МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Радиофармацевтические лекарственные препараты экстемпорального изготовления** |  | **ОФС.1.11.0004** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к экстемпоральному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП).

РФЛП изготавливаются по требованиям медицинских организаций, производственными аптеками – структурными подразделениями медицинских организаций с правом изготовления РФЛП.

РФЛП изготавливаются в виде доз для одного или нескольких пациентов, в зависимости от клинических потребностей пациентов.

Изготовление РФЛП осуществляется в соответствии с порядком утверждённым уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, с учётом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности.

РФЛП содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества, диагностического или терапевтического назначения, в том числе для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), полученных с использованием радионуклидных генераторов, циклотронов, наборов реагентов, растворов радионуклидов, радиоактивных (радионуклидных) предшественников РФЛП.

При изготовлении РФЛП используются лекарственные препараты и/или фармацевтические субстанции, включённые соответственно в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза в установленном порядке, а также вспомогательные вещества в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты». Допускается изготовление РФЛП из химических предшественников (ХП для РФЛП) и радионуклидных предшественников, в соответствии с требованиями соответствующих фармакопейных статей и общих фармакопейных статей.

В случае отсутствия информации о совместимости веществ, указанных в требовании на изготавливаемые РФЛП, о способе их применения, о методах/методиках контроля качества и других аспектах, зависящих от состава и/или лекарственной формы РФЛП, или её недостаточно, необходим тщательный анализ правильности выписывания требования, совместимости веществ, соответствия прописанных доз возрасту пациента,указаний о способах применения, условий и сроков хранения, факторов, которые могут оказать влияние на стабильность РФЛП.

Все этапы изготовления РФЛП разрабатываются с учётом требований радиационной безопасности для задействованного персонала и окружающей среды, в соответствии с требованиями нормативно-правового регулирования в установленной сфере деятельности, а также в сфере технологического и атомного надзора.

Изготовление РФЛП, как правило, включает в себя подготовку исходных материалов, получение радионуклидов для радиоактивного мечения, введение радиоактивной метки, химическую модификацию и/или очистку, получение/выделение РФЛП, дозирование и стерилизацию (если применимо), контроль качества (аналитический контроль), упаковку и маркировку.

Отбор доз осуществляемый медицинскими работниками перед применением РФЛП (например, из многодозового флакона) не является фармацевтической деятельностью в области изготовления и отпуска лекарственных препаратов.

**Система обеспечения качества**

Система обеспечения качества изготавливаемых РФЛП должна включать требования: к квалифицированному персоналу, прошедшему специальную подготовку; к помещениям и оборудованию; к процедурам для всех этапов изготовления и контроля качества; к технической документации и документации системы качества; к качеству исходных материалов; к аналитическим методам контроля качества; к упаковке и маркировке; к условиям хранения и отпуска; к мониторингу параметров окружающей среды.

Производственная аптека с правом изготовления РФЛП разрабатывает и утверждает требования к системе документации по изготовлению РФЛП, документацию по изготовлению, контролю и обеспечению качества РФЛП в которой с учётом требований соответствующих фармакопейных статей и общих фармакопейных статей, либо в случае их отсутствия – документов в области контроля качеств, последовательно (поэтапно) описываются требования: к исходным и упаковочным материалам, материалам для маркировки, технологии изготовления, промежуточным материалам, изготовленным РФЛП; устанавливаются предельные значения изменений характеристик, срок годности, требования к упаковке и маркировке, а также требования к проведению операций, связанных с очисткой, дезактивацией, дезинфекцией (стерилизацией) оборудования.

**Персонал**

Производственная аптека с правом изготовления РФЛП должна иметь достаточное количество работников/специалистов (далее – специалистов), имеющих фармацевтическое или иное специальное образование, соответствующее установленным квалификационным требованиям и опыт работы, а также достаточные ресурсы, включая оборудование и помещения, обеспечивающие выполнение сотрудниками своих обязанностей. В частности, сотрудники должны иметь специальную подготовку по радиационной безопасности.

Процессы изготовления, контроля и подтверждения их соответствия действующим требованиям должны, по возможности, проводиться разными специалистами производственной аптеки, при соблюдении всех письменных процедур, согласно которым выполняются эти действия.

Специалисты производственной аптеки, осуществляющие изготовление РФЛП, должны иметь на своих рабочих местах документацию по выполняемым процедурам изготовления РФЛП и проходить соответствующее обучение (инструктаж) в случае внесения изменений в указанную документацию.

В рамках своих полномочий, сотрудники производственной аптеки несут предусмотренную законодательством РФ ответственность за соответствие качества изготовленного РФЛП установленным требованиям.

**Помещения и оборудование**

Все стадии изготовления РФЛП (технологические операции) должны осуществляться в специальных контролируемых зонах (помещениях) отвечающих требованиям санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов в области обеспечения радиационной безопасности и на специальном оборудовании, которое предназначено исключительно для изготовления РФЛП.

Помещения, оборудование и процессы организуют таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрёстной контаминации и перепутывания материалов.

Рабочее место должно быть оснащено необходимым оборудованием, количество, типы и размеры которого зависят от номенклатуры и объёма изготавливаемых РФЛП.

Не допускается, чтобы поверхности оборудования, используемых материалов рабочих зон, соприкасающиеся с изготавливаемым РФЛП или веществами, входящими в его состав, вступали с ними в химическую реакцию, выделяли или абсорбировали вещества, чтобы не изменить качество РФЛП.

Размещение оборудования в помещении должно обеспечивать возможность эффективного обслуживания и тщательной очистки, в том числе и при радиоактивном загрязнении.

Используемые при изготовлении и контроле качества РФЛП средства измерений, мерная посуда (ёмкости), приборы, аппараты должны быть в исправном состоянии, они должны регулярно подвергаться необходимым испытаниям (калибровке, поверке, аттестации и др.) в установленном порядке.

Не допускается одновременное изготовление РФЛП, содержащих различные радионуклиды, в одной рабочей зоне (ламинарной зоне или защитном шкафу) с целью исключения перекрёстного загрязнения радиоактивными веществами, перепутывания материалов с различными радионуклидами или перекрёстной контаминации.

Необходимо проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня концентрации частиц, микроорганизмов и радиации. Измерение радиоактивности проводят в соответствии с ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности».

Исследуются все отклонения, такие как: изменения диапазона линейности, калибровки прибора по энергии и эффективности, а также неожиданные изменения фоновых показаний.

**Процесс изготовления**

***Подготовка исходных материалов***

Исходные материалы, используемые в изготовлении РФЛП, должны отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей и общих фармакопейных статей, таких как ОФС «Фармацевтические субстанции», ОФС «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» и др.

Документация на исходные материалы, не входящие в состав изготовленного РФЛП (например, реагенты, удаляемые при очистке, катализаторы, растворители, картриджи и др.) предоставляемая производителем, проверяется, и при необходимости, дополняется специальными испытаниями в целях подтверждения их качества. Если испытания невозможно провести с технической точки зрения, их можно не проводить при условии выполнения соответствующей оценки рисков.

Некоторые радионуклиды невозможно систематически оценивать путём их выделения и проведения их испытаний перед использованием в процессе радиосинтеза.

Пригодность для предполагаемого применения подтверждается каждый раз при использовании новой серии материала мишени или модификации процесса получения радионуклидов.

Вскрытые или частично использованные контейнеры с исходными материалами, предназначенные для последующего использования, должным образом маркируются и хранятся в условиях ограниченного доступа. Срок годности для вскрытых, невскрытых контейнеров и растворов исходных материалов определяется с обязательным учётом микробиологического фона в конкретных условиях работы. Рекомендуется использовать исходные материалы в одноразовой упаковке. Срок годности наборов исходных материалов определяется с учётом деградации компонентов, микробной контаминации и стабильности материалов упаковки, принимая во внимание проницаемость пластиковых и эластомерных элементов упаковки. Срок годности указывается и подтверждается исследованиями стабильности, отражающими способ использования.

Мониторинг окружающей среды и персонала в ходе изготовления РФЛП имеет важное значение для определения качества изготовленного РФЛП, независимо от происхождения исходного материала, используемого при изготовлении. Должны быть разработаны и утверждены требования к периодичности мониторинга. Отклонения от рекомендуемой периодичности должны основываться на результатах оценки рисков и сопровождаться соответствующим обоснованием.

Когда необходимо изготовить стерильный РФЛП, а завершающая стерилизующая фильтрация невозможна, все исходные материалы должны быть стерильными. Части технологического оборудования, которые вступают в непосредственный контакт с РФЛП в процессе изготовления, должны быть стерильными и одноразовыми или же могут использоваться повторно при условии проведения валидированной процедуры очистки и стерилизации.

***Химические предшественники***

Химические предшественники для РФЛП (ХП для РФЛП) – вещества синтетического или природного происхождения, которые после мечения радионуклидом представляют собой молекулы, которые самостоятельно или в результате последующих химических превращений, обеспечивают доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням.

Контроль качества ХП для РФЛП проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи на соответствующий ХП для РФЛП, либо, в случае её отсутствия, в соответствии с ОФС «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» и/или ОФС «Фармацевтические субстанции». Допускается объединение или комбинирование ХП для РФЛП с другими веществами в виде наборов для радиоактивного мечения и/или использование в качестве исходных материалов в кассетах или наборах для изготовления РФЛП.

***Получение (наработка) радионуклидов***

При получении (наработке) радионуклидов документируются следующие основные параметры: мишенный (стартовый) материал; ядерная реакция; конструктивные особенности мишенного устройства; техническое обслуживание мишенного устройства и транспортных коммуникаций; данные об облучении, такие как энергия и интенсивность пучка; типичные радинуклидные загрязнения для выбранного профиля реакции; процесс выделения/очистки радионуклида; оценивается эффективность получения радионуклидов с точки зрения качества и количества получаемых радионуклидов. Радионуклидные предшественники и молекулы-носители с радиоактивной меткой должны соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и фармакопейным статьям на РФЛП.

***Введение радиоактивной метки (радиоактивное мечение)***

Радиоактивное мечение представляет собой процесс включения радионуклида в молекулу-носитель. Радиоактивное мечение должно проходить в контролируемых условиях. Оцениваются и документируются параметры качества, безопасности и эффективности РФЛП, связанные с химическим и физическим составом набора, компонентами или исходными материалами. Тщательно исследуются показатели стабильности и риск микробной контаминации.

При разработке процесса учитываются источник и качество исходных материалов (например, наличие примесей металлов и др.), количественный и качественный состав (например, концентрация, pH, стерильность, осмолярность (если применимо), вязкость, растворимость, стабильность и др.) и рабочие условия (например, использование инертного газа, температура, давление и др.).

Особое внимание уделяется возможным побочным продуктам синтеза. Автоматизация и/или использование кассет могут применяться для повышения надёжности процессов синтеза, снижения риска микробной контаминации и повышения радиационной безопасности.

Каждый новый впервые вводимый в производственной аптеке процесс радиоактивного мечения проходит валидационные испытания с помощью соответствующих средств контроля во время изготовления и контроля качества готового РФЛП.

***РФЛП не требующие процесса выделения и очистки***

Данный процесс характеризуется, как правило, одностадийным смешением раствора радионуклида с веществами, содержащимися в наборе для изготовления РФЛП. Следует избегать открытых методов радиохимического синтеза из-за повышенного риска микробной контаминации. Оценка риска должна быть сосредоточена на химическом, радиохимическом и микробиологическом качестве всех исходных материалов, включая радионуклид. В случае многоступенчатого изготовления, также должны учитываться условия взаимодействия и реакционная способность различных исходных материалов и, в особенности, ёмкости (контейнера), в котором реализуется процесс изготовления.

***РФЛП требующие процесса выделения и очистки***

Данный процесс характеризуется однократным добавлением раствора радионуклида к смеси исходных материалов или многократным добавлением различных исходных материалов и последующим этапом очистки. Эффективная очистка действующего вещества РФЛП, полученного из реакционной смеси, необходима для обеспечения низкого уровня радионуклидных, химических и/или радиохимических примесей. Оценка риска (дополнительно к аспектам перечисленным в разделе «РФЛП не требующие процесса выделения и очистки») должна включать условия очистки, особенно эффективности выделения и влияния хроматографических сред на последующую микробиологическую чистоту РФЛП (в отношении содержания бактериальных эндотоксинов).

***Автоматизированные модули синтеза* *и/или дозирования***

При изготовлении РФЛП могут использоваться автоматизированные модули синтеза (АМС) – многофункциональное оборудование, объединяющее все или отдельные этапы процесса на единой технологической платформе, управляемой дистанционно в автоматизированном режиме, т.е. позволяющие выполнять все необходимые операции (радиоактивного мечения, очистки, приготовления готового состава, дозирования и/или стерилизации и т.д.) без или с минимальным участием человека. АМС обычно состоит из комбинации элементов для выполнения и управления процессом. Таких как источник питания, привод, насосы, нагреватели и датчики, которые используются в сочетании с взаимосвязанной системой контейнеров, реакторов, трубок, шприцев, твёрдофазных картриджей и/или систем препаративной жидкостной хроматографии. Один и тот же модуль может применяться для изготовления разных РФЛП.

В процессе синтеза АМС регулирует некоторые параметры процесса. Ёмкости для реактивов, транспортные линии и система очистки, используемые в АМС, могут быть одноразовыми или использоваться в нескольких производственных циклах. Ёмкости для реактивов и системы очистки (например, колонка системы препаративной жидкостной хроматографии) считаются частью АМС. Электронные компоненты АМС выбираются с расчётом работы в определённом уровне радиационного воздействия, соответствующим предполагаемым условиям работы.

При использовании АМС принимаются соответствующие меры для предотвращения перекрёстной контаминации.

Компоненты АМС, контактирующие с исходными материалами, растворителями и/или РФЛП, должны быть химически инертны. Особое внимание уделяется компонентам, которые могут разлагаться под воздействием радиации и которые вступают в контакт с исходными материалами, растворителями и/или РФЛП, поскольку со временем они могут выделять примеси.

АМС квалифицируется поставщиком и/или пользователем. После этой квалификации валидируется процесс синтеза или/и дозирования. Процесс синтеза на АМС обычно контролируется программным обеспечением и проходит валидацию. Квалифицированный персонал, управляющий АМС, должен иметь перечень (документацию по выполняемым процедурам изготовления) последовательных этапов процесса и историю внесённых в них изменений, иметь необходимую информацию о химических веществах и реакциях, протекающих в системе для оценки потенциальных отклонений, которые могут возникнуть при изготовлении РФЛП, а также должен быть достаточно проинформирован о возможных сбоях в работе системы.

Доступ к программному обеспечению должен быть контролируемым и любые изменения в нём также должны контролироваться и документироваться.

Вносимые вручную изменения или регулировка параметров (например, ручное управление клапанами) документируются и расследуются как отклонение от утверждённых норм, если они выходят за пределы валидированных диапазонов.

Версия программного обеспечения, используемого при синтезе, записывается как один из параметров серии.

Все материалы системы АМС, вступающие в контакт с реагентами или препаратом, должны демонстрировать достаточную стабильность при хранении и использовании. Совместимость материалов (например, пластиков) с химическим процессом оценивается и документируется.

АМС могут также контролировать получение и дозирование РФЛП, обычно с использованием устройств измерения объёма или веса и детекторов радиоактивности, чтобы измерять и дозировать правильное количество РФЛП. Для дозирования могут использоваться одноразовые системы трубок. Измерительная система должна быть откалибрована.

Для поддержания низкого содержания бактериальных эндотоксинов и достижения высокого гарантированного уровня стерильности РФЛП используемые материалы и реактивы должны иметь соответствующую низкую исходную бионагрузку.

В конце процесса синтеза необходимо удостовериться в пригодности производственного процесса и подтвердить качество изготовленного РФЛП при помощи соответствующих аналитических испытаний.

В случае низкого выхода реакции или неисправности АМС количество получаемого РФЛП может быть ниже, и/или могут появиться дополнительные примеси.

***Изготовление РФЛП в асептических условиях***

Изготовление РФЛП, не подлежащих стерилизации, проводится в асептических условиях, в соответствии с требованиями, установленными в действующих нормативно-правовых актах, утверждённых уполномоченными органами исполнительной власти Российской Федерации и регулирующими органами Евразийского экономического союза.

***Процедуры очистки***

Очистка определяет качество изготовленного РФЛП.

Необходима тщательная оценка эффективности процесса выделения/очистки с учётом конечной радиохимической, радионуклидной и химической чистоты.

Особое внимание уделяется остаточным растворителям (ОФС «Остаточные органические растворители»).

Все процедуры очистки должны быть валидированы. Существует риск микробной контаминации при использовании хроматографических сред, особенно в случае многоразовых колонок для жидкостной хроматографии. Оценка риска должна быть сосредоточена на процедурах очистки и условиях хранения хроматографических сред. Микробиологическая нагрузка и содержание бактериальных эндотоксинов должны поддерживаться на уровне ниже допустимых пределов, что позволяет проводить стерилизацию РФЛП для парентерального введения.

***Получение/выделение РФЛП***

После очистки действующее вещество (молекулу с радиоактивной меткой) доводят до РФЛП, пригодного для непосредственного введения пациенту, с помощью процессов растворения, разведения, диспергирования и др.), а также стадий дозирования и стерилизации (если необходимо).

В случае если в один и тот же период времени необходимо изготовить разные виды РФЛП из наборов, во избежание перекрёстной контаминации используют отдельные упаковки (флаконы) с разбавителем. Большинство РФЛП предназначены для парентерального введения, их параметры качества должны соответствовать ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

***Дозирование***

Дозирование – это процесс отбора аликвоты раствора действующего вещества РФЛП для получения РФЛП подлежащего отпуску перед медицинским применением. Чтобы максимально снизить бионагрузку, компоненты, используемые в процессе дозирования, должны быть стерильными. Если стерильные компоненты недоступны, то они стерилизуются в соответствии с валидированным процессом. Если компоненты используются повторно, должна применяться валидированная процедура очистки, гарантирующая отсутствие перекрёстной контаминации.

***Стерилизация***

Изготовленные РФЛП для парентерального введения должны быть стерильными, стабильными, выдерживать испытание на бактериальные эндотоксины или пирогенность (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»). Процессы изготовления РФЛП, не подлежащих стерилизации, должны проходить в асептических условиях.

Запрещается изготавливать инъекционные растворы РФЛП при отсутствии данных о совместимости входящих в него химических соединений, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методов контроля качества, установленных фармакопейными статьями, общими фармакопейными статьями, либо в случае их отсутствия – документами в области контроля качества.

В большинстве случаев возможно проведение только стерилизующей фильтрации, а иногда стерилизация невозможна. Эти процедуры изготовления следует проводить в асептических условиях.

На регулярной основе должен проводиться мониторинг критических зон и окружающей среды на наличие взвешенных частиц и микробной контаминации.

Для РФЛП, наполняемых в асептических условиях, должен осуществляться контроль целостности мембранных фильтров, с учётом необходимости обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

Процедура проверки целостности фильтра, например, путём определения точки пузырька, должна быть валидирована для каждого типа препарата.

Изготавливаемые РФЛП, содержащие радионуклид с периодом полураспада менее 10 мин, освобождаются от проверки целостности фильтра перед отпуском препарата.

Если введение препарата пациенту осуществляется непосредственно через оборудование, используемый фильтр должен быть пригоден для непосредственного введения препарата пациенту. Совместимость мембраны и корпуса фильтра с раствором препарата проверяется экспериментально с использованием спецификаций поставщика.

**Контроль качества**

Используемое аналитическое оборудование должно пройти квалификацию, а методики валидацию. Валидация, и/или верификация должны быть задокументированы и утверждены.

По возможности контроль качества должен проводиться сотрудником, назначенным ответственным за отпуск изготовленного РФЛП, отвечающим требованиям, предусмотренным действующим законодательством и не являющимся изготовителем РФЛП.

Каждый РФЛП изготовленный по требованию медицинской организации должен проверяться и соответствовать показателям качества, указанным в фармакопейных статьях, общих фармакопейных статьях, либо в случае их отсутствия – документов в области контроля качества.

Для каждого испытания или параметра указывается, необходимо ли получить результат до отпуска готового РФЛП.

Если испытание проводится после отпуска изготовленного РФЛП, это должно быть обосновано, включая установление максимального периода задержки перед проведением испытаний.

**Упаковка**

Упаковка изготовленных РФЛП осуществляется в зависимости от лекарственной формы и способа применения лекарственного препарата.

Материал первичной упаковки должен быть совместим с изготовленным РФЛП (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).

**Маркировка**

Если РФЛП изготавливается и используется в одном и том же месте, маркировка первичной упаковки должна содержать идентифицирующую информацию и обеспечивать прослеживаемость. Она также должна соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Отпуск**

Решение об отпуске изготовленного РФЛП зависит от соответствия результатов испытаний установленным показателям качества и данным процесса изготовления.

Из-за короткого срока годности изготовленного РФЛП не все параметры качества могут быть известны на момент отпуска.

Допускается отпуск изготовленных РФЛП до завершения полного цикла испытаний контроля качества. В этом случае должен быть чётко и подробно определён порядок отпуска, включая ответственность сотрудников аптечной организации и непрерывную оценку эффективности изготовленного РФЛП.

Перечень испытаний, которые необходимо провести перед отпуском изготовленного РФЛП, устанавливается в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

Отпуск изготовленного РФЛП осуществляется в соответствии с письменной процедурой, в которой указываются все необходимые данные об изготовлении, контроле качества, оценка отклонений и т.д. Такая процедура должна основываться на оценке рисков. Ретроспективная оценка результатов испытаний допустима в тех случаях, когда их технически невозможно получить до введения изготовленного РФЛП пациенту, и должна основываться на оценке рисков.

Окончательная оценка и отпуск изготовленных РФЛП ответственным лицом подтверждаются в письменной форме в журнале (утверждённой внутренней документации).

В должностных инструкциях должны описываться действия ответственного лица в случае получения неудовлетворительных результатов испытаний после отпуска изготовленного РФЛП (отзыв или предоставление информации пользователям препарата – в зависимости от времени обнаружения).

**Хранение**

Изготовленные РФЛП должны храниться в закрытой зоне, предназначенной для данных целей, с установлением ограничений и порядка доступа сотрудников производственной аптеки. В данной закрытой зоне должны быть обеспечены условия хранения с учётом специфических свойств изготовленного РФЛП и необходимости сохранения его качества, предусмотренные требованиями соответствующих фармакопейных статей и общих фармакопейных статей.

**Архивные образцы**

Архивные образцы хранятся (если применимо) в течение 1 месяца с момента завершения всех испытаний или 3 месяцев после истечения срока годности изготовленного РФЛП, в зависимости от того, какой период дольше.

В случае дозирования в одну упаковку (флакон) архивные образцы могут быть недоступны, в этом случае вопрос тщательно рассматривается при любой оценке риска.

Там, где это технически возможно, такой же подход применяется к химическим предшественникам и исходным материалам.