусмотренных протоколом валидации (квалификации), оформляет и	ДЕ2	генераторы радионуклидов: генератор <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc , генератор <sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga генератор <sup>82</sup> Sr/ <sup>82</sup> Rb <sup>188</sup> W- <sup>188</sup> Re, <sup>81</sup> Rb- <sup>81m</sup> Kr	анализировать результаты собственной деятельности с точки зрения качества РФП; -приобретать новые знания, работать с научной и справочной литературой, анализировать изученный материал.	навыками интерпретации результатов контроля качества оборудования и радиофармпрепаратов, -навыками соблюдения принципов радиологической защиты при осуществлении профес-	Тест -2 (входной контроль знаний); Устный опрос;

			согласовывает отчет по валидации (квалификации)				сиональной деятельности	
Рекомендуемые	ПК-12 Способен выполнять мероприятия по валидации (квалификации) фармацевтического производства	02.011 Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства А/02.6 - Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве лекарственных средств	ИД ПК -1 2-1 Выбирает тип валидации (квалификации) объекта и разрабатывает протокол валидации (квалификации) объекта, проходящего валидацию (квалификацию) ИД ПК-12-2 Проводит испытания объектов и процессов, предусмотренных протоколом валидации (квалификации) ИД ПК -12 -3 Проводит расчеты и обработку данных, предусмотренных протоколом валидации (квалификации), оформляет и согласовывает отчет по валидации (квалификации)	ДЕЗ	аналитические методы в радиофармации, требования к радиофармпрепаратам для диагностики и терапии, радиофармпрепараты технеция (99mTc) - основы, радиофармпрепараты технеция (99mTc) комплекты для маркировки ЛП, другие радиоактивные изотопы, способы применения и маркировки,	Планировать и внедрять систему обеспечения качества в области радиофармации, самостоятельное изготавливать РФП, включая маркировку и приготовление индивидуальных порций для диагностики и лечения пациентов.	навыками интерпретации результатов контроля качества оборудования и радиофармпрепаратов, навыками соблюдения принципов радиологической защиты при осуществлении профессиональной деятельности,	Тест -3 (входной контроль знаний); Устный опрос;
Рекомендуемые	ПК-12 Способен выполнять мероприятия по валидации (квалификации) фармацевтического производства	02.011 Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства А/02.6 - Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве лекарственных средств	ИД ПК -1 2-1 Выбирает тип валидации (квалификации) объекта и разрабатывает протокол валидации (квалификации) объекта, проходящего валидацию (квалификацию) ИД ПК-12-2 Проводит испытания объектов и процессов, предусмотренных протоколом валидации (квалификации) ИД ПК -12 -3 Проводит расчеты и обработку данных, предусмотренных протоколом валидации (квалификации), оформляет и согласовывает отчет по валидации (квалификации)	ДЕ4	аналитические методы в радиофармации, требования к радиофармпрепаратам для диагностики и терапии,	придерживаться принципов безопасной работы с открытыми источниками ионизирующего излучения,	навыками проведения самостоятельных дозиметрических измерений, связанных с принципами радиационной защиты (дезактивация, дозиметрия), навыками сбора и передачи материала для проверки микробиологической чистоты воздуха и рабочих поверхностей,	Тест -4 (входной контроль знаний); Устный опрос;

## 2) Оценочные средства для промежуточной аттестации

### 2.1. Тестовые задания (с одним правильным ответом)

1. Что оценивается при хроматографическом тестировании радиофармпрепаратов техни-  
ция? ИД ПК-1 2-1
  1. Загрязнение алюминием
  2. Молибденовый прорыв
  3. Радионуклидная чистота
  4. **Радиохимическая чистота**
  5. Химическая чистота
2. Использование эллиптических орбит и/или контуров тела при визуализации ОФЭКТ  
должно привести к улучшению ИД ПК-12-2:
  1. Временного разрешения
  2. **Пространственного разрешения**
  3. Времени реконструкции
  4. Времени распределения
  5. Комфорт пациента
3. Полная ширина на полувысоте часто используется как мера ИД ПК-1 2-1:
  1. Единообразие
  2. Чувствительность
  3. Интенсивность
  4. **Разрешения**
  5. Мертвое время
4. С чем связаны участки длительной задержки Хе-133 в легких ИД ПК-12-3?
  1. Уменьшение захвата в легких
  2. **Обструктивное заболевание легких**
  3. Легочная эмболия
  4. Бактериальная пневмония
  5. Перегородочное проникновение
5. На каком расстоянии измеряется мощность облучения (в мР/ч), определяемая транс-  
портным индексом упаковки? ИД ПК-12-2
  1. На поверхности
  2. **В 1 метре от поверхности**
  3. В 3 метрах от поверхности
  4. В 6 метрах от поверхности
  5. Транспортный индекс не имеет ничего общего с облучением, все упаковки, радио-  
активные или нет, имеют ТІ.
6. Если обнаружено, что активность флакона, содержащего Ті-201, составляет 10,0 мКи в  
8:00 понедельника, сколько активности останется в 10:00 пятницы, если из этого флакона  
не будет взята доза (в мКи)? ИД ПК-12-3
  1. 86,5
  2. 4.03
  3. **3,94**
  4. 3.10
  5. 2,55
7. Знаки «Зона высокой радиации» должны быть вывешены в местах, где облучение пре-  
вышает \_\_\_\_\_мбэр/ч на расстоянии 30 см от источника или от любой поверхно-  
сти, через которую проникает радиация: ИД ПК-12-1
  1. 5
  2. 10
  3. 50
  4. **100**

5. 500
8. Предел загрязнения Mo-99 в растворе Tc-99m не более; ИД ПК-12-3
- 1 мкКи Mo-99 на мКи Tc-99m
  - 0,15 мкКи Mo-99 на мКи Tc-99m**
  - 5 мкКи Mo-99 на мКи Tc-99m
  - 0,15 мкКи Mo-99 на мл раствора Tc-99m
  - 5 мкКи Mo-99 на мл раствора Tc-99m
9. Как часто в соответствии с национальными стандартами следует измерять линейность активности калибратора дозы? ИД ПК-12-2
1. Каждый день использования
  2. Еженедельно
  3. Ежемесячно
  - 4. Ежеквартальный**
  5. Ежегодно
10. В каком радиофармпрепарате  $^{99m}\text{Tc}$  остается в валентной состоянии  $+7$ ? ИД ПК-12-1
- а. коллоидная сера**
  - б. макроагрегированный альбумин
  - в. МАГЗ
  - д. сестамиби
11. К технологу поступает запрос на получение пациентом  $^{153}\text{Sm}$  для паллиативного обезболивания при метастазах в кости. ИД ПК-12-2  
у больного лейкоциты 3500 и тромбоциты 40000.  
Что следует сделать далее?
- а. следует изменить на  $^{89}\text{Sr}$
  - б. лечение следует отложить до тех пор, пока количество тромбоцитов станет не менее 60 000**
  - в. лечение следует отложить до количества лейкоцитов ниже 2400
  - д. следует заказать дозу  $^{153}\text{Sm}$
12. В набор коллоидной серы необходимо добавить 1–3 мл 500 мКи пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$ . Затем добавить 1,5 мл раствора А перед кипячением, после чего необходимо добавить 1,5 мл раствора Б и охладить. Какую максимальную концентрацию  $^{99m}\text{Tc}$ , которую он может содержать? ИД ПК-12-2
- а. 83 мКи/мл
  - б. 125 мКи/мл**
  - в. 167 мКи/мл
  - д. 500 мКи/мл
13. Фантом Хайна-Дьюли используется для проверки пространственного разрешения и пространственной линейности только с одним изображением. ИД ПК-12-2
- а. правда
  - б. ложь**

#### Тесты (с несколькими правильными ответами)

Какой(-ие) из перечисленных ниже процессов являются видами спонтанного ядерного распада? ИД ПК-12-1

1. Альфа-распад
2. Нейтронный захват
3. Бета-минус-распад ( $\beta^-$ )
4. Деление ядер, вызванное нейтроном
5. Гамма-излучение (как самостоятельный процесс распада)
6. Электронный захват ( $\epsilon$ )

**Правильные ответы: 1, 3, 5, 6**

**При альфа-распаде ядра материнского атома образуется:** ИД ПК-12-3

1. Дочернее ядро с массовым числом меньше на 2.
2. Два свободных протона.
3. Дочернее ядро с зарядовым числом меньше на 2.
4. Электрон.
5. Ядро гелия-4 ( $\alpha$ -частица).

**Правильные ответы:** 3, 5

**В результате бета-минус распада ( $\beta^-$ ) нейтрон в ядре превращается в протон. Какие утверждения об этом процессе верны?** ИД ПК-12-1

1. Зарядовое число ( $Z$ ) ядра увеличивается на 1.
2. Массовое число ( $A$ ) ядра не изменяется.
3. Из ядра испускается электрон и антинейтрино.
4. Из ядра испускается позитрон.
5. Дочернее ядро является изобаром материнского.

**Правильные ответы:** 1, 2, 3, 5

**Для процесса электронного захвата характерно:** ИД ПК-12-3

1. Поглощение ядром электрона с внутренней оболочки атома (К-слоя).
2. Превращение протона в ядре в нейтрон.
3. Испускание нейтрино ( $\nu_e$ ).
4. Увеличение зарядового числа ядра.
5. Последующее испускание характеристического рентгеновского излучения атомом.

**Правильные ответы:** 1, 2, 3, 5

**Гамма-излучение, сопровождающее ядерный распад, — это:** ИД ПК-12-1

1. Поток высокоэнергетических фотонов.
2. Результат перехода ядра из возбужденного состояния в основное.
3. Процесс, изменяющий массовое и зарядовое число ядра.
4. Наиболее проникающий вид ионизирующего излучения из продуктов распада.
5. Поток положительно заряженных частиц.

**Правильные ответы:** 1, 2, 4

**Какие законы сохранения строго выполняются в любом спонтанном ядерном распаде?**

ИД ПК-12-1

1. Сохранение электрического заряда.
2. Сохранение массового числа (суммы протонов и нейтронов).
3. Сохранение числа нуклонов (барионного числа).
4. Сохранение числа лептонов (электронного, мюонного и тау-лептонного чисел).
5. Сохранение массы покоя частиц.

**Правильные ответы:** 1, 3, 4

**Какие условия необходимы для развития управляемой цепной ядерной реакции деления?** ИД ПК-12-3

1. Наличие замедлителя нейтронов (например, воды или графита).
2. Наличие вещества, способного к делению тепловыми нейтронами ( $^{235}\text{U}$ ).
3. Критическая масса делящегося материала.
4. Высокая температура (порядка миллионов градусов).
5. Коэффициент размножения нейтронов  $k \geq 1$ .

**Правильные ответы:** 1, 2, 3, 5

**Тесты (с ответами на соответствие)**

**В1 Соотнесите основной метод получения радионуклида с типом установки, где он преимущественно реализуется. ИД ПК-12-1**

**Методы/Процессы:**

- А. (n,  $\gamma$ )-реакция (радиационный захват нейтрона)
- Б. (p, n)-реакция
- В. Выделение из продуктов деления (осколков)
- Г. Генераторный метод (получение дочернего нуклида)
- Д. Фотоядерная реакция ( $\gamma$ , n)

**Установки:**

- 1. Ядерный реактор
- 2. Циклотрон (ускоритель заряженных частиц)
- 3. Химико-технологическая линия переработки облученного топлива
- 4. Радиохимическая лаборатория (компактный свинцовый бокс с колонкой)
- 5. Линейный ускоритель электронов с тяжёлой мишенью-радиатором

**Ответ:**

А-1 (Реактор:  $^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$ )

Б-2 (Циклотрон:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ )

В-3 (Переработка ОЯТ: выделение  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ )

Г-4 (Генератор:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ) Д-5 (ЛУЭ: получение моноэнергетических  $\gamma$ -квантов для реакции)

**Вопрос 2: Радионуклид и способ его получения ИД ПК-12-3**

Для каждого радионуклида выберите характерный промышленный или лабораторный способ его получения.

**Радионуклиды:**

- А. Технеций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )
- Б. Фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ )
- В. Кобальт-60 ( $^{60}\text{Co}$ )
- Г. Йод-131 ( $^{131}\text{I}$ )
- Д. Углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ )

**Способы получения:**

- 1. Облучение тепловыми нейтронами стабильного изотопа в реакторе (n, $\gamma$ ).
- 2. Облучение протонами на циклотроне газовой или жидкой мишени.
- 3. Выделение из смеси продуктов деления урана-235.
- 4. Элюирование (промывка) из генераторной системы.
- 5. Облучение азотсодержащей мишени тепловыми нейтронами (n,p).

**Ответ:**

А-4 (Генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Б-2 (Циклотрон:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  в обогащённой воде)

В-1 (Реактор:  $^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$ )

Г-3 (Основной промышленный метод — выделение из осколков деления)

Д-5 (Реактор:  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  в нитратных мишенях)

**Вопрос 3: Характеристика радионуклида и предпочтительный метод производства**

Соотнесите характеристику радионуклида с методом производства, который наиболее логично для него подходит. ИД ПК-12-3

**Характеристики:**

- А. Очень короткий период полураспада (секунды, минуты)
- Б. Высокий удельный показатель активности (активность на грамм)
- В. Отсутствие стабильных изотопов у элемента (например, технеций, прометий)
- Г. Необходимость в химически чистой, «безносительной» форме
- Д. Потребность в больших объёмах (килограммы) радиоактивного материала

**Методы производства:**

- 1. Циклотрон (на месте применения, online-химия)
- 2. Ядерный реактор (высокий поток нейтронов)
- 3. Генераторная система
- 4. Выделение из продуктов деления
- 5. Облучение в реакторе с последующим длительным «выдерживанием» для распада примесей (не подходит для короткоживущих)

**Ответ:**

- А-1 (Требуется быстрая доставка, например, для  $^{11}\text{C}$ )
- Б-2 (Достигается только при высоких потоках нейтронов или на ускорителях)
- Г-3 (Генераторы часто дают чистый дочерний нуклид в «безносительной» форме)
- Д-5 (Для наработки значительной массы, например, трансуранов, нужны долгие кампании облучения в реакторе)

**Вопрос 4: Тип ядерной реакции и её особенности** ИД ПК-12-3

Соотнесите тип ядерной реакции с её ключевой особенностью при производстве радионуклидов.

**Типы реакций:**

- А. (n,  $\gamma$ ) радиационный захват
- Б. (n, fission) деление
- В. (p, n) на ускорителе
- Г. ( $\gamma$ , n) фотоядерная
- Д. Спонтанное деление

**Особенности:**

- 1. Даёт радионуклиды-осколки с пиками в области масс  $\sim 90$  и  $\sim 140$ .
- 2. Приводит к образованию того же химического элемента, что и мишень (изотоп-мишень и продукт – изотопы одного элемента).
- 3. Позволяет получать «безносительные» нуклиды (мишень и продукт – разные элементы).
- 4. Используется для получения нейтронно-дефицитных нуклидов, часто испускающих позитроны.
- 5. Источник нейтронов для активационного анализа, но не основной метод производства нуклидов.

**Ответ:**

- А-2 (Продукт – изотоп того же элемента:  $^{59}\text{Co} \rightarrow ^{60}\text{Co}$ )
- Б-1 (Приводит к двум осколкам разной массы)
- В-3 (Разные элементы:  $^{18}\text{O} \rightarrow ^{18}\text{F}$ )
- Г-5 (Источник нейтронов, реже – для получения специфических нуклидов)
- Д-4 (Характерно для тяжёлых ядер, не является управляемым методом производства)

**Вопрос 5: Понятие и его определение в контексте производства** ИД ПК-12-1

Соотнесите термин с его корректным определением.

- Термины:** А. Удельная активность Б. Выход ядерной реакции В. Радиохимическая чистота Г. Носитель (в радиохимии) Д. Генератор радионуклидов

**Определения:**

1. Активность, приходящаяся на единицу массы или объёма препарата.
2. Отношение числа образовавшихся ядер продукта к числу бомбардирующих частиц.
3. Устройство, содержащее материнский радионуклид и позволяющее периодически выделять из него дочерний.
4. Массовая доля основного радионуклида в препарате по отношению к общей активности.
5. Стабильный изотоп того же элемента, добавляемый для управления химическими процессами.

**Ответ:**

А-1

Б-2 (или сечение реакции, но выход — более общее понятие)

Г-5 (Ключевое понятие для «классической» радиохимии)

Д-3

**Вопрос 6: Радионуклид и его основное применение.** ИД ПК-12-1

Соотнесите радионуклид с отраслью, где он находит ключевое применение.

**Радионуклиды:**

А. Америций-241 ( $^{241}\text{Am}$ )

Б. Калифорний-252 ( $^{252}\text{Cf}$ )

В. Таллий-201 ( $^{201}\text{Tl}$ )

Г. Стронций-90 ( $^{90}\text{Sr}$ )

Д. Иридий-192 ( $^{192}\text{Ir}$ )

**Отрасли применения:**

1. Медицина (радиодиагностика, кардиология)
2. Промышленная дефектоскопия (гамма-дефектоскопия)
3. Источник ионизации в дымовых пожарных извещателях.
4. Радиоизотопный термоэлектрический генератор (РИТЭГ) для космоса/удалённых объектов.
5. Нейтрон-активационный анализ, брахитерапия (нейтронный источник).

**Ответ:**

А-3 (Используется в ионизационных камерах извещателей)

Б-5 (Мощный компактный источник нейтронов)

В-1 (Перфузионная сцинтиграфия миокарда)

Г-4 (Бета-излучатель в РИТЭГах, например, на маяках)

Д-2 (Гамма-дефектоскопия сварных швов)

**Вопрос 7: Проблема производства и её решение.** ИД ПК-12-3

Соотнесите проблемную ситуацию в производстве радионуклидов с методом или подходом для её решения.

**Проблемы:**

А. Нужен короткоживущий нуклид для ПЭТ в больнице, расположенной далеко от реактора/циклотрона.

Б. При облучении мишени в реакторе по реакции ( $n, \gamma$ ) получается тот же элемент, что и мишень, что мешает выделению.

В. Циклотронный нуклид загрязнён стабильными изотопами мишени.

Г. Нужно получить радионуклид, которого нет среди продуктов деления, и который не получается на доступных ускорителях.

Д. При облучении образуется смесь изотопов одного элемента с разными периодами полураспада.

**Решения/Подходы:**

1. Использование генераторной системы (материнский нуклид с подходящим  $T_{1/2}$  доставляется заранее).
2. Применение Szilard–Chalmers process (радиационно-химическое выделение «горячих» атомов).

3. Высокоэнергетические реакции на ускорителях тяжёлых ионов или в реакторах с последующей масс-сепарацией.
4. Использование химической селекции (экстракция, хроматография) с учётом различий в химии элементов.
5. Выдерживание облучённой мишени для распада короткоживущих примесей («охлаждение»).

**Ответ:**

А-1 (Классическое решение — генераторы, например, для  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{82}\text{Rb}$ )

Б-2 (Процесс Силарда-Чалмерса позволяет отделить продукт за счёт его другой химической формы)

В-4 (Необходима тщательная химическая очистка от материала мишени)

Г-3 (Для получения экзотических или тяжёлых нуклидов)

Д-5 («Охлаждение» мишени для очистки от нежелательных короткоживущих изотопов)

**Тестовые задания на установление последовательности с обоснованием**

**Вопрос 1: Стадии разработки нового РФП**

**Установите правильную логическую последовательность стадий доклинических и клинических испытаний нового радиофармацевтического препарата.** ИД ПК-12-2

1. Изучение фармакокинетики и распределения на лабораторных животных.
2. Проведение исследований на здоровых добровольцах (фаза I).
3. Радиохимический синтез и анализ *in vitro*.
4. Оценка эффективности на целевой группе пациентов (фаза II и III).
5. Разработка метода мечения и выбор радионуклида.
6. Подача документов в регулирующий орган (например, FDA, Минздрав) для регистрации.

**Правильная последовательность:** 5 → 3 → 1 → 2 → 4 → 6

*Обоснование:* Сначала выбирают «транспорт» (радионуклид) и способ его присоединения к вектору (5), затем синтезируют и проверяют *in vitro* (3). Далее изучают поведение в живом организме на животных (1), затем безопасность на людях (2), потом эффективность (4), и только после успеха — регистрация (6).

**Вопрос 2: Этапы приготовления дозы РФП для пациента в ядерной медицине**

**Расположите в правильном порядке этапы работы с генератором технеция-99m для приготовления инъекционного РФП в условиях радиофармацевтической лаборатории.** ИД ПК-12-1

1. Проверка качества элюата (радионуклидная и радиохимическая чистота, рН).
2. Элюирование (получение) раствора  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  из генератора.
3. Асептическое введение рассчитанного объёма элюата во флакон с лиофилизированным набором (холодным препаратом).
4. Расчёт необходимой активности препарата на момент введения пациенту с учётом времени распада и доставки.
5. Инкубация (выдерживание) флакона для завершения реакции мечения.
6. Контроль качества готового РФП (например, с помощью тонкослойной хроматографии).
7. Маркировка шприца и транспортировка в процедурную для введения.

**Правильная последовательность:** 4 → 2 → 1 → 3 → 5 → 6 → 7

*Обоснование:* Сначала рассчитывают, сколько активности нужно (4), затем получают технеций (2) и проверяют его пригодность (1). Только после этого проводят мечение (3, 5), контролируют результат (6) и готовят к отправке пациенту (7).

**Вопрос 3: Последовательность процесса мечения антител радионуклидом**

**Установите правильный порядок этапов непрямого (через хелатор) мечения моноклонального антитела радионуклидом, например, индием-111.** ИД ПК-12-1

1. Конъюгация («сшивание») модифицированного антитела с хелатором.
2. Очистка меченого антитела от несвязанного радионуклида (гель-фильтрация).

3. Введение радионуклида ( $^{111}\text{InCl}_3$ ) в реакционную среду.
4. Синтез или выбор бифункционального хелатора.
5. Модификация антитела для введения реакционноспособных групп (например, для связи с хелатором).
6. Контроль иммунореактивности и удельной активности конечного продукта.

**Правильная последовательность:** 4 → 5 → 1 → 3 → 2 → 6

*Обоснование:* Сначала готовят «мостик» — хелатор (4), затем модифицируют под него антитело (5) и соединяют их (1). После присоединяют радиоактивный металл (3), очищают продукт (2) и проверяют его качество (6).

**Вопрос 4: Последовательность событий при ПЭТ-исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ**

**Расположите в хронологическом порядке действия, связанные с проведением ПЭТ-диагностики онкологического пациента с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой.** ИД ПК-12-2

1. Накопление РФП в опухолевых клетках за счёт повышенного метаболизма глюкозы.
2. Сканирование пациента на ПЭТ-сканере.
3. Получение  $^{18}\text{F}$  на циклотроне и синтез  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.
4. Внутривенное введение препарата пациенту.
5. Период покоя пациента (около 60 минут) для распределения препарата.
6. Обработка и реконструкция изображений, анализ данных врачом.
7. Подготовка пациента (голодание, контроль уровня глюкозы в крови).

**Правильная последовательность:** 3 → 7 → 4 → 5 → 1 → 2 → 6

*Обоснование:* Сначала производят РФП (3), затем готовят пациента (7). После введения (4) следует период распределения (5), во время которого идёт накопление в мишенях (1). Затем проводят сканирование (2) и анализ (6).

**Вопрос 5: Этапы оценки стабильности РФП in vitro**

**Установите правильную последовательность действий при проведении стандартного теста на радиохимическую чистоту (РХЧ) РФП методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).** ИД ПК-12-1

1. Нанесение небольшой пробы готового РФП на хроматографическую пластину.
2. Визуализация распределения радиоактивности на пластине с помощью радиодетектора (сканера).
3. Приготовление элюирующей системы (растворителя) в камере.
4. Помещение пластины в хроматографическую камеру с элюентом.
5. Расчет доли радиоактивности, соответствующей основному соединению.
6. Высушивание пластины после элюирования.
7. Определение Rf для основного пика и примесей.

**Правильная последовательность:** 3 → 1 → 4 → 6 → 2 → 7 → 5

*Обоснование:* Сначала готовят камеру с растворителем (3), затем наносят пробу (1) и запускают процесс разделения (4). После разделения пластину сушат (6), сканируют (2), определяют положения пятен (7) и вычисляют процент чистого соединения (5).

**Вопрос 6: Этапы планирования терапевтического РФП (например, на основе лютеция-177) ИД ПК-12-2**

**Расположите в логическом порядке этапы, необходимые для успешного применения терапевтического РФП у конкретного пациента.**

1. Проведение терапии введением терапевтической дозы РФП.
2. Дозиметрический расчёт: определение поглощённой дозы в опухоли и критических органах.
3. Контроль эффективности лечения с помощью ПЭТ/КТ или сцинтиграфии через несколько недель.
4. Отбор пациента на основе экспрессии мишени (например, ПСМА для рака простаты).
5. Предтерапевтическое диагностическое сканирование с диагностическим аналогом РФП (например, с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА).
6. Синтез и контроль качества терапевтического РФП.

**Правильная последовательность:** 4 → 5 → 2 → 6 → 1 → 3

*Обоснование:* Сначала выбирают подходящего пациента (4), затем подтверждают накопление мишени с помощью диагностического РФП (5). На основе этих данных рассчитывают безопасную терапевтическую дозу (2), готовят препарат (6), вводят его (1) и оценивают результат (3). Это основа концепции **тераностики**.

**Вопрос 7: Последовательность действий при утечке радиоактивности при работе с РФП**  
**Установите правильный порядок первоочередных действий персонала в случае разлива (утечки) жидкого РФП в радиофармацевтической лаборатории.** ИД ПК-12-1

1. Оповестить всех в помещении о происшествии и удалить незадействованный персонал.
2. Ограничить зону разлива, не давая пятну растекаться.
3. Зафиксировать инцидент в журнале радиационной безопасности.
4. Использовать абсорбирующие материалы и средства индивидуальной защиты для сбора разлива.
5. Провести дозиметрический контроль загрязнённой поверхности и персонала после ликвидации.
6. Надеть дополнительные средства индивидуальной защиты (перчатки, бахилы, фартук).

**Правильная последовательность:** 1 → 6 → 2 → 4 → 5 → 3

*Обоснование:* Первое — безопасность людей (1). Затем персонал, занимающийся ликвидацией, должен защитить себя (6). Далее локализуют (2) и собирают (4) разлив. После — обязательный контроль (5) и документация (3).

Критерии оценки при тестировании

Количество правильных ответов	Оценка по общепринятой шкале
90 – 100%	Отлично
80 – 89%	Хорошо
70 – 79%	Удовлетворительно
0 – 69%	Неудовлетворительно

## 2.2. Темы реферативных или научно-исследовательских работ

Темы докладов по дисциплине «Производство радиофармпрепаратов»

1. Физические основы ионизирующего излучения
2. Воздействие отдельных видов излучения с лекарственным веществом
3. Диагностическое использование радиации.
4. Детекторы гамма-излучения в диагностике.
5. Медицинская визуализация с использованием радиофармпрепаратов
6. Однофотонная томография (ОФЭКТ-Гамма камера)
7. Позитронная томография, диагностическое приложение, распад.
8. Определение координат местонахождения РФП, в ОФЭКТ метод
9. Определение координат местонахождения РФП, в методом ПЭТ
10. Радиоизотопы, радиофармпрепараты
11. Радиоизотопы, используемые в технологиях ПЭТ и ОФЭКТ
12. Методы реконструкции изображений в томографических методах
13. Искажение томографических изображений
14. Принципы создания изображений ЯМР (МРТ)
15. Принципы создания функциональных резонансных изображений
16. Выживаемость клеток, облученных радиацией.
17. Фактор биоэффективности и его роль в лучевой терапии
18. Протонная лучевая терапия

Выбор темы: тема обычно выбирается из общего списка самостоятельно и согласовывается с преподавателем. При работе рекомендуется использовать не менее 4-5 источников.

Процесс работы лучше разбить на следующие этапы:

Определить и выделить проблему.

На основе первоисточников самостоятельно изучить проблему.

Провести обзор выбранной литературы.

Логично изложить материал.

*-Рекомендуемая структура:*

Титульный лист;

Содержание: включает систематизированное в таблице перечисление основных частей работы (введение, основная часть задания, выводы, список источников и литературы);

Введение: излагается цель и задачи работы, обоснование выбора темы и ее актуальность.

Основная часть: точка зрения автора на основе анализа литературы по проблеме.

Заключение: формулируются выводы и предложения; должно быть кратким, четким, выводы должны вытекать из содержания основной части.

Список источников и литературы.

Параметры шрифта:

гарнитура шрифта – TimesNewRoman

начертание – обычный

кегель шрифта – 14 пунктов

цвет текста – авто (черный)

Параметры абзаца: выравнивание текста – по ширине страницы, отступ первой строки – 1,25 см.

На титульном листе работы указывается название образовательного учреждения, тема, название учебной дисциплины, номер группы, Ф.И.О. автора, место и год выполнения работы.

Страницы нумеруют арабскими цифрами (1, 2, 3...), соблюдая сквозную нумерацию по всему тексту.

Порядковый номер ставят внизу страницы, по центру. Нумерация страниц начинается с титульного листа, но на титульном листе и на странице «Содержание» номер страницы не указывается, а нумерация указывается с цифры 3 (с третьей страницы).

Текст основной части может быть разбит на разделы, подразделы, пункты и подпункты, пронумерованные арабскими цифрами. Разделы должны иметь порядковую нумерацию в пределах излагаемого материала и обозначаться арабскими цифрами (например, 1.). Подразделы нумеруют в пределах каждого раздела: номер подраздела состоит из номера раздела и порядкового номера подраздела, разделенных точкой (например, 1.1.). Пункты нумеруют в пределах каждого подраздела: номер пункта состоит из порядкового номера раздела, подраздела, пункта, разделенных точками (например, 1.1.2.). Подпункты нумеруют в пределах каждого пункта (например, 1.1.2.1.).

Заголовки (заголовки 1 уровня) каждой структурной части индивидуального задания (например, содержание, введение и т.д.) и заголовки разделов основной части следует располагать в середине строки и печатать прописными буквами без подчеркивания и без точки в конце. Заголовки подразделов, пунктов и подпунктов (заголовки 2 и последующих уровней) следует начинать с абзацного отступа и печатать строчными буквами; точка в конце заголовка также не ставится.

Иллюстрации (при их наличии) необходимо помещать непосредственно после первого упоминания о них в тексте или на следующей странице. На все иллюстрации обязательно должны быть даны ссылки. Иллюстрации следует пронумеровать арабскими цифрами сквозной нумерацией. Если рисунок один, то он обозначается «Рис. 1». Слово «Рис.» и его наименование располагают посередине строки, под иллюстрацией. Иллюстрации (рисунки, схемы, графики) и таблицы, которые размещаются на отдельных страницах, включают в общую нумерацию страниц. Графические материалы рекомендуется сохранять в формате jpeg.

Таблицы применяют для лучшей наглядности и удобства сравнения показателей. Название таблицы должно отражать ее содержание, быть точным, кратким. Название таблицы следует помещать над таблицей в центре, без абзацного отступа в одну строку с ее номером (например, Таблица 1. ...). Таблицу следует располагать в отчете непосредственно после текста, в котором она упоминается впервые или на следующей странице. На все таблицы должны быть ссылки в реферате. При ссылке в тексте работы следует в скобках писать слово «табл.» с указанием ее номера. Таблицу с большим количеством строк допускается переносить на другой лист (страницу). При переносе части таблицы на другой лист (страницу) слово «Таблица» и ее номер указывают один раз над первой частью таблицы, над другими частями пишут слово «Продолжение» и указывают номер таблицы (например, «Продолжение таблицы 1»). Таблицы следует пронумеровать арабскими цифрами сквозной нумерацией.

Примечания помещают в тексте при необходимости пояснения содержания текста, таблицы или иллюстрации; пояснения к отдельным данным, приведенным в тексте или таблицах, допускается

оформлять сносками. В тексте работы должны быть указаны ссылки на используемую литературу; ссылки на источники следует указывать в квадратных скобках (например, [1-3]), где 1-3 порядковый номер источников, указанных в списке источников и литературы. При указании конкретной страницы номер источника и номер страницы разделяются запятой (например, [1, с. 4]).

В разделе «Список источников и литературы» рекомендуется размещать фамилии авторов или названия в алфавитном порядке с соответствующей нумерацией списка арабскими цифрами (сначала на русском, затем на иностранных языках).

Библиографическое описание, произведений печати состоит из обязательных и факультативных элементов. Обязательные элементы обеспечивают идентификацию издания и дают наиболее полное представление о нем. Факультативные элементы содержат дополнительную информацию об издании.

В библиографических списках рекомендуется использовать следующие элементы описания:

автор (книги, статьи);

название (книги, статьи);

источник публикации (для статьи — журнал, сборник и т.д.);

повторность издания;

место издания;

издательство;

год издания;

количество страниц (или страница ссылки).

Примеры библиографических описаний в списке источников и литературы в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 7.0.5–2008: [/gost\\_2008.pdf](#)

### **2.3. Контрольные вопросы для самостоятельной подготовки**

#### **ДЕ-1**

Физические основы радиоактивности.

Аппаратура для обнаружения и измерения радиации: ионизационная камера и счетчик Гейгера-Мюллера, сцинтилляционные счетчики (коллиматоры, детекторы, фотоумножители), сцинтилляционная камера (коллиматоры, детекторы) томографы (ПЭТ, КТ и др.)

#### **ДЕ-2**

Циклотронные радионуклиды (Ga-67, I-123, In-111, Tl-201, короткоживущие радионуклиды).

Реакторные радионуклиды (реакция деления, I-131, Mo-99, реакция захвата нейтрона)

Целевые материалы, конкретная деятельность по получению РФП.

Генераторная техника / радионуклидные генераторы.

Принцип работы генератора.

Важные генераторы радионуклидов.

#### **ДЕ-3**

Характеристика РФП

pH и ионная сила,

радионуклидная чистота,

радиохимическая чистота,

химическая чистота,

радиоактивность,

биологические исследования,

высушивание,

пирогенность,

токсичность,

биораспределение;

#### **ДЕ-4**

Технеций радиофармпрепарат-99m,

Радиофармпрепараты на основе радионуклидов йода,

Радиофармпрепараты для внутренней лучевой терапии,

Различные радиофармпрепараты клинического значения

## Контроль качества радиофармпрепаратов,

### Вопросы к зачету по дисциплине

1. Классификация РФП. Назовите и охарактеризуйте три основных класса радиофармацевтических препаратов по цели применения. Для каждого приведите по одному типичному примеру (радионуклид и форму препарата).
2. Источники радионуклидов для РФП. Сравните ядерный реактор и циклотрон как два основных источника радионуклидов. Укажите по 2-3 ключевых радионуклида, получаемых каждым методом, и объясните, в чём заключается принципиальная разница в типах получаемых ядер (нейтронно-избыточные/нейтронно-дефицитные).
3. Генераторы радионуклидов. Объясните принцип работы генераторной системы. На примере самого распространённого генератора ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) опишите: а) физико-химический принцип разделения; б) основные преимущества такой системы для клинической практики.
4. Методы меченя. Дайте определение прямому и непрямому методам радиохимического синтеза (меченя). Для каждого метода приведите по одному конкретному примеру реакции и укажите его основные достоинства и недостатки.
5. Контроль качества РФП. Перечислите не менее пяти обязательных параметров контроля качества готового инъекционного РФП. Кратко поясните, для чего контролируется каждый из них и каким методом это обычно делается (например, радиометрия, ТСХ, потенциометрия).
6. Радиохимическая чистота (РХЧ). Дайте определение радиохимической чистоте. Объясните, чем опасна низкая РХЧ для: а) диагностического РФП; б) терапевтического РФП. Какой метод является основным для её определения?
7. Тераностика. Раскройте концепцию тераностики в ядерной медицине. Поясните на конкретном примере пары радионуклидов (например,  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , связанных с одним вектором), как она реализуется на практике.
8. Специфическая активность. Что понимают под удельной (специфической) активностью РФП? Почему высокая удельная активность критически важна для РФП на основе пептидов и антител? Какой метод производства радионуклидов, как правило, даёт более высокую удельную активность: реакторный (n, $\gamma$ ) или циклотронный (p,n)?
9. Бифункциональные хелаторы. Какова роль бифункциональных хелаторов в получении РФП? Опишите их структуру и функцию на примере меченя пептида радионуклидом индия-111 или иттрия-90.
10. Нормы GMP для РФП. Что означает аббревиатура GMP и почему её принципы обязательны при производстве РФП? Назовите три ключевых аспекта GMP, напрямую связанных с обеспечением качества и безопасности РФП.
11. Радиолиз. Что такое радиолиз в контексте РФП? Какие факторы его усиливают? К каким негативным последствиям для препарата он может привести и как с ним борются?
12. Препараты для ПЭТ. В чём заключаются основные технологические отличия и сложности в производстве и применении РФП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по сравнению с препаратами для ОФЭКТ? (Рассмотрите аспекты: радионуклид, синтез, контроль качества, логистика).
13. Кинетика меченя. На скорость и выход реакции меченя влияют несколько факторов. Назовите четыре основных фактора и поясните, как каждый из них может влиять на процесс (например, pH, температура, концентрация).
14. Стабильность РФП. Дайте определение химической, радиохимической и *in vivo* стабильности РФП. Почему *in vivo* стабильность является критическим параметром для терапевтических препаратов на основе, например,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE или  $^{90}\text{Y}$ -ибритумаба?
15. Наборы для меченя («киты»). Что представляют собой лиофилизированные наборы (cold kits) для приготовления РФП? Опишите их состав на примере набора для меченя технецием-99m. Каковы их преимущества для рутинной клинической работы?
16. Дозиметрический расчёт. Для чего необходим предварительный дозиметрический расчёт

при использовании терапевтических РФП? Какие основные органы-мишени (кроме опухоли) учитываются при таком расчёте и почему?

17. Радионуклидная чистота. Чем радионуклидная чистота отличается от радиохимической? Какие радионуклидные примеси могут присутствовать в: а) элюате  $^{99m}\text{Tc}$ -генератора; б) препарате  $^{18}\text{F}$ -ФДГ? Чем они опасны?

18. Стерильность и апирогенность. Почему требования к стерильности и апирогенности для инъекционных РФП особенно строги? Опишите в общих чертах методы, используемые для обеспечения стерильности в процессе асептического производства РФП (не автоклавирования).

19. Проблема  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . Опишите исторически сложившуюся проблему снабжения медицинским технецием-99m в мире. Какие два современных перспективных пути её решения вы знаете? (Речь идёт об альтернативных методах наработки  $^{99}\text{Mo}$ ).

20. Проектирование чистого помещения. Каким основным классам чистоты (по ISO или GMP) должны соответствовать помещения для: а) радиохимического синтеза РФП; б) фасовки и контроля готового продукта; в) введения препарата пациенту? Обоснуйте разницу в требованиях.

### Примерная структура билетов на зачет

Билет №1

1. Физические основы радиоактивности.,
2. Генераторная техника / радионуклидные генераторы. Принцип работы генератора. Важные генераторы радионуклид.

Билет №2

1. Аппаратура для обнаружения и измерения радиации: ионизационная камера и счетчик Гейгера-Мюллера.
2. ЛП на основе технеция.

Билет №3

1. Сцинтилляционные счетчики (коллиматоры, детекторы, фотоумножители),.
2. ЛП на основе йода.

Билет №4

1. Циклотронные радионуклиды ( $\text{Ga-67}$ ,  $\text{I-123}$ ,  $\text{In-111}$ ,  $\text{Tl-201}$ , короткоживущие радио- нуклиды).
2. ЛП на основе галлия

Билет №5

1. Реакторные радионуклиды (реакция деления,  $\text{I-131}$ ,  $\text{Mo-99}$ , реакция захвата нейтрона)
2. ЛП на основе самария.

### 2.4. Примеры ситуационных задач по дисциплине

Ситуационные задачи – это задачи, позволяющие осваивать интеллектуальные операции последовательно в процессе работы с информацией согласно следующей схеме: ознакомление – понимание – применение – анализ – синтез – оценка.

Ситуационная задача, являясь формой контроля самостоятельной работы студента, носит ярко выраженный практико-ориентированный характер, но для ее решения необходимо конкретное предметное знание. Обязательным элементом задачи является проблемный вопрос. Ситуационные задачи направлены на выявление и осознание способа деятельности.

Решение ситуационных задач способствует:

- развитию навыков самоорганизации деятельности;
- формированию умения объяснять явления действительности;
- развитию способности ориентироваться в мире профессиональных ценностей;
- повышению уровня функциональной грамотности;
- формированию универсальных и общепрофессиональных компетенций;
- подготовке к профессиональному выбору;
- ориентации в ключевых проблемах современной жизни.

Использование ситуационных задач в образовательном процессе позволяет:

- развить мотивацию к усвоению учебного материала;
- актуализировать предметные знания с целью решения личностно-значимых проблем на деятельностной основе.

### **Ситуационная задача №1: "Сомнительный элюат"**

**Ситуация:** В радиофармацевтической лаборатории утром для приготовления партии препаратов был элюирован генератор технеция-99m. Радиохимик провёл плановую экспресс-проверку элюата методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). При этом он обнаружил, что помимо основного пятна пертехнетата ( $R_f \sim 0.7-0.8$ ) на старте пластины присутствует значительное радиоактивное пятно ( $\sim 15\%$  от общей активности). При этом генератор новый, только что доставленный с производства. Активность материнского молибдена-99 на момент калибровки была в норме.

#### **Вопросы:**

1. Что может являться причиной такой картины на хроматограмме? Назовите не менее трёх возможных причин.
2. Какие ваши дальнейшие действия как ответственного радиохимика? Составьте алгоритм из 3-4 шагов.
3. Можно ли использовать этот элюат для приготовления РФП для пациентов? Почему? Если нельзя, какие есть альтернативы для обеспечения рабочего дня отделения?

*Ключ для проверки:*

Возможные причины:

Радиолиз (основная версия): Проблема в самом генераторе или элюирующем растворе (NaCl). При радиолизе пертехнетат восстанавливается до нерастворимых форм технеция ( $TcO_2$ ), которые остаются на старте.

Нарушение условий элюирования: Использован просроченный или неправильно приготовленный элюирующий раствор (нефизиологический pH, примеси).

Дефект колонки генератора: Нарушение целостности сорбента или альтернативные химические формы  $^{99}Mo/^{99m}Tc$ .

*Алгоритм действий:*

Шаг 1: Немедленно запретить использование данного элюата для приготовления препаратов.

Шаг 2: Провести расширенный контроль качества элюата: измерить pH, повторить ТСХ на другой системе растворителей (например, ацетон), проверить элюирующий раствор на стерильность и апиrogenность.

Шаг 3: Связаться с поставщиком генератора, сообщить о проблеме, свериться с паспортом и инструкцией.

Шаг 4: Взять пробу из нового флакона элюирующего раствора и провести повторное элюирование. Если проблема сохраняется — генератор бракуется.

**Решение:** Использовать элюат для пациентов НЕЛЬЗЯ. Низкая радиохимическая чистота ( $<90\%$  для пертехнетата по нормам) приведёт к:

Низкому выходу меченя при приготовлении РФП.

Накоплению в организме пациента нецелевых, возможно, коллоидных форм технеция (например, в печени, селезёнке), что исказит диагностическую информацию и повысит лучевую нагрузку.

*Что нужно сделать:*

- 1) Использовать резервный генератор, если есть.
- 2) Перепланировать исследования на другой день.
- 3) Рассмотреть возможность использования для части исследований других РФП (например, на основе  $^{111}In$  или  $^{67}Ga$ , если они есть в запасе), но это требует изменения протоколов.

### **Ситуационная задача №2: "Сбой в циклотронном синтезе"**

**Ситуация:** При автоматическом синтезе препарата  $^{18}F$ -ФДГ на модуле после облучения мишени произошёл сбой. Датчик давления показал падение в одном из реакционных сосудов на этапе гидролиза. Синтез был прерван автоматикой. Итоговый выход активности составил лишь 30% от расчётного. Однако анализ методом ВЭЖХ показал, что **радиохимическая чистота (РХЧ)**

полученного продукта составляет 98% (соответствует стандарту), а pH и другие параметры в норме.

#### Вопросы:

1. Какие этапы синтеза  $^{18}\text{F}$ -ФДГ наиболее критичны к давлению и герметичности системы? Почему сбой на этапе гидролиза мог привести к снижению выхода, но не РХЧ?
2. Можно ли выпустить полученный препарат в клинику для плановых ПЭТ-исследований? Дайте развёрнутое обоснование, учитывая все параметры качества.
3. Какие дополнительные проверки вы назначите перед принятием окончательного решения о выпуске партии?

#### Ключ для проверки:

Критичны этапы испарения воды из  $[\text{}^{18}\text{F}]$ фторид-иона и гидролиза защитных групп (ацетали/кетали) на предшественнике. На этапе гидролиза идёт реакция при повышенной температуре и, как правило, под небольшим давлением. Сбой давления (утечка) мог привести к неполному протеканию реакции гидролиза, из-за чего часть меченого промежуточного продукта не превратилась в конечный  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и была потеряна на последующих этапах очистки (колонках). Поэтому выход упал, но то, что прошло очистку, является химически чистым  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

*Решение:* Теоретически — МОЖНО, но с оговорками. Основные параметры (РХЧ, стерильность, апиrogenность, pH) в норме, значит, препарат безопасен и будет выполнять диагностическую функцию. Однако:

Необходимо пересчитать активность в каждом шприце для пациентов, так как исходная активность ниже плановой.

Нужно уведомить рентгенологов/радиологов об изменённой активности для корректировки времени сканирования или протоколов реконструкции изображений.

Необходимо задокументировать инцидент как deviation (отклонение) в рамках GMP.

Обязательно провести повторную проверку на отсутствие остаточных растворителей (ацетонитрила, этанола), которые могли не полностью удалиться при нештатном режиме синтеза. А также проверку радионуклидной чистоты (отсутствие долгоживущих примесей, что маловероятно, но необходимо).

#### Ситуационная задача №3: "Инцидент с терапевтическим РФП"

Готовится терапевтический препарат на основе лютеция-177 ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) для пациента с нейроэндокринной опухолью. После завершения синтеза и стандартной очистки проводится контроль качества. Результаты:

Радиохимическая чистота (ВЭЖХ): 82% (при норме  $\geq 95\%$ ).

Основная примесь — свободный (несвязанный)  $^{177}\text{Lu}$  (~18%).

Стерильность и апиrogenность (экспресс-тесты): в норме.

Удельная активность: соответствует расчётной. До запланированного времени введения пациенту остаётся 45 минут.

#### Вопросы:

1. Чем опасен препарат с такой низкой РХЧ для пациента в случае его введения?
2. Какая наиболее вероятная причина низкого выхода мечения? Можно ли «исправить» (очистить) готовый препарат за оставшееся время? Если да, предложите конкретный метод.
3. Ваши действия как производителя? Следует ли перенести терапию пациента? Как оформить документацию?

#### Ключ для проверки:

Свободный  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  (катион) обладает высоким сродством к костной ткани (депонируется подобно кальцию). Его введение приведёт к:

-Непреднамеренному облучению костного мозга (критический орган), резко повышая риск гематологической токсичности (миелосупрессии).

-Снижению дозы в опухоли, так как значительная часть активности не попадёт к мишени.

-Терапия будет неэффективна и опасна.

*Причина:* Наиболее вероятная причина — недостаточное количество пептида DOTATATE или проблемы с хелатором (окисление, примеси) для всего объёма  $^{177}\text{Lu}$ . Исправить можно добавлением хелатирующего агента (например, EDTA в небольшом избытке) с последующей быстрой очисткой на картридже твердофазной экстракции (SPE). EDTA свяжет свободный  $\text{Lu}^{3+}$ , а образовавшийся комплекс  $[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{EDTA}$  будет отличаться по заряду/гидрофобности от целевого  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE и отделится на картридже. Это стандартная практика «доочистки».

Что нужно сделать:

- 1) Немедленно начать процедуру доочистки, если она отработана и валидирована.
- 2) Повторить анализ РХЧ. Если РХЧ поднялась до нормы (>95%) и остальные параметры в порядке — препарат можно выпускать. Если нет — терапию необходимо перенести.
- 3) В любом случае, составить отчет об отклонении, провести расследование причины (анализ реагентов, активностей), обновить процедуры. Пациента и лечащего врача необходимо проинформировать.

#### **Ситуационная задача №4: "Валидация нового метода"**

Лаборатория внедряет новый метод мечения анти-CD20 антитела радионуклидом иттрия-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) для терапии лимфом. Старый метод занимал 3 часа и включал несколько этапов мануальной очистки. Новый метод, основанный на использовании автоматического синтезатора и готового набора реагентов, должен сократить время до 1.5 часов. Перед внедрением в клиническую практику необходимо провести валидацию метода.

#### **Вопросы:**

Составьте краткий план валидации нового метода. Какие ключевые параметры готового продукта необходимо сравнить со старым (референтным) методом? (Назовите не менее 5).

Какие численные или качественные критерии будут свидетельствовать о том, что новый метод не уступает старому и его можно внедрять?

Какой итоговый документ необходимо подготовить по результатам успешной валидации для регуляторных органов и внутреннего использования?

*Ключ для проверки:*

Необходимо провести серию синтезов (не менее 3-5) новым методом и сравнить со старым по:

Выход процесса (радиохимический выход).

Радиохимическая чистота (РХЧ) конечного продукта.

Иммунореактивность (способность связываться с антигеном CD20 *in vitro*).

*In vitro* стабильность (например, РХЧ через 24 часа).

Стерильность и апиrogenность (каждая партия).

Воспроизводимость (согласованность результатов между синтезами).

Статистически значимое отсутствие ухудшения по ключевым параметрам (РХЧ  $\geq 95\%$ , иммунореактивность  $\geq 90\%$ , выход не ниже X%).

Время синтеза сокращено до целевых 1.5 часов.

Все параметры соответствуют утверждённым спецификациям на готовый препарат.

Процесс надёжен и воспроизводим.

Итоговый документ- Отчёт о валидации (Validation Report). Он должен включать: цель, описание методов, протоколы испытаний, сырые данные, статистический анализ, выводы о соответствии метода предъявляемым требованиям и разрешение на внедрение в рутинную практику. Этот документ — часть документации GMP.

### **Технологии оценивания**

По окончании изучения дисциплины «Производство радиофармацевтических препаратов» предусмотрен зачет в 7 семестре.

Цель промежуточной аттестации – оценить степень освоения обучающимися дисциплины в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО) (уровень специалитета) 33.05.01 Фармация

Настоящая Методика оценивания учебных достижений студентов разработана в соответствии с Положением о балльно-рейтинговой системе оценивания учебных достижений студентов УГМУ, принятым на заседании Ученого совета (протокол № 11 от 18.04.2025 г.) и утвержденным приказом ректора № 203-р от 06.05.2025 г.

#### **Правила формирования рейтинговой оценки обучающегося по дисциплине**

1. В рамках текущего контроля успеваемости по дисциплине или практике преподавателем организуется и осуществляется суммативное оценивание в процессе рубежного контроля посредством оценки приобретенных обучающимися знаний, умений и навыков, элементов компетенций. Оценивание по результатам рубежного контроля

происходит по пятибалльной шкале. Положительными оценками являются оценки: «отлично», 5 баллов; «хорошо», 4 балла, «удовлетворительно», 3 балла. Результатом текущего контроля успеваемости по дисциплине (практике) являются полученные обучающимся оценки по всем рубежным контролям в семестре, предусмотренным рабочей программой дисциплины (практики).

2. Итоговый результат текущего контроля успеваемости в семестре выражается в рейтинговых баллах как процентное выражение суммы положительных оценок по рубежным контролям, полученным студентом в семестре, к максимально возможному количеству баллов по итогам всех рубежных контролей в семестре.

$R$  текущий контроль =  $\Sigma (a_1+a_2+\dots+a_i) / \Sigma (m_1+m_2+\dots+m_i) \times 100\%$ , где  $R$ текущий контроль – итоговое количество рейтинговых баллов по результатам текущего контроля в семестре;  $a_1, a_2, a_i$  – положительные оценки (3, 4, 5), полученные студентом по результатам рубежных контролей, предусмотренных рабочей программой дисциплины (практики) в семестре;  $m_1, m_2, m_i$  – максимальные оценки (5) по тем же рубежным контролям, которые предусмотрены рабочей программой дисциплины (практики) в семестре.

Результатом текущего контроля успеваемости является количество рейтинговых баллов, полученным студентом в течение семестра, в диапазоне 40 – 100. Если дисциплина изучается на протяжении нескольких семестров, и её изучение завершается сдачей единственной формы отчётности (зачёта, зачета с оценкой или экзамена), то результаты текущего контроля успеваемости по дисциплине рассчитывается как среднее значение рейтинговых баллов по дисциплине в семестрах. Среднее значение рейтинговых баллов студента по дисциплине в семестрах = рейтинговые баллы 1 семестра + рейтинговые баллы 2 семестра + рейтинговые баллы 3 семестра и т.д., делённое на количество семестров.

3. Максимальная сумма рейтинговых баллов, которую может набрать студент по дисциплине (практике) в семестре по итогам текущего контроля успеваемости, составляет 100 рейтинговых баллов. Минимальная сумма рейтинговых баллов, которую должен набрать студент по дисциплине (практике) в семестре по итогам текущего контроля успеваемости, составляет 40 рейтинговых баллов. Студенты, набравшие 40 рейтинговых баллов, но не имеющие положительных результатов по всем рубежным контролям по дисциплине в семестре, допускаются до экзаменационного контроля. В этом случае в рамках экзаменационного контроля студенту будут предложены дополнительные вопросы по тематике не сданных рубежных контролей в семестре.

4. По решению кафедры студент, показывавший в ходе освоения дисциплины повышенный уровень знаний, может получить оценку «отлично»/ «зачтено» в формате автомат без сдачи экзамена, зачета с оценкой или зачета.

Основаниями для выставления оценки «отлично»/«зачтено» в формате автомат могут быть:

высокий уровень учебных достижений, продемонстрированный на рубежных контролях по дисциплине (оценки «отлично» или «отлично» и «хорошо»); демонстрация повышенного уровня учебных достижений (научно-исследовательская работа, олимпиады, конкурсы и др.) в академической группе, Университете, регионе или Российской Федерации.