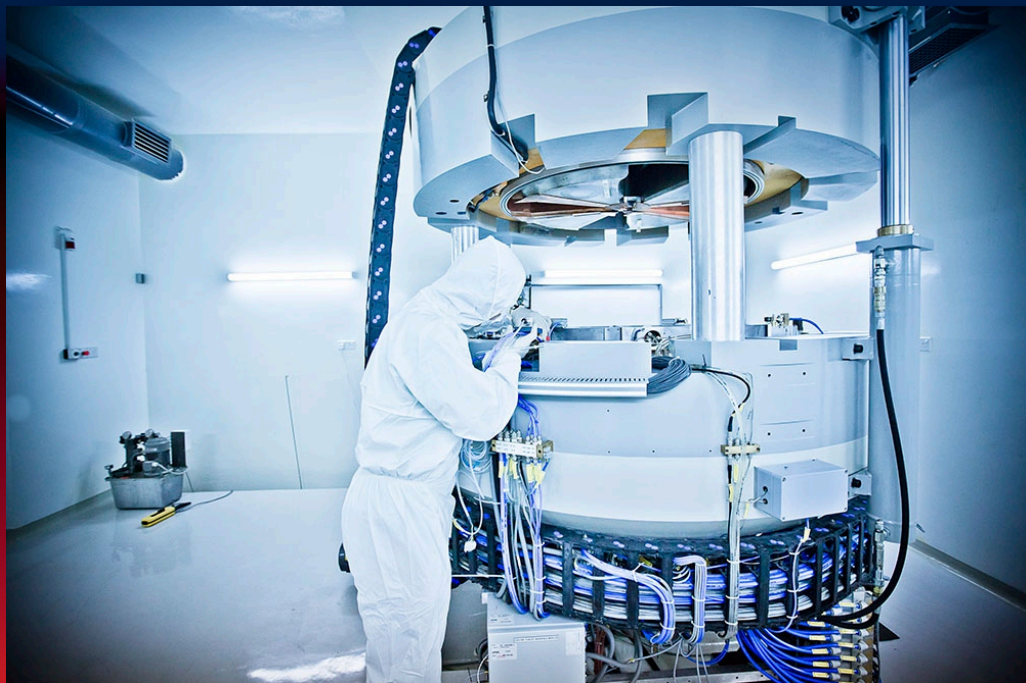


**И. Н. БАЖУКОВА
С. И. БАЖУКОВ
А. А. БАРАНОВА**

ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Учебное пособие



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

И. Н. Бажукова, С. И. Бажуков, А. А. Баранова

ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Учебное пособие

Рекомендовано методическим советом
Уральского федерального университета
для студентов вуза, обучающихся по направлениям подготовки
12.04.04 — Биотехнические системы и технологии,
14.04.02 — Ядерная физика и технологии

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2022

УДК 615.849(075.8)

ББК 53.6я73

Б16

Рецензенты:

Е. В. Вербицкий, д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН;

Д. Л. Бенцион, канд. мед. наук, руководитель радиотерапевтической службы ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Научный редактор — проф., д-р техн. наук *Е. И. Денисов*

На обложке использовано изображение с сайта <https://pharmprom.ru/wp-content/uploads/IBAFORLLN-13.jpg>

Бажукова, Ирина Николаевна.

Б16 Технологии ядерной медицины : учеб. пособие / И. Н. Бажукова, С. И. Бажуков, А. А. Баранова ; М-во науки и высш. обр. РФ. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2022. — 104 с.

ISBN 978-5-7996-3426-1

Учебное пособие содержит описание основ радиофармацевтики и механизмов биораспределения радиофармацевтических препаратов, технологий получения медицинских радионуклидов и радиофармацевтических препаратов.

В пособии рассматриваются устройства и характеристики гамма-камер, ОФЭКТ-и ПЭТ-сканеров, а также особенности получения медицинских изображений.

Издание предназначено студентам, обучающимся по направлениям 12.04.04 — Биотехнические системы и технологии, 14.04.02 — Ядерная физика и технологии.

Библиогр.: 15 назв. Рис. 47. Табл. 3.

УДК 615.849(075.8)

ББК 53.6я73

Учебное издание

Бажукова Ирина Николаевна, **Бажуков** Сергей Иванович,
Баранова Анна Александровна

ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Редактор О. В. Климова

Верстка Е. В. Ровнушкиной

Подписано в печать 24.12.2021. Формат 70×100 1/16. Бумага офсетная.
Цифровая печать. Усл. печ. л. 8,4. Уч.-изд. л. 5,0. Тираж 30 экз. Заказ 3.

Издательство Уральского университета

Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ

620049, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 5

Тел.: 8 (343) 375-48-25, 375-46-85, 374-19-41, e-mail: rio@urfu.ru

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ

620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4

Тел.: 8 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13, факс: 8 (343) 358-93-06

<http://print.urfu.ru>

ISBN 978-5-7996-3426-1

© Уральский федеральный университет, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1. Ядерная медицина: основные понятия и классификация.....	6
1.1. Классификация радионуклидов медицинского назначения.....	7
1.2. Классификация радиофармацевтических препаратов	10
Вопросы для самоконтроля к главе 1	11
Типовые тесты для самоконтроля к главе 1	12
2. Клинические основы применения радиофармацевтических препаратов.....	13
2.1. Механизмы биораспределения радиофармацевтических препаратов.....	13
2.2. Кинетика биораспределения радиофармацевтических препаратов.....	19
Вопросы для самоконтроля к главе 2	26
Типовые тесты для самоконтроля к главе 2	26
3. Производство радионуклидов медицинского назначения	27
3.1. Физические основы получения радионуклидов	27
3.2. Получение радионуклидов в ядерном реакторе.....	30
3.3. Получение радионуклидов на ускорителях заряженных частиц	36
3.4. Генераторы радионуклидов	43
Вопросы для самоконтроля к главе 3	49
Типовые тесты для самоконтроля к главе 3	49
4. Синтез и контроль качества радиофармацевтических препаратов.....	51
4.1. Синтез радиофармацевтических препаратов	51

4.2. Контроль качества радиофармацевтических препаратов.....	59
4.3. Требования надлежащей производственной практики при производстве радиофармацевтических препаратов	69
Вопросы для самоконтроля к главе 4	74
Типовые тесты для самоконтроля к главе 4.....	75
5. Инструментальные средства ядерной медицины	77
5.1. Устройство и принцип работы гамма-камеры и ОФЭКТ-сканера	77
5.2. Устройство и принцип работы ПЭТ-сканера	86
5.3. Радионуклидная терапия	91
Вопросы для самоконтроля к главе 5	97
Типовые тесты для самоконтроля к главе 5	98
Заключение	100
Приложения. Справочные сведения	101
1. Радионуклиды диагностического назначения	101
2. Радионуклиды терапевтического назначения	102
Библиографический список.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Современное здравоохранение активно использует высокотехнологичные методы и инструментальные средства ядерной медицины для оказания медицинских услуг населению, а также для научного поиска новых, более качественных методов диагностики и лечения различных заболеваний человека. *Ядерная медицина (ЯМ)* — это направление, связанное с применением радиоактивных источников для диагностических и терапевтических целей. Эта сфера деятельности является относительно молодым мультидисциплинарным направлением современной науки, ее развитие происходит совместными усилиями физиков, химиков, математиков, специалистов по информационным технологиям и, конечно, медиков.

К настоящему времени наша страна располагает широким перечнем радиофармацевтических препаратов (радиофармпрепараты, РФП), используемых в повседневной медицинской практике. Для развития этого направления в последние годы создавались новые крупные высокотехнологичные центры, проводились реконструкция и переоснащение действующих производств, открывались новые клинические отделения ядерной медицины. Все это выдвигает новые требования к подготовке высококвалифицированных специалистов ядерной медицины.

Учебное пособие предназначено для студентов магистратуры и аспирантов Физико-технологического института УрФУ (направления «Биотехнические системы и технологии», «Ядерная физика и технологии»). Оно направлено на формирование одной из ключевых профессиональных компетенций, связанной с изучением и освоением накопленного опыта использования радиофармпрепаратов, анализом современного состояния проблем в области ядерной медицины и поиском их решений. Представленный в пособии материал поможет выпускникам оценить современный уровень развития ядерной медицины, а также прояснить суть стоящих перед ней задач.

1. ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Принципиальная особенность ядерной медицины заключается в использовании радиоактивных материалов в виде радиофармацевтических препаратов для диагностики и лечения различных заболеваний. *Радиофармацевтические препараты* — это лекарственные средства, которые в готовой для использования форме содержат один или несколько радионуклидов (РН). РФП являются основным инструментом ядерной медицины. Использование ионизирующего излучения распада короткоживущих изотопов (радионуклидов) для диагностики и лечения заболеваний человека отличает ядерную медицину от таких разделов медицинской радиологии, как лучевая терапия и рентгенологические методы исследования.

Органические и неорганические молекулы, меченные радионуклидами, ведут себя в биологических организмах практически так же, как и соответствующие им нерадиоактивные вещества. Это дает возможность изучать поведение различных веществ в организме человека или животных с помощью радиоактивного изотопа. Радионуклид играет роль «маркера», или «метки», с помощью которого можно отследить поведение исследуемого вещества.

Отличительной чертой диагностических методов ядерной медицины является их функциональность. Распределение РФП в организме зависит от особенностей кровотока и метаболической активности органов и систем, поэтому методы ядерной медицины в большей степени направлены на исследования биохимических процессов. В этом заключается принципиальное отличие от морфологических методов исследования (рентгеновские и ультразвуковые исследования, ком-

пьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ)). Благодаря возможности количественно оценивать распределение радионуклидов в организме путем регистрации их γ -излучения внешним детектором можно неинвазивно получать информацию о характере исследуемого процесса.

Нарушения в работе органов и систем (т. е. функциональные изменения) намного опережают морфологические изменения и делают методы ядерной медицины уникальными при ранней диагностике заболеваний, что особенно важно для обнаружения опухолей и их метастазов, воспалительных процессов, повреждений миокарда, эпилепсии и многих других заболеваний. Своевременный диагноз позволяет начать раннее лечение, когда оно наиболее эффективно и вероятен благоприятный результат.

В РФП терапевтического назначения радионуклид является основным лечебным средством, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и обеспечить минимальное облучение здоровых клеток окружающих органов и тканей.

1.1. Классификация радионуклидов медицинского назначения

В первой половине XX века практическое использование радионуклидов в медицине было незначительным. В полной мере производство и практическое применение РН началось лишь после создания промышленных ядерных реакторов и ускорителей заряженных частиц. С тех пор регулярное получение необходимых количеств короткоживущих изотопов превратилось в самостоятельную отрасль производства.

В настоящее время основными источниками наработки РН являются промышленные и исследовательские ядерные реакторы, а также ускорители заряженных частиц (в первую очередь, циклотроны). Отдельную группу составляют генераторные РН, которые образуются в результате распада материнского изотопа с последующим образованием и накоплением в генетически связанной системе более короткоживущего дочернего РН.

Ядерно-физические характеристики РН определяют его место и роль в ядерной медицине (прил. 1, 2, 3). β - и α -излучатели исполь-

зуются в радиотерапии, γ -излучатели с высокой проникающей способностью излучения используют для диагностики с помощью гамма-камер и сканеров для однофотонной эмиссионной и позитронной эмиссионной томографии.

В таблице 1.1 приведена общая классификация радионуклидов для ядерной медицины по разным признакам.

Таблица 1.1

Классификация радионуклидов для ядерной медицины (пример)

Назначение	Ядерно-физические свойства	Способ получения
диагностические: ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$	α -излучатели: ^{211}At , ^{225}Ac	реакторные: ^{131}I , ^{32}P
	β^- -излучатели: ^{32}P , ^{89}Sr	циклотронные: ^{18}F , ^{15}O
терапевтические: ^{177}Lu , ^{125}I	β^+ -излучатели: ^{18}F , ^{82}Rb	генераторные: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga
	γ -излучатели: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I	

При выборе РН для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) принимают во внимание *тип распада, энергию и выход γ -квантов, период полураспада изотопа*, а также возможности и условия его получения. Оптимальный интервал энергий γ -излучения (E_γ) составляет 100–200 кэВ. При меньших значениях E_γ увеличивается поглощение излучения в тканях вплоть до полной невозможности его наружной регистрации. С увеличением E_γ усложняется процедура регистрации излучения внешними детекторами.

Предпочтительными видами распада для оптимального радионуклида в методе ОФЭКТ являются изомерный переход ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) или электронный захват (^{123}I , ^{201}Tl). Радионуклид ^{201}Tl используется для получения изображений сердца; изотопы ^{123}I , ^{131}I — при диагностике и терапии заболеваний щитовидной железы, радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в составе разнообразных радиофармацевтических препаратов практически универсален в диагностике.

Для метода позитронной эмиссионной томографии используются β^+ -излучающие радионуклиды. Период полураспада этих изотопов, как правило, ограничен часами или минутами, что очень удобно для проведения диагностических процедур. Применение ультракороткоживущих РН позволяет уменьшить время исследования и радиационную нагрузку на больного, так как большая часть препарата распа-

дается уже во время исследования. Среди ультракороткоживущих РН необходимо выделить четыре изотопа: ^{18}F ($T_{1/2} = 109,8$ мин), ^{15}O ($T_{1/2} = 122,2$ с), ^{13}N ($T_{1/2} = 9,96$ мин), ^{11}C ($T_{1/2} = 20,4$ мин), которые широко применяются в ядерной медицине. Преимуществом этих изотопов является их органогенность, что позволяет метить ими любые биологические молекулы, содержащиеся в нормально функционирующем организме (аминокислоты, жирные кислоты, углеводы). Кроме того, в практике ядерной медицины используются генераторные РН с короткими периодами полураспада: ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,6$ мин), ^{82}Rb ($T_{1/2} = 1,3$ мин).

Для изучения более медленных процессов в организме (например, иммунных реакций) можно использовать относительно долгоживущие β^+ -излучатели: ^{124}I ($T_{1/2} = 4,18$ сут), ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78,4$ ч), ^{76}Br ($T_{1/2} = 16,2$ ч). Например, известно, что максимальное накопление моноклональных антител в клетках-мишенях достигается через несколько десятков часов после их введения. Применение моноклональных антител, меченных ^{89}Zr или ^{124}I , дает возможность изучать кинетику их накопления.

Для радионуклидной терапии используются изотопы с корпускулярным излучением распада. Для этих целей выбирают β^- - и α -излучатели, а также радионуклиды, распад которых сопровождается внутренней конверсией и испусканием Оже-электронов. Наличие в спектре терапевтического РН γ -линии дополнительно позволяет *контролировать* распределение РФП в организме пациента, а также рассчитывать дозу облучения.

Излучение терапевтических радионуклидов должно обеспечить летальную дозу раковым клеткам, не нанося повреждений окружающим здоровым тканям. В силу этого одним из определяющих условий эффективности радиотерапии является выбор энергии излучения изотопа. Все РН терапевтического назначения можно разделить на три группы:

- β^- -излучатели с энергиями β^- -частиц 200—2000 кэВ (пробег электронов в ткани составляет несколько мм);
- α -излучатели с высокой линейной передачей энергии ~ 100 кэВ/мкм (пробег альфа-частиц составляет до 100 мкм);
- РН, распад которых сопровождается внутренней электронной конверсией и испусканием Оже-электронов (пробег Оже-электронов составляет около 1 мкм).

Необходимо отметить, что для терапии сравнительно крупных очагов поражения целесообразно использовать β^- -излучатели, так как

пробег β^- -частиц в ткани составляет несколько миллиметров. В середине прошлого века для радиотерапии широко применялись в основном β^- -излучающие РН (^{32}P , ^{131}I , ^{90}Y). В настоящее время к ним присоединились другие радиоизотопы: ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{188}Re , ^{103}Pd , ^{177}Lu . Для терапии на клеточном уровне рекомендуется использовать Оже-электроны с низкой энергией и пробегом в ткани менее 1 мкм (^{125}I , ^{165}Er , ^{103}Pd). В качестве наиболее перспективных изотопов для адресной терапии рассматриваются α -излучатели (^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At). Пробег α -частиц измеряется десятками микрометров (т. е. равен нескольким диаметрам клетки), что позволяет более адресно проводить лечение, не нанося вреда окружающим здоровым тканям. Общим недостатком этих РН (^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At) является относительно короткий период полураспада, что ограничивает время получения и использования соответствующего РФП. Дополнительно стоит отметить высокую степень химической токсичности тяжелых элементов, что вносит определенные ограничения на их применения *in vivo*.

1.2. Классификация радиофармацевтических препаратов

Для диагностики и терапии используются радиофармацевтические препараты, обладающие необходимыми биохимическими и ядерно-физическими свойствами. Диагностические препараты должны адекватно отражать процессы, происходящие в организме, а терапевтические — оказывать целенаправленное лечебное воздействие на очаг заболевания.

В диагностических процедурах радионуклид (РН) является информационным носителем («меткой»), излучение которого регистрируется внешними детекторами. Для терапии необходимы РН с корпускулярным излучением и высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ). Для диагностики, в основном, используются γ -излучатели с энергией γ -квантов 80–300 кэВ или β^+ -излучатели, распад которых сопровождается испусканием аннигиляционных γ -квантов с энергией 511 кэВ.

Диагностические и терапевтические РФП отличаются отсутствием фармакодинамического воздействия на организм человека, что обусловлено введением малых количеств меченого химического соеди-

нения. Получение диагностической информации и терапевтическое действие РФП достигаются посредством излучения радионуклидов, входящих в состав препарата.

Радиофармацевтические препараты можно разделить на три группы в соответствии с химическим строением и биохимическим поведением:

- 1) «истинно» меченые соединения, полностью идентичные природным, присутствующим в организме человека (препараты, меченные радионуклидами ^{15}O , ^{11}C , гормоны щитовидной железы, меченные ^{123}I и др.);
- 2) вещества-аналоги, которые похожи по химическому строению и биохимическому поведению на вещества-прототипы, но радиоактивная метка в которых является атомом постороннего элемента (^{123}I -йодгиппуровая кислота, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза);
- 3) ксенобиотики, строение которых отлично от строения природных веществ, но биохимическое поведение до некоторой степени похоже (например, хлорид таллия $^{201}\text{TlCl}$, пертехнетат натрия $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ и т. д.).

По своим функциональным свойствам РФП могут быть разделены на физиологически тропные и инертные. Первые позволяют наблюдать динамику их распределения в организме и проводить морфологические исследования. Инертные РФП в основном используются для исследования перфузии.

Основные диагностические свойства РФП определяются, с одной стороны, РН, а с другой — химическим соединением и его поведением в организме человека. РН в составе РФП должен находиться в форме стабильного химического соединения. Период полураспада РН должен соответствовать продолжительности ядерно-медицинского исследования, однако величина его должна быть минимальной, чтобы уменьшить лучевую нагрузку.

РФП должен обладать высокой специфичностью к биохимическим процессам в исследуемом органе, чтобы окружающие органы и ткани не влияли на визуализацию зоны интереса и не подвергались неоправданному облучению. Препарат должен выводиться из организма за время, сопоставимое со временем диагностического исследования или лечения. Скорость выведения РФП характеризуется биологическим периодом полувыведения и, в конечном счете, влияет на лучевую нагрузку.

Вопросы для самоконтроля к главе 1

1. Дайте определение термину «радиофармацевтический препарат». В чем наиболее важные отличия РФП от обычных лекарственных средств?
2. По какому принципу производится выбор радионуклидов для проведения ядерно-медицинских исследований?
3. Какие требования предъявляются к радионуклидам диагностического назначения?
4. Проведите классификацию радионуклидов по способам получения.

Типовые тесты для самоконтроля к главе 1

1. Ядерную медицину отличает от медицинской радиологии использование ...
 - а) радиофармпрепаратов
 - б) источников рентгеновского излучения
 - в) источников ионизирующего излучения
 - г) ядерных сил
2. Радионуклидные методы диагностики являются уникальными при ранней диагностике заболеваний, потому что ...
 - а) используют источники ионизирующего излучения
 - б) направлены на функциональные исследования
 - в) направлены на исследование анатомо-морфологических особенностей
 - г) являются абсолютно безопасными
3. При проведении сцинтиграфических исследований оптимальной «меткой» (радионуклидом) радиофармпрепарата является ...
 - а) чистый β^- -излучатель
 - б) чистый α -излучатель
 - в) смешанный β^- - γ -источник
 - г) чистый γ -излучатель

2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

2.1. Механизмы биораспределения радиофармацевтических препаратов

Распределение радиофармацевтических препаратов в организме зависит от метаболической активности органов и систем, поэтому методы ядерной медицины в большей степени направлены на функциональные исследования биохимических процессов. Этим методы ядерной медицины принципиально отличаются от морфологических методов исследования. Благодаря возможности количественно оценивать распределение радионуклидов в организме по их γ -излучению можно неинвазивно получать информацию о характере исследуемого процесса.

Методы радионуклидной диагностики в общем можно разделить на статическую сцинтиграфию и динамические исследования. *Статическая сцинтиграфия* представляет собой функциональное исследование к определенному моменту времени, когда распределение РФП достигло достаточно устойчивого состояния. Статическая сцинтиграфия позволяет выявлять функционально активные и неактивные ткани. С помощью статической сцинтиграфии можно исследовать относительно «медленные» функциональные процессы. Выделяют сцинтиграфию холодного и горячего очагов. В первом случае используются РФП, которые хорошо накапливаются нормально функционирую-

щими тканями и почти не накапливаются больными тканями. Патологические пространственные процессы идентифицируются как дефекты накопления («холодные очаги»). Сцинтиграфия горячего очага основана на противоположном принципе. В этом случае используются РФП, которые интенсивно накапливаются в патологических зонах и почти не накапливаются в нормальных тканях.

Наряду со статической сцинтиграфией часто требуется исследовать кинетику РФП (накопление, удержание и выведение). Эти исследования возможны только с помощью получения последовательных планарных снимков. Такой способ визуализации называется *динамической сцинтиграфией*. Данный метод позволяет получать информацию о различных фазах исследуемого функционального процесса.

В таблице 2.1 приведены механизмы, лежащие в основе методов клинического применения РФП.

Таблица 2.1

**Механизмы биологического распределения
радиофармацевтических препаратов**

Механизм биораспределения	Примеры РФП	Клиническое применение
Метаболическая активность	^{18}F -фтордезоксиглюкоза	Накопление в клетках на начальной стадии метаболизма глюкозы
	Йодид натрия Na^{123}I , пертехнетат натрия $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$	Накопление в щитовидной железе
Фагоцитоз	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -нанокolloид	Захват коллоидных частиц фагоцитами
Капиллярная блокада	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -АЧС (альбумин человеческой сыворотки)	Временная блокада капилляров легких
Секвестрация клеток	^{51}Cr -эритроциты	Выведение поврежденных эритроцитов селезенкой
Пассивный транспорт (диффузия)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этиленцистеиндимер (ЭЦД)	Диффузия через гематоэнцефалический барьер
Локализация в объеме	^{133}Xe (газ)	Определение объема легких
Иммуноспецифичные реакции	Моноклональные антитела, меченные ^{123}I	Исследование иммунных процессов

Рассмотрим некоторые из этих механизмов более подробно.

В качестве примера метаболической активности можно привести поглощение радиоактивного йода в щитовидной железе и включение его в синтез йодсодержащих гормонов. Этот механизм используется не только в диагностических, но и в терапевтических целях. Радионуклид ^{99m}Tc в форме РФП пертехнетата натрия ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) также захватывается щитовидной железой, но не включается в синтез гормонов.

Другим примером метаболической активности РФП являются остеотропные препараты (^{99m}Tc -пирофосфат, хлорид стронция $^{85}\text{SrCl}_2$). Они связываются с незрелым коллагеном и встраиваются в структуру гидроксиапатита растущей костной ткани. При заболеваниях скелета, сопровождающихся остеобластическими изменениями костной ткани, происходит гиперфиксация остеотропного РФП. Изменение накопления остеотропных РФП отражает ранние стадии развития патологического процесса еще до появления морфологических признаков заболевания.

Радиофармацевтический препарат ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является аналогом глюкозы на первоначальных этапах ее метаболизма, но, в отличие от глюкозы, метаболизм ФДГ прекращается на этапе фосфорилирования (рис. 2.1).

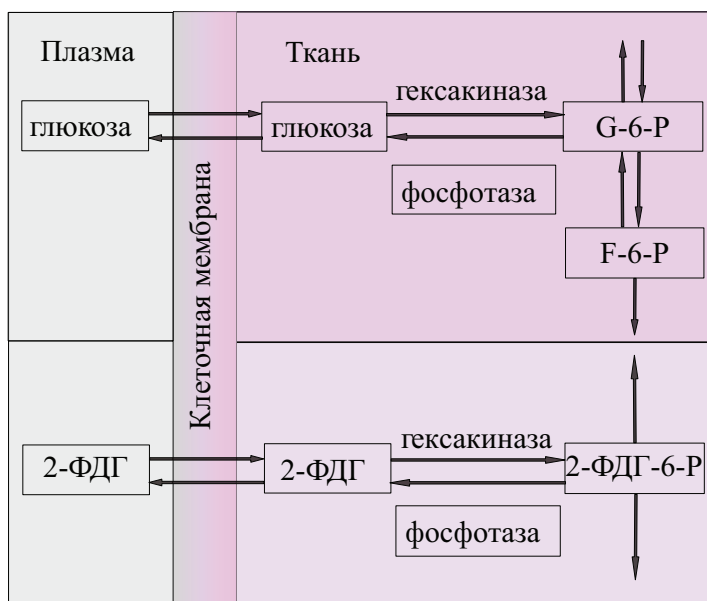


Рис. 2.1. Схема метаболизма глюкозы и радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

В результате образующийся продукт ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не способен к дальнейшим стадиям метаболизма и накапливается в клетках. Это служит мерой транспорта глюкозы и активности фермента гексакиназы. Области повышенной или пониженной концентрации ФДГ могут свидетельствовать о ненормальном функционировании органа.

Механизм фагоцитоза является основой визуализации органов и тканей пропорционально представительству в них системы моноядерных фагоцитов, обладающих способностью к поглощению коллоидных растворов (рис. 2.2). Например, меченые коллоидные препараты, содержащие твердые наночастицы, обычно накапливаются в лимфоузлах (при подкожном введении) или в печени (при внутривенном введении). Барьерная фиксирующая функция лимфатических узлов может быть использована для их визуализации.



Рис. 2.2. Иллюстрация механизма фагоцитоза

Механизм капиллярной блокады подразумевает, что частицы, имеющие размеры 20–100 мкм и содержащие РН, после внутривенной инъекции задерживаются в легочных капиллярах (рис. 2.3), что позволяет наблюдать состояние капиллярного кровотока. Для этой цели часто используют микросферы меченого альбумина человеческой сыворотки (АЧС). Блокада примерно 1 % капилляров не вызывает побочных реакций организма. При визуализации легкого можно судить о состоянии капиллярного кровотока, определить локализацию и объ-

ем функциональных нарушений легких, диагностировать тромбоэмболию легочной артерии и ее ветвей.

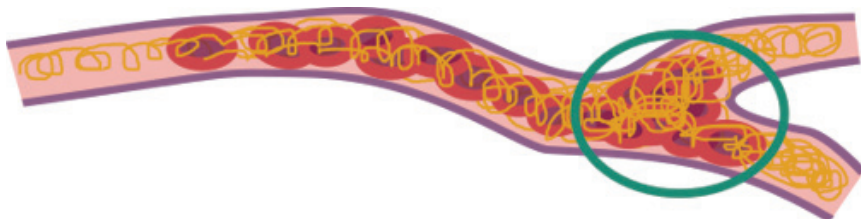


Рис. 2.3. Иллюстрация механизма капиллярной блокады

Метод секвестрации клеток основан на мечении эритроцитов с последующим их небольшим повреждением (тепловым или химическим), в результате чего они удаляются из сосудистого русла исключительно селезенкой. Эритроциты могут прочно связываться с радионуклидом ^{51}Cr . Метод позволяет определять размеры селезенки и ее положение, а также проводить функциональные исследования.

С помощью механизма диффузии возможно выявлять патологии головного мозга, связанные с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. В нормальной ткани головного мозга гематоэнцефалический барьер препятствует накоплению РФП. В то же время многие опухоли мозга имеют повышенное кровоснабжение, и истинные сосуды заменены кровяными пространствами, что облегчает проникновение РН в опухолевую ткань и позволяет регистрировать патологический очаг.

Механизм диффузии позволяет удерживаться первично липофильным РФП в клетках тканей головного мозга. Так, например, РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этиленцистеиндимер представляет собой липофильное соединение и способен пересекать гематоэнцефалический барьер и проникать в клетки, где происходит гидролиз связей молекулы. В результате РФП становится более полярным и теряет способность покидать пределы клетки.

Механизм локализации РФП в определенном пространстве организма заключается в следующем: физиологически инертный препарат распределяется в некотором объеме. Например, с помощью меченого АЧС можно определить объем циркулирующей плазмы крови. Метод определения общего объема пространств организма основан на принципе изотопного разбавления. При смешивании радиофармацевтиче-

ского препарата с некоторым количеством немеченого аналога объемная активность смеси уменьшается по сравнению с исходной. Измерив степень разбавления РФП, можно рассчитать количество нерадиоактивного вещества.

С помощью этого механизма биораспределения РФП также возможно исследовать вентиляционную функцию легких. Метод основан на временном оседании тонкодисперсных радиоактивных аэрозолей на поверхности бронхиального дерева после ингаляции. В результате можно получить информацию о распределении препарата по воздухоносным путям легких и определить локализацию, характер и распространенность вентиляционных нарушений. В качестве ингалируемых радиофармацевтических препаратов используют АЧС, меченный ^{99m}Tc , аэрозоль ^{99m}Tc - диэтилентриаминопентаацетат (ДТПА).

Повышение специфичности связывания меченых соединений с органом-мишенью является одной из основных задач радиофармацевтики. Одним из возможных путей решения этой задачи является использование молекул с высоким сродством к тем или иным клеточным фрагментам — моноклональным антителам (МКАТ), их фрагментам и аналогам. Антитела (или иммуноглобулины Ig) представляют собой относительно крупные белковые молекулы. Определенные участки молекулы открыты и доступны для взаимодействия с антигенами (рис. 2.4).

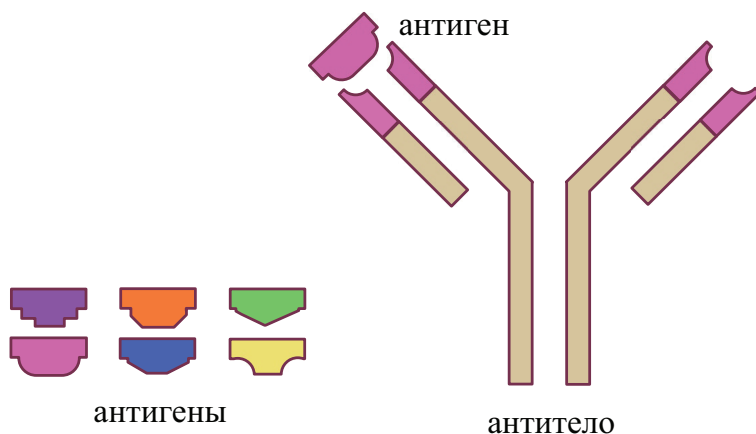


Рис. 2.4. Механизм связывания антитела и антигена

Антитела, выработанные к какому-нибудь антигену, являются специфичными для него. *Моноклональные антитела (МКАТ)* — это антите-

ла, вырабатываемые одним клоном клеток. *Клон* — совокупность клеток, происходящих из одной клетки, способной продуцировать данное антитело. МКАТ обладают молекулярной идентичностью и специфичностью, взаимодействуют только с одним антигеном.

Патологические процессы зачастую сопровождаются появлением антигенов с измененной аминокислотной последовательностью и отсутствующих в организме здорового человека. Такой антиген способен к связи только с антителом, имеющим соответствующий измененный участок. Современные биохимические технологии обеспечили возможность получения подобных антител, которые стали основой для адресной доставки лекарственных средств в патологический очаг. Использование РФП на основе меченых антител для диагностики называют иммуносцинтиграфией (*IS — immunoscintigraphy*), а для лечения — радиоиммунотерапией (*RIT — radioimmunotherapy*).

Главный недостаток меченых МКАТ — их долгое нахождение в крови и низкая скорость достижения клеток-мишеней, что значительно увеличивает дозовую нагрузку на организм пациента. Открытие в опухолевых клетках рецепторов, способных взаимодействовать с природными пептидами, а также развитие химии и технологии синтетических пептидов обусловили появление нового класса РФП — меченых пептидов. Меньшие по размеру в сравнении с антителами молекулы пептидов лишены недостатков, присущих антителам.

2.2. Кинетика биораспределения радиофармацевтических препаратов

Методы радионуклидной диагностики хорошо подходят для предоставления информации о том, как организм функционирует на физиологическом и биохимическом уровнях. Эти методы позволяют получать высококачественные трехмерные изображения регионального распределения РФП.

Дополнительное подключение методов моделирования кинетики препаратов и многокамерного анализа представляет потенциал для существенного улучшения количественной и качественной информации, которую можно извлечь из этих биологических данных. Целью математического моделирования в этом случае является определение

соотношения между измеренными значениями концентрации РФП и физиологическими параметрами, влияющими на метаболизм РФП.

Накопление и концентрация РФП в определенной области ткани в конкретное время после инъекции зависят от двух факторов: первый фактор связан с локальной физиологией ткани, например со скоростью кровотока или метаболизмом исследуемого органа или системы. Вторым фактором является время нахождения РФП в крови. Модель представляет собой математическое описание соотношения между концентрацией РФП в ткани и этими факторами.

На рисунке 2.5 показан пример биологического распределения РФП после внутривенной инъекции в организм. Артериальный кровоток доставляет препарат X в зону интереса, а венозный кровоток выводит его из зоны интереса. РФП может войти через капиллярную мембрану в ткань, где он обратимо или необратимо проникнет во внутриклеточное или внеклеточное пространство или включится в процессы обмена (XP). Из данного пространства РФП в первоначальной или метаболитизированной форме может выйти из ткани обратно в кровь.

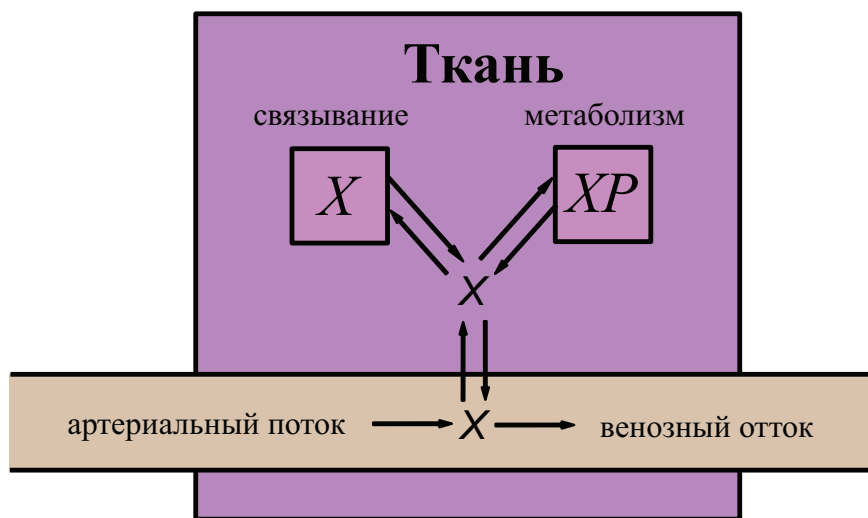


Рис. 2.5. Пример биораспределения РФП после внутривенной инъекции

Радиофармацевтические препараты позволяют исследовать динамику физиологических и биохимических процессов без изменения нормальных функций биологической системы. При моделировании биологическая система представляется как комбинация камер (или депо),

связанных кинетическими процессами обмена вещества между камерами. Камерная модель состоит из конечного числа камер, каждая из которых ведет себя как отдельный гомогенный компонент целой биологической системы. Камера может представляться либо отдельным физическим пространством (плазма крови или ткань мозга), либо разными химическими формами (ФДГ или ФДГ-6-фосфат), либо различными фармакологическими состояниями РФП (связанное или несвязанное), находящимися в одном и том же физическом пространстве.

Концентрация и накопление РФП в разных камерах могут быть описаны с помощью системы дифференциальных уравнений первого порядка относительно параметров модели, называемых константами скорости. Численные значения этих параметров определяются скоростью обмена вещества между камерами.

Дифференциальные уравнения первого порядка, описывающие обмен веществ между камерами, основаны на законе сохранения массы вещества (рис. 2.6). Баланс массы вещества означает, что количество вещества, которое входит в камеру за единицу времени минус количество вещества, которое покидает камеру за единицу времени, равно количеству вещества, накапливающемуся в камере за единицу времени (скорость накопления).

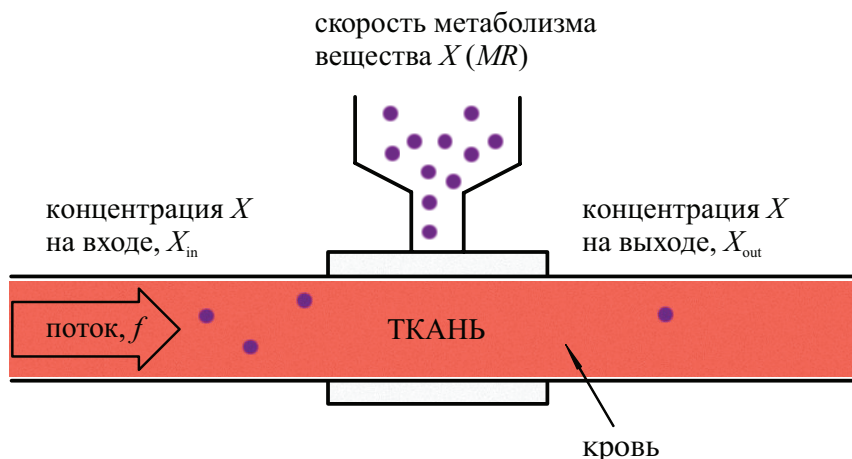


Рис. 2.6. Иллюстрация закона сохранения массы вещества

На рисунке 2.7 показан пример камерной модели, состоящей из трех камер C_1 , C_2 и C_3 и шести параметров скорости $k_1 — k_6$.

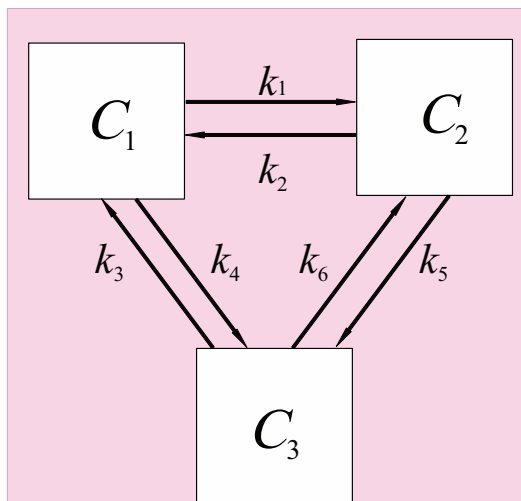


Рис. 2.7. Пример камерной модели

Дифференциальные уравнения, описывающие скорость накопления препарата в камере, можно записать в терминах концентраций:

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = [k_2C_2(t) + k_3C_3(t)] - [k_1C_1(t) + k_4C_1(t)]; \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = [k_1C_1(t) + k_6C_3(t)] - [k_2C_2(t) + k_5C_2(t)]; \\ \frac{dC_3(t)}{dt} = [k_4C_1(t) + k_5C_2(t)] - [k_3C_3(t) + k_6C_3(t)]. \end{cases} \quad (2.1)$$

Параметры скорости имеют размерность обратного времени и указывают, какая доля вещества выходит из камеры в данный момент за единицу времени.

Применение простых камерных моделей к сложным биологическим системам требует выполнения ряда допущений. Эти предположения в основном относятся к самой биологической системе и радиофармацевтическим препаратам, применяемым для исследований. Во-первых, камерное моделирование предполагает, что каждая камера является «гомогенной», т. е. внутри камеры отсутствует градиент концентрации РФП. Поэтому все молекулы РФП имеют равную вероятность обмена с другими камерами. Допущение гомогенности позволяет упростить математическое описание, однако ограничивает возможность корректного описания некоторых биологических структур. Второе допущение в камерном моделировании состоит в том, что все

процессы, которые влияют на кинетическое поведение РФП, должны в течение эксперимента находиться в стационарном состоянии. Требование стационарного состояния предъявляется только к системному (немеченому) веществу, но не к РФП.

Рассмотрим в качестве примера камерного моделирования исследование метаболизма глюкозы с помощью РФП ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (рис. 2.8). Концентрация системной глюкозы в церебральных капиллярах и тканях мозга и концентрация глюкозы-6-фосфата в тканях мозга должна быть постоянной во время исследования. Однако концентрация РФП (^{18}F -фтордезоксиглюкоза) в камерах может изменяться свободно в зависимости от времени. Несмотря на то, что для системной субстанции глюкозы требуется стационарное состояние, концентрация глюкозы не находится в равновесии между камерами, потому что всегда имеет место суммарный поток глюкозы из крови в ткань.

Концентрация РФП, вводимого в систему, предполагается достаточно малой, чтобы не оказывать влияния на физиологические процессы. Соблюдение этого условия гарантирует, что процессы, влияющие на кинетику РФП, остаются процессами первого порядка и что закон сохранения массы вещества выполняется.

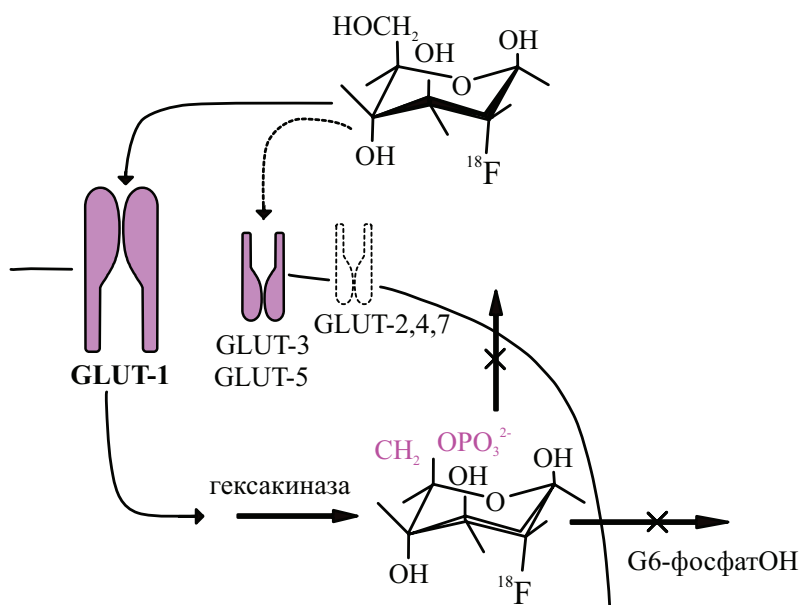


Рис. 2.8. Метаболизм радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

Рассмотрим модель кинетики радиофармпрепарата ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозы (ФДГ), рис. 2.9. Модель состоит из трех камер: камеры, представляющей собой артериальную плазму, и двух тканевых камер, представляющих неметаболизированную ФДГ и ФДГ-6-фосфат (химическая форма ФДГ после первого этапа метаболизма) в мозге. C_{ap} обозначает концентрацию РФП в артериальной плазме, C_f и C_m — концентрации неметаболизированного и метаболизированного РФП в клетках мозга. K_1 и k_2 — константы скорости, описывающие транспорт РФП через барьер кровь — мозг (БКМ), k_3 и k_4 — константы скорости, описывающие процессы фосфорилирования и дефосфорилирования РФП ФДГ.

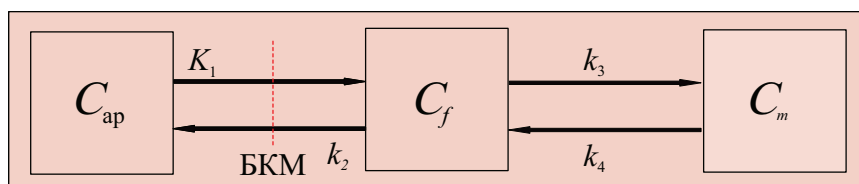


Рис. 2.9. Модель биораспределения радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

В общем случае временные зависимости концентрации радиофармпрепарата ФДГ в плазме крови и ткани представлены на рис. 2.10.

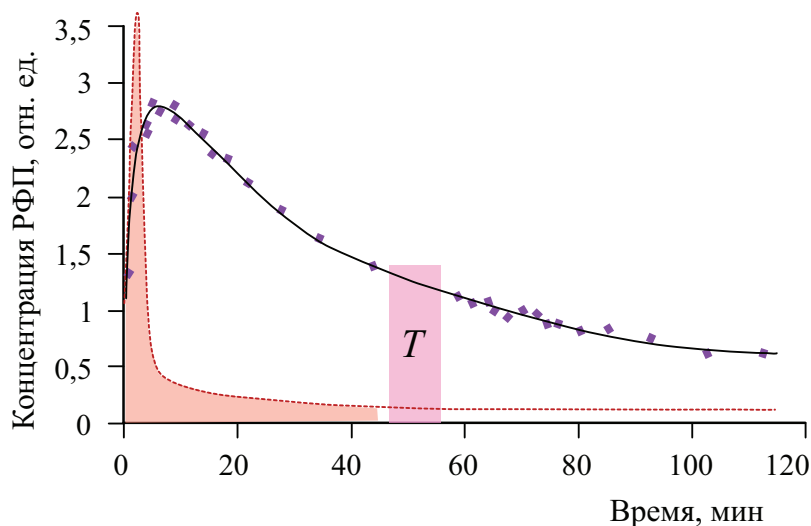


Рис. 2.10. Кинетики накопления радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в плазме крови (красная кривая) и ткани (синяя кривая), T — время исследования

Дифференциальные уравнения для трехкамерной тканевой модели, изображенной на рис. 2.9, можно записать следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_{ap}(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t); \\ \frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t). \end{cases} \quad (2.2)$$

Рассмотрим физиологический процесс, в котором происходит необратимый транспорт РФП ^{18}F -фтордезоксиглюкозы из первой камеры во вторую. Поскольку скорость дефосфорилирования ФДГ является незначительной во время измерения ($k_4 = 0$), то соответствующие дифференциальные уравнения будут иметь следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_{ap}(t) - (k_2 + k_3) C_f(t); \\ \frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_f(t). \end{cases} \quad (2.3)$$

Скорость, с которой ФДГ переходит из первой тканевой камеры во вторую (из состояния ФДГ в состояние ФДГ-6-фосфат), равна скорости фосфорилирования глюкозы и соответствует выражению $k_3 C_f$. Для определения скорости метаболизма (или фосфорилирования) глюкозы необходимо оценить не только константу скорости фосфорилирования глюкозы k_3 , но также концентрацию ФДГ в первой тканевой камере (C_f). Однако величина C_f является неизвестной и трудно измеряемой величиной. Так как предполагается, что во время исследования глюкоза находится в стационарном состоянии, то содержание глюкозы в свободной тканевой камере пропорционально выражению:

$$\frac{K_1}{k_2 + k_3}. \quad (2.4)$$

Для того чтобы оценить значение концентрации глюкозы в свободной тканевой камере, необходимо умножить выражение (2.4) на значение концентрации глюкозы в артериальной плазме (C_{ap}). Скорость фосфорилирования глюкозы будет определяться следующим выражением:

$$k_3 \cdot C_{ap} \cdot \frac{K_1}{k_2 + k_3}. \quad (2.5)$$

Для оценки констант скоростей K_1^* , k_2^* , k_3^* может быть применен камерный анализ кинетики ФДГ, где знак «*» означает, что констан-

ты относятся не к системной субстанции (глюкозе), а к радиофармацевтическому препарату ^{18}F -фтордезоксиглюкозе.

Итоговое значение скорости метаболизма глюкозы может быть записано с использованием сосредоточенной константы LC , которая связывает значения констант скорости для ФДГ со значениями констант для глюкозы:

$$\frac{C_{\text{ар}}}{LC} \cdot \frac{K_1^*}{(k_2^* + k_3^*)}. \quad (2.6)$$

Вопросы для самоконтроля к главе 2

1. Какой механизм лежит в основе клинического применения радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы?
2. Объясните, как с помощью методов ядерной медицины определить объем циркулирующей в организме крови.
3. Перечислите основные допущения камерного моделирования.

Типовые тесты для самоконтроля к главе 2

1. Механизмом накопления меченых коллоидов печенью является ...
 - а) капиллярная блокада
 - б) клеточная секвестрация
 - в) фагоцитоз
 - г) активный транспорт
2. Основным механизмом накопления радиофармпрепаратов селезенкой является...
 - а) фагоцитоз
 - б) клеточная секвестрация
 - в) активный транспорт
 - г) микроэмболизация
3. Распределение радиофармпрепаратов в организме может быть описано системой дифференциальных уравнений... порядка.
 - а) нулевого
 - б) первого
 - в) второго
 - г) сложного

3. ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

3.1. Физические основы получения радионуклидов

Основными источниками получения медицинских радионуклидов являются ядерные реакторы, ускорители заряженных частиц и радионуклидные генераторы.

Радионуклиды, которые находят применение в диагностике и терапии, образуются в результате ядерных реакций. Ядерные реакции осуществляют под действием бомбардирующих частиц (нейтронов n , протонов p , дейтронов d , ядер атомов различных элементов) или γ -квантов. Часто ядерные реакции называют по характеру налетающей и вылетающей частиц (например (p, n) ; (n, γ) ; (p, α) ; (d, α) и т. п.)

Для осуществления ядерной реакции необходимо сближение частицы и ядра мишени до расстояния $\sim 10^{-15}$ м (расстояние, при котором действуют силы внутриядерного взаимодействия между нуклонами). Если в ядерной реакции бомбардирующая частица и ядро мишени заряжены положительно, то сближению частиц препятствует сила отталкивания двух положительных зарядов. В этом случае бомбардирующая частица должна преодолеть кулоновский потенциальный барьер. В случае если в ядерной реакции участвуют частицы, не обладающие зарядом (нейтроны), кулоновский потенциальный барьер отсутствует, и ядерные реакции могут протекать с участием частиц, имеющих тепловую энергию.

В ядерных реакциях выполняются законы сохранения заряда и массы частиц. Ниже приведен пример записи ядерной реакции превращения ядра изотопа кислорода ^{18}O в ядро изотопа фтора ^{18}F при облучении водной мишени ускоренными протонами:



В записи этой ядерной реакции (3.1) суммы зарядов слева и справа ($8 + 1 = 9 + 0$) и суммы массовых чисел ($18 + 1 = 18 + 1$) равны между собой.

Вероятность протекания ядерной реакции зависит от характеристик сталкивающихся частиц и связана с так называемым сечением реакции. *Сечение реакции* — это величина эффективной площади, характеризующая ядро как мишень для налетающей частицы и являющаяся количественной мерой вероятности того, что частица и ядро вступят во взаимодействие (рис. 3.1). Единица измерения сечения реакции — м^2 , внесистемная единица измерения — барн ($1 \text{ барн} = 10^{-28} \text{ м}^2$).

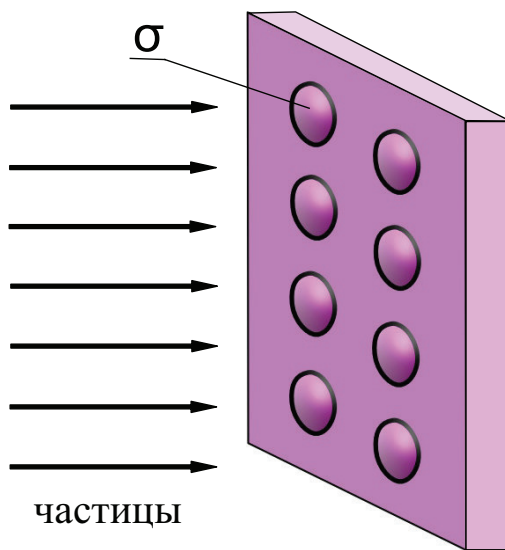


Рис. 3.1. Геометрическое описание понятия «Сечение реакции»

Обозначим n — число частиц, упавших на единичную площадь мишени, расположенную перпендикулярно оси пучка. Пусть на этой площади находится N_0 ядер. Тогда число взаимодействий между частицами и ядрами мишени ΔN определяется соотношением:

$$\Delta N = N_0 \cdot \sigma \cdot n, \quad (3.2)$$

где σ — полное сечение взаимодействия.

Другой характеристикой ядерной реакции является ее энергетический выход Q , под которым понимается изменение внутренней энергии системы налетающей частицы и ядра атома мишени. Реакции могут быть экзоэнергетическими, если $Q > 0$, или эндоэнергетическими, если $Q < 0$. Минимальная кинетическая энергия налетающей частицы, при которой возможна эндоэнергетическая ядерная реакция, называется пороговой энергией $E_{\text{порог}}$ (или энергетическим порогом реакции).

Рассмотрим особенности накопления радионуклидов в результате протекания ядерных реакций. Производство РН пропорционально числу атомов мишени N_M , плотности потока падающих частиц Φ и сечению реакции σ . Образовавшийся продукт испытывает радиоактивный распад (λ — постоянная распада продукта). Таким образом, результирующая скорость изменения числа радиоактивных ядер продукта N_{Π} во время облучения равна:

$$\frac{dN_{\Pi}}{dt} = N_M \cdot \Phi \cdot \sigma - \lambda \cdot N_{\Pi}. \quad (3.3)$$

Так как число атомов мишени N_M обычно настолько велико, что остается постоянным в течение облучения, то активность продукта A_{Π} к концу облучения равна:

$$A_{\Pi} = N_M \cdot \Phi \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}), \quad (3.4)$$

где

$$N_M = \frac{m}{M} \cdot x \cdot N_A, \quad (3.5)$$

m — масса мишени, N_A — число Авогадро, M — молярная масса вещества мишени, x — относительное содержание изотопа, Φ — плотность потока падающих частиц, σ — сечение реакции; λ — постоянная распада продукта, t — время облучения.

В случае длительного времени облучения продукта ($t_{\text{обл}} \gg T_{1/2}$) выражение $(1 - e^{-\lambda \cdot t})$ стремится к 1. Это означает, что скорость образования и скорость распада продукта равны, т. е. реакция достигла «насыщения». На практике облучение в течение времени большего, чем период полураспада продукта, считается неэффективным.

Уравнение производства радионуклидов может иметь одну из двух форм в зависимости от того, облучается ли мишень изотропно в ядерном реакторе или мононаправленным пучком ускорителя. Во втором случае поперечные размеры мишени обычно шире диаметра пучка, и мишень облучается в конкретном направлении. Нарботанная активность РН для тонкой мишени равна

$$A_{\Pi} = n \cdot I \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}), \quad (3.6)$$

где

$$n = \frac{\rho}{M} \cdot x \cdot N_A \cdot \Delta l, \quad (3.7)$$

ρ — плотность материала мишени, Δl — толщина мишени, I — ток пучка (число бомбардирующих частиц в единицу времени).

В случае толстой мишени необходимо учитывать пробег бомбардирующих частиц в мишени и изменение поперечного сечения взаимодействия при уменьшении энергии частиц на длине пробега в мишени (dE/dx). Таким образом, активность продукта будет равна

$$A_{\Pi} = n \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \int_{E_f}^{E_i} \frac{\sigma(E)}{dE / dx} dE, \quad (3.8)$$

где E_i и E_f — начальная и конечная энергия частицы соответственно.

На практике интеграл в формуле разбивают на тонкие слои, в пределах которых сечение реакции $\sigma(E)$ можно считать постоянным.

3.2. Получение радионуклидов в ядерном реакторе

Ядерный реактор является наиболее мощным и экономически выгодным источником нейтронов для наработки радионуклидов. Нейтроны, образующиеся в результате реакции деления, имеют непрерывный энергетический спектр в интервале от 0,1 до 20 МэВ (рис. 3.2). За счет процессов взаимодействия и замедления спектр нейтронов изменяется и расширяется в область малых энергий. Тепловые нейтроны ($E \approx 0,025$ эВ) имеют максимальные сечения взаимодействия и наиболее эффективны для получения РН.

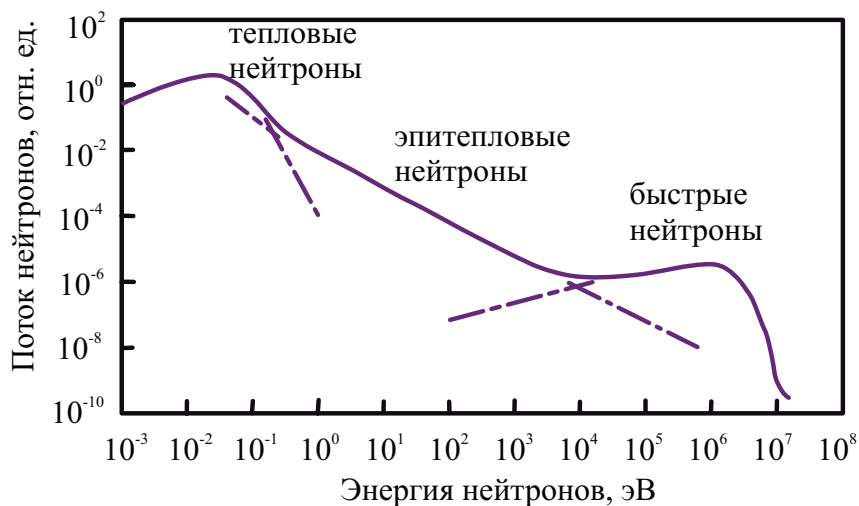


Рис. 3.2. Спектр нейтронов деления

В случае тепловых нейтронов основным процессом взаимодействия для большинства ядер является радиационный захват (n, γ) с образованием возбужденного ядра, которое переходит в обычное состояние, испуская мгновенный γ -квант (рис. 3.3). При этом возникает новый изотоп того же самого химического элемента, который нельзя отделить от материала мишени химическими методами, то есть получается РН с относительно невысокой удельной активностью.

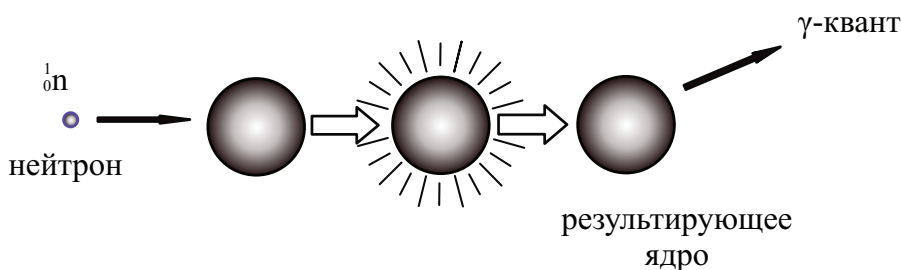


Рис. 3.3. Реакция радиационного захвата нейтрона

В некоторых случаях возможно повышение удельной активности РН, получаемых по реакции (n, γ), используя эффект Сцилларда-Чалмерса. Это явление заключается в том, что после поглощения нейтрона испускается γ -квант, который может вызвать отдачу ядра и последую-

щее нарушение молекулярной связи. Это возбуждение может перевести радиоактивный атом в другое химическое состояние, отличное от атомов, не вступавших в реакцию. Таким образом, становится возможным химическое разделение изотопов.

При последующем росте энергии нейтронов становятся возможными реакции с вылетом заряженных частиц (n, p) и (n, α). При этом получается изотоп другого элемента, который легко отделяется от материала мишени (рис. 3.4).

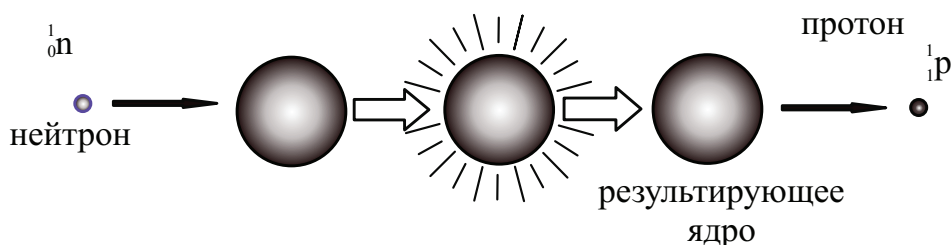


Рис. 3.4. Реакция с вылетом заряженных частиц

Третья возможность получения РН в ядерном реакторе — использование реакции деления ядер урана (n, f). В этом случае любой из осколочных РН может быть выделен с помощью химических методов (рис. 3.5). Несмотря на огромные затраты, которые необходимы для выделения целевого РН из смеси изотопов, этот метод иногда предпочитают реакции радиационного захвата (n, γ) с целью промышленного производства большого количества радионуклидов (например, ${}^{99}\text{Mo}$), так как при этом удельная активность целевого РН на несколько порядков выше.

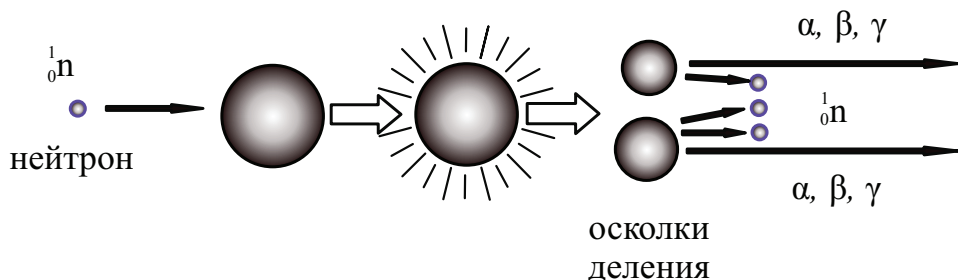


Рис. 3.5. Реакция деления ядер урана

Энергетические реакторы мало приспособлены для производства медицинских РН, поэтому для этих целей обычно используются исследовательские реакторы теплового типа. Большинство исследовательских реакторов на тепловых нейтронах имеет активную зону, погруженную в бассейн с водой, которая одновременно выполняет функции замедления нейтронов, охлаждения реактора и защиты от излучения.

Мишени для облучения обычно размещают в специальных каналах, проходящих через активную зону реактора (рис. 3.6).

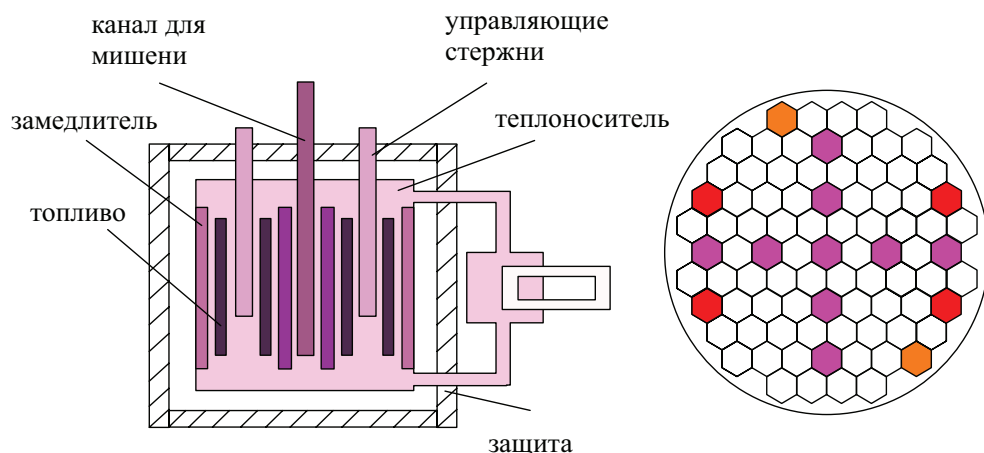


Рис. 3.6. Активная зона ядерного реактора и пример размещения мишеней

Мишени должны быть устойчивыми и безопасными в условиях облучения, поэтому для их изготовления выбирают термически и радиационно устойчивые материалы — металлы, термостойкие оксиды и соли, содержащие материал мишени в максимальной концентрации (часто используют изотопнообогащенные материалы). В качестве мишеней используют оксиды металлов или интерметаллиды, которые после прессования и спекания в керамику обеспечивают надежный теплоотвод и сохранение структуры мишени при облучении. При облучении температура мишени может достигать 1500°C , поэтому в мишень добавляют материалы, обеспечивающие эффективную теплоотдачу (например, алюминий). Облученная мишень должна быть удобна для дальнейшей переработки, а получаемый РН — обладать требуемой радионуклидной чистотой и достаточной удельной активностью.

Рассмотрим особенности получения важного для ядерной медицины радионуклида — ^{99}Mo . Этот изотоп молибдена является материнским изотопом для самого востребованного в ядерной медицине радионуклида — $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Изотоп ^{99}Mo может быть получен по реакции радиационного захвата нейтрона или реакции деления ^{235}U на тепловых нейтронах. Рассмотрим эти способы производства ^{99}Mo более подробно.

Сечение реакции радиационного захвата $^{98}\text{Mo} (n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$ на тепловых нейтронах составляет 0,13 барн. Однако при небольшом росте энергии нейтронов (до 0,4 эВ) сечение реакции увеличивается до 10–20 барн. Поэтому выбор места облучения в активной зоне реактора может повысить удельную активность радионуклида ^{99}Mo . Продуктом реакции является изотоп материала мишени, т. е. получается радионуклид «с носителем». Удельная активность такого продукта относительно невысока. Необходимо отметить, что при получении ^{99}Mo из ^{98}Mo по реакции радиационного захвата нейтрона не образуются высокоактивные радионуклидные примеси, а процесс переработки облученной мишени проще по сравнению с выделением ^{99}Mo из продуктов деления.

Сечение реакции деления изотопа урана ^{235}U на тепловых нейтронах составляет 584,4 барн. Помимо этой реакции, происходит реакция радиационного захвата с образованием радионуклида ^{236}U . В связи с этим количество ядер изотопа ^{235}U в результате этих двух реакций уменьшается (ядра ^{235}U «выгорают»). Поскольку величины потоков нейтронов в исследовательских реакторах обычно составляют около $10^{13} - 10^{15} \frac{\text{нейтрон}}{\text{см}^2 \cdot \text{с}}$, то выгоранием ядер ^{235}U можно пренебречь.

Скорость наработки радионуклида ^{99}Mo в результате реакции деления можно выразить следующим образом:

$$\frac{dN_{^{99}\text{Mo}}}{dt} = N_{^{235}\text{U}} \cdot \Phi \cdot \sigma_f \cdot \gamma_{^{99}\text{Mo}} - (\lambda_{^{99}\text{Mo}} + \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}) \cdot N_{^{99}\text{Mo}}, \quad (3.9)$$

где $N_{^{99}\text{Mo}}$ — количество атомов РН, накопившееся к моменту времени t , $\gamma_{^{99}\text{Mo}}$ — выход РН ^{99}Mo при реакции деления, Φ — флюенс нейтронов, $N_{^{235}\text{U}}$ — количество ядер урана к моменту времени t , σ_f и $\sigma_{n,\gamma}$ — сечения взаимодействия для реакций деления и радиационного захвата радионуклида ^{235}U , $\lambda_{^{99}\text{Mo}}$ — постоянная распада ^{99}Mo , $\sigma_{^{99}\text{Mo}}$ — сечение взаимодействия для реакции радиационного захвата нейтронов изотопом ^{99}Mo .

В момент времени t количество ядер урана ^{235}U равно:

$$N_{^{235}\text{U}} = N_{0^{235}\text{U}} \cdot e^{-\Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma}) \cdot t}. \quad (3.10)$$

Начальное количество ядер урана ^{235}U можно рассчитать следующим образом:

$$N_{0^{235}\text{U}} = \frac{m_{^{235}\text{U}} \cdot N_A}{M_{^{235}\text{U}}}. \quad (3.11)$$

Решением дифференциального уравнения с учетом предыдущих выражений является:

$$N_{^{99}\text{Mo}} = \frac{\Phi \cdot \sigma_f \cdot N_{0^{235}\text{U}} \cdot \gamma_{^{99}\text{Mo}}}{(\lambda_{^{99}\text{Mo}} + \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}) - \Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma})} \cdot (e^{-\Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma}) \cdot t} - e^{-(\lambda_{^{99}\text{Mo}} + \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}) \cdot t}). \quad (3.12)$$

Активность радионуклида ^{99}Mo равна:

$$A_{^{99}\text{Mo}} = \frac{\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot \Phi \cdot \sigma_f \cdot N_{0^{235}\text{U}} \cdot \gamma_{^{99}\text{Mo}}}{(\lambda_{^{99}\text{Mo}} + \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}) - \Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma})} \cdot (e^{-\Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma}) \cdot t} - e^{-(\lambda_{^{99}\text{Mo}} + \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}) \cdot t}). \quad (3.13)$$

Если можно пренебречь выгоранием ядер ^{235}U , то выражение:

$$e^{-\Phi \cdot (\sigma_f + \sigma_{n,\gamma}) \cdot t} \cong 1. \quad (3.14)$$

Кроме того, $\lambda_{^{99}\text{Mo}} \gg \Phi \cdot \sigma_{^{99}\text{Mo}}$.

Поэтому выражение для определения активности радионуклида ^{99}Mo можно упростить:

$$A_{^{99}\text{Mo}} = \Phi \cdot \sigma_f \cdot N_{0^{235}\text{U}} \cdot \gamma_{^{99}\text{Mo}} \cdot (1 - e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t}). \quad (3.15)$$

Предельная активность ($e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t} \approx 0$) радионуклида ^{99}Mo равна:

$$A_{\text{пред } ^{99}\text{Mo}} = \Phi \cdot \sigma_f \cdot N_{0^{235}\text{U}} \cdot \gamma_{^{99}\text{Mo}}. \quad (3.16)$$

Зависимость активности радионуклида ^{99}Mo от времени при облучении мишени, содержащей ^{235}U , можно приближенно рассчитать по уравнению:

$$A = A_{\text{пред } ^{99}\text{Mo}} \cdot (1 - e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t}). \quad (3.17)$$

Более 90 % предельной активности целевого радионуклида можно накопить примерно за 3–4 его периода полураспада.

Радиоактивные продукты, получаемые по реакции деления урана, называют «без носителя», хотя они могут быть и неизотопночистыми препаратами. Так, например, выход ^{99}Mo в реакции деления составляет около 6,1 %, а суммарный выход стабильных изотопов молибдена ^{95}Mo , ^{97}Mo , ^{100}Mo в этой реакции около 19 %. Эти изотопы практически невозможно отделить друг от друга. Число ядер образующихся изотопов пропорционально времени облучения. Поэтому удельная активность радионуклида ^{99}Mo достигает максимума, а после этого уменьшается со временем.

Общая активность облученной мишени более чем в десять раз превышает активность целевого радионуклида ^{99}Mo . Основными осколочными примесями являются следующие радионуклиды: $^{89,91}\text{Sr}$, $^{91,91\text{m}}\text{Y}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb , $^{103, 106}\text{Ru}$, ^{103}Rh , $^{131\text{m}, 132}\text{Te}$, $^{131, 132, 133, 135}\text{I}$, $^{133, 135}\text{Xe}$, ^{140}Ba , ^{140}La , $^{141, 142}\text{Ce}$, ^{147}Nd . Радионуклид ^{99}Mo необходимо очищать от этих РН, а также от α -излучающих РН, содержание которых не должно превышать 10^{-8} – 10^{-9} %. α -активность в мишени обусловлена присутствием в материале мишени изотопа урана ^{234}U ($T_{1/2} = 245\,500$ лет), а также накоплением трансурановых элементов (^{239}Pu). При обогащении мишени содержание изотопа ^{234}U остается в значительных количествах, однако в этом случае уменьшается доля трансурановых элементов. Большинство крупных производителей используют высокообогащенный (> 90 %) уран ^{235}U (ВОУ). Кроме того, на рынке есть производители, которые работают с низкообогащенным (< 16 %) ураном (НОУ).

Необходимо отметить, что на стадии исследования находятся альтернативные методы получения радионуклида ^{99}Mo на ускорителях заряженных частиц по следующим реакциям: $^{100}\text{Mo} (p, pn) ^{99}\text{Mo}$ и $^{100}\text{Mo} (p, 2p) ^{99\text{m}}\text{Nb} \rightarrow ^{99}\text{Mo}$.

3.3. Получение радионуклидов на ускорителях заряженных частиц

Радионуклиды с высокой удельной активностью («без носителя») можно получить на ускорителях заряженных частиц. Тип ускоряемой частицы и ее энергия выбираются в соответствии с требуемой ядерной реакцией и используемым материалом мишени. Радионуклиды, полученные на ускорителях, являются атомами элемента, отличного

от материала мишени, и поэтому легко отделяются от мишени с помощью химических методов. В большинстве случаев ядерные реакции, осуществляемые на ускорителях, приводят к образованию РН с недостатком нейтронов, которые обычно распадаются посредством испускания β^+ -частиц или электронного захвата. Для того чтобы при столкновении заряженной частицы с ядром была возможна ядерная реакция, налетающая частица должна иметь энергию, достаточную для преодоления кулоновского потенциального барьера.

Работа ускорителя основана на взаимодействии заряженных частиц с электрическим и магнитным полями. Электрическое поле ускоряет заряженную частицу, то есть увеличивает ее энергию. Магнитное поле отклоняет частицу, не изменяя ее линейной скорости, и задает орбиту, по которой движутся частицы. Ускорители заряженных частиц, в зависимости от траектории ускоряемой частицы, можно отнести к двум группам: линейные и циклические.

Линейный ускоритель представляет собой систему пролетных трубок (дрейфовых трубок), присоединенных через одну к разным полюсам источника переменного напряжения — электрического генератора сверхвысокой частоты (СВЧ). Схема линейного ускорителя представлена на рис. 3.7.

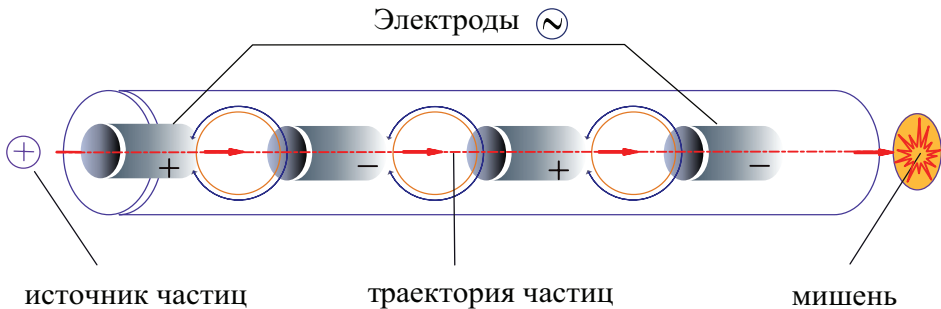


Рис. 3.7. Схема линейного ускорителя

СВЧ-напряжение действует так, что соседние трубки всегда заряжены противоположно: частица вылетает из положительно заряженной трубки и летит к отрицательно заряженной. Таким образом создается синхронность (резонанс) между изменениями электрического поля и движением частиц. Частицы ускоряются в промежутках между дрейфовыми трубками. Внутри трубок электрическое поле отсутству-

ет, поэтому частицы движутся с постоянной скоростью («дрейфуют»). При фиксированной частоте ускоряющего поля частицы будут достигать следующего зазора синхронно с ускоряющей волной. Длина каждой следующей трубки немного больше, чем предыдущей, и изменяется в пределах от 10 до 20 см, достигая постоянного значения в конце ускорителя, где скорость частиц становится близкой к скорости света. Длина трубки l , скорость частицы v и период изменения высокочастотного поля T связаны соотношением:

$$l = \frac{v \cdot T}{2}. \quad (3.18)$$

Для достижения больших энергий приходится строить линейные ускорители большой длины. Кинетическая энергия ускоренной частицы прямо пропорциональна электрическому заряду, амплитуде высокочастотного напряжения между трубками и количеству трубок в устройстве. В современных линейных ускорителях СВЧ-напряжение генерируется большими электровакуумными приборами — клистроны, что позволяет ускорять пучок с приращением энергии почти до 20 МэВ на 1 м ускоряющей системы.

Достоинством линейных ускорителей являются стабильность, высокое качество и большой ток пучков, возможность ускорения различных ионов до больших энергий. Вместе с тем линейные ускорители ионов потребляют большую электрическую мощность, а их линейные размеры значительно возрастают с увеличением энергии генерируемого пучка частиц. Это препятствует их применению непосредственно в клиниках.

Циклотрон (классический) — циклический ускоритель нерелятивистских тяжелых заряженных частиц (протонов, ионов), в котором частицы движутся в постоянном однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле (рис. 3.8).

Циклотрон состоит из двух полых D -образной формы медных электродов (дуантов), помещенных в вакуумную камеру между полюсами большого электромагнита. Электромагнит создает почти однородное магнитное поле, направленное перпендикулярно к плоскости дуантов. Это поле формирует траекторию движения частиц. Внутри дуантов электрическое напряжение равно нулю. Дуанты разделены между собой узким зазором. Вблизи от центра дуантов располагается источник ионов — инжектор, который служит генератором заряженных частиц. Ионы инжектируются в центр вакуумного промежутка между двумя дуантами.

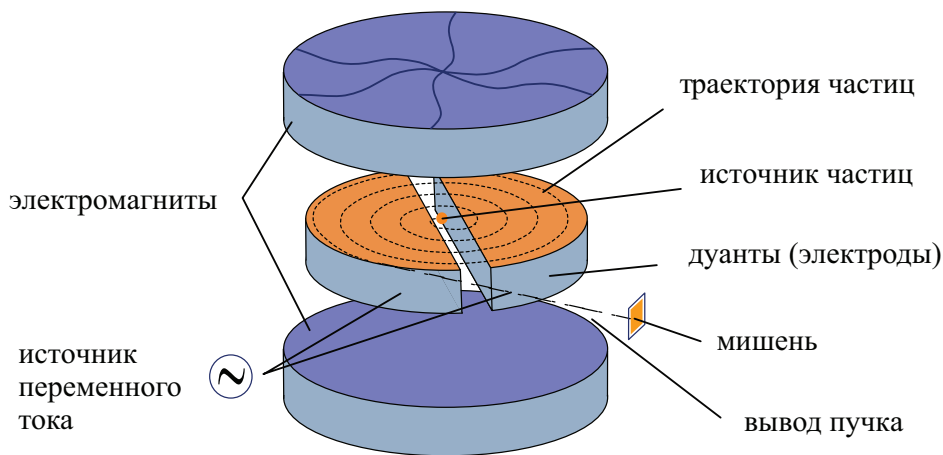


Рис. 3.8. Схема работы циклотрона

На электроды дуантов подается разность потенциалов, вызывающая ускорение ионов в промежутке между дуантами. Полярность напряжения на дуантах меняется после каждого полуоборота, поэтому скорость частицы возрастает каждый раз, когда она пересекает зазор между дуантами. Приращение кинетической энергии при однократном прохождении зазора равняется произведению заряда частицы на разность потенциалов и обычно составляет около 30–60 кэВ. Диаметр полюсов магнита циклотронов, предназначенных для наработки РН, как правило, изменяется от 75 до 150 см в зависимости от энергии выходящего пучка.

Для ускорения ионов до высоких энергий необходимо, чтобы магнитное поле и частота высоковольтного напряжения соответствовали условию резонанса: в этом случае частицы будут проходить через зазор между дуантами в нужный момент времени.

Переменное высокочастотное электрическое поле имеет частоту около 10 Гц, кратную частоте обращения частиц. Заряженная частица с массой m и зарядом Z_e , движущаяся со скоростью v в магнитном поле B , направленном перпендикулярно ее скорости, описывает в этом поле окружность радиусом:

$$R = \frac{m \cdot v}{Z_e \cdot B}. \quad (3.19)$$

При не слишком больших скоростях частота обращения не зависит от радиуса окружности и скорости частиц, так что частицы по-

падают в зазор между дуантами через один и тот же промежуток времени:

$$T = \frac{2 \cdot \pi \cdot R}{v} = \frac{2 \cdot \pi \cdot m \cdot v}{v \cdot Z_e \cdot B} = \frac{2 \cdot \pi \cdot m}{Z_e \cdot B}. \quad (3.20)$$

Постоянство магнитного поля и частоты ускоряющего поля делают возможным непрерывный режим ускорения. Поэтому частицы внутри циклотрона движутся сгустками («пачками»). Пока одни частицы движутся по внешним орбитам, другие находятся в середине пути, а третьи только начинают движение.

Недостатком классического циклотрона является то, что заряженные частицы в нем не могут быть ускорены до больших энергий, так как при высоких скоростях начинает проявляться релятивистская зависимость массы от скорости частиц, и период обращения частиц увеличивается. Зависимость массы частицы от ее скорости выражается формулой:

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}, \quad (3.21)$$

где m — масса движущейся частицы; m_0 — масса покоя частицы; c — скорость света. При каждом очередном попадании в ускоряющий зазор частицы начинают все больше опаздывать, пока не оказываются в нем тогда, когда существующее в зазоре поле будет их тормозить.

Для ускорения тяжелых частиц до больших энергий (вплоть до 1 ГэВ) используют изохронный циклотрон и фазотрон. В изохронных циклотронах релятивистские эффекты компенсируются радиальным возрастанием магнитного поля.

Для наработки β^+ -излучающих радионуклидов (изотопов для ПЭТ) обычно применяются циклотроны с максимальной энергией протонов 9–12 МэВ и током пучка не более 100 мкА. Такие циклотроны могут быть размещены непосредственно в медицинских учреждениях. Сильноточные циклотроны с энергией $E < 50$ МэВ (обычно 30 МэВ) являются основой коммерческого производства широкого спектра радионуклидов для ядерной медицины.

Рассмотрим, как получают протоны с требуемой энергией в современных циклотронах для ядерной медицины. В вакуумной камере циклотрона ускоряются отрицательно заряженные ионы водорода H^-

(т. е. гидрид-ионы). Положительно заряженные ионы водорода H^+ импульсно генерируются источником ионов в вакуумной трубке, где поток электронов перезаряжает их до гидрид-ионов (H^-). Далее происходит их ускорение, и на последнем витке спирали поток отрицательных ионов проходит через тонкую графитовую пластину (так называемый «стриппер»). Пластина «обдирает» гидрид-ионы от пары электронов, которые в результате перезарядки резко меняют направление движения в магнитном поле. После этого они двигаются по касательной к своей прежней траектории и направляются к мишени (рис. 3.9).

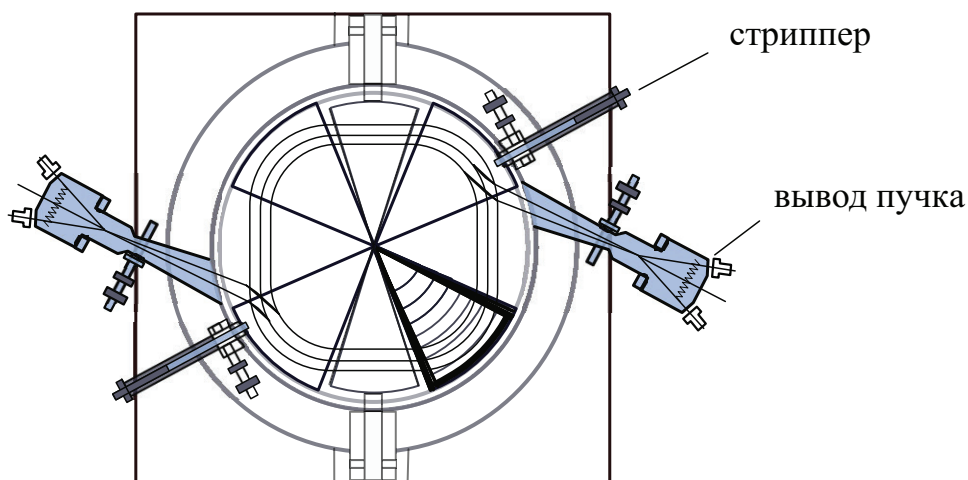


Рис. 3.9. Схема вывода пучка на циклотроне с помощью «стриппера»

В радиофармацевтической промышленности обычно использует протоны с энергией 15–30 МэВ. Для выбора энергетического интервала реакции необходимо знать величину сечения реакции, которое влияет на выход целевого РН и количество радионуклидных примесей. Для производства одного РН возможны несколько ядерных реакций. Выбор наиболее оптимального метода производства зависит от энергии или имеющихся заряженных частиц, физико-химических свойств материала мишени, достигаемой радионуклидной чистоты препарата, требуемой активности, химической формы получаемого РН и экономических соображений. Доля ускоренных частиц, вступивших в ядерную реакцию, очень мала и обычно составляет около 10^{-5} – 10^{-4} . Выход продукта (целевого РН) измеряется в едини-

цах МБк (мКи)/мкА · ч (ток $I = 1$ мкА в течение времени $t = 1$ ч) при данной энергии частиц:

$$\eta = \frac{A}{I \cdot t}. \quad (3.22)$$

Эта величина косвенно характеризует отношение количества образовавшихся ядер РН к количеству бомбардирующих частиц (так как активность пропорциональна числу образовавшихся ядер, а количество частиц — их заряду $Q = I \cdot t$).

При увеличении времени облучения мишени наступает момент «насыщения», когда скорость распада радиоактивных ядер становится равной скорости образования новых ядер. В этом случае дальнейшее облучение не имеет смысла и выход продукта максимальный.

Для производства целевого РН пучок ускоренных частиц бомбардирует материал мишени. Циклотронный пучок можно отклонить с его круговой орбиты внутри дуантов и вывести в специальную трубку (ионопровод). Мишени, размещенные в такой трубке, называются внешними мишенями. Циклотронная мишень — это вещество, нанесенное на основание мишени или держатель с высокой теплопроводностью. Внешние циклотронные мишени различаются по агрегатному состоянию. Выделяют твердотельные, жидкостные и газовые мишени. Пример газовой мишени показан на рис. 3.10.

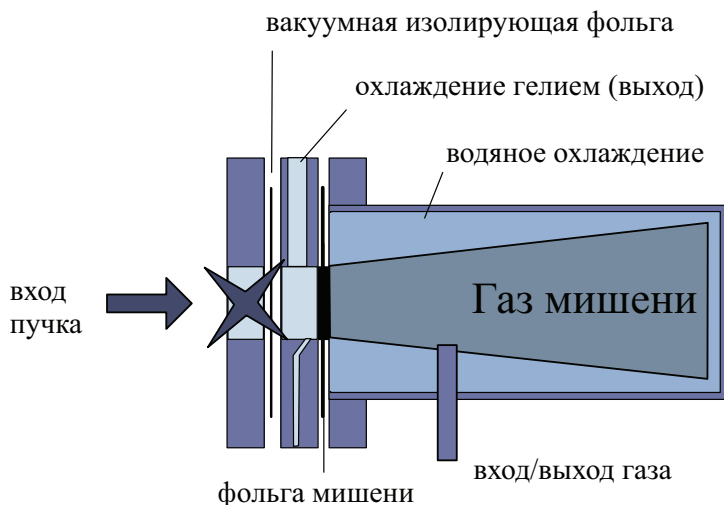


Рис. 3.10. Пример газовой мишени

В качестве твердотельных мишеней используют металлы, оксиды, соли. Среди жидкостных мишеней можно выделить жидкостную мишень из тяжелой воды H_2^{18}O для получения изотопа ^{18}F . Широко используются газообразные мишени: ^{124}Xe — для производства ^{123}I , Kr — для получения ^{81}Rb . Мишени могут иметь природный изотопный состав или быть изотопнообогащенными. Обычно материал мишени, обогащенный необходимым стабильным изотопом, после отделения целевого РН и регенерации повторно используют в качестве мишени.

3.4. Генераторы радионуклидов

Короткоживущие радионуклиды (РН) удобны и относительно безопасны при использовании в медицинской практике. Для решения проблемы транспортировки подобных РН от места производства до медицинских учреждений были предложены генераторные системы радионуклидов.

Радионуклидный генератор — это система двух генетически связанных между собой радионуклидов, в которой один — более короткоживущий (дочерний) — постоянно генерируется в результате распада другого радионуклида (материнского), имеющего больший период полураспада. Daughter РН может быть легко и многократно отделен (элюирован) от материнского и извлечен из генератора. Для отделения дочернего РН используются технологии, основанные на различных химических свойствах: хроматографическое разделение, экстракция из раствора, испарение.

Радионуклидный генератор медицинского назначения должен обладать рядом важных свойств: оптимальные ядерно-физические характеристики дочернего РН, простота эксплуатации, надежная защита от излучения, получение продукта в форме, позволяющей непосредственное использование, доступная стоимость. Кроме того, для минимизации облучения пациента желательно, чтобы дочерний продукт распадался в стабильный изотоп или долгоживущий РН.

Характеристики любой генераторной системы определяются соотношением между постоянными распада материнского и дочернего РН. Скорость накопления ядер дочернего РН равна:

$$\frac{dN_{\text{д}}}{dt} = \lambda_{\text{м}} \cdot N_{\text{м}} - \lambda_{\text{д}} \cdot N_{\text{д}}, \quad (3.23)$$

где $N_{\text{м}}$ и $N_{\text{д}}$ — количества ядер материнского и дочернего радионуклидов соответственно, $\lambda_{\text{м}}$ и $\lambda_{\text{д}}$ — постоянные распада материнского и дочернего радионуклидов соответственно, t — время.

Количество ядер материнского РН в любой момент времени равно:

$$N_{\text{м}} = N_{\text{м}0} \cdot e^{-\lambda_{\text{м}} \cdot t}. \quad (3.24)$$

Количество ядер дочернего РН в безотборном режиме работы генератора в любой момент времени можно рассчитать по формуле:

$$N_{\text{д}} = \frac{N_{\text{м}0} \cdot \lambda_{\text{м}}}{\lambda_{\text{д}} - \lambda_{\text{м}}} \cdot (e^{-\lambda_{\text{д}} \cdot t} - e^{-\lambda_{\text{м}} \cdot t}). \quad (3.25)$$

Активность дочернего РН в момент времени t равна:

$$A_{\text{д}} = \frac{A_{\text{м}0} \cdot \lambda_{\text{д}}}{\lambda_{\text{д}} - \lambda_{\text{м}}} \cdot (e^{-\lambda_{\text{д}} \cdot t} - e^{-\lambda_{\text{м}} \cdot t}), \quad (3.26)$$

где $A_{\text{д}}$ — активность дочернего РН в момент времени t ; $A_{\text{м}0}$ — активность материнского РН в момент времени $t = 0$.

Каждый раз после отделения дочерний РН вновь накапливается до состояния равновесия. Активность дочернего РН в любой момент определяется по формуле:

$$A_{\text{д}} = \frac{A_{\text{м}0} \cdot \lambda_{\text{д}}}{\lambda_{\text{д}} - \lambda_{\text{м}}} \cdot e^{-\lambda_{\text{м}} \cdot t} \cdot (1 - e^{-(\lambda_{\text{д}} - \lambda_{\text{м}}) \cdot \tau}), \quad (3.27)$$

где τ — время, прошедшее после последнего отбора.

После отделения дочернего РН его активность возрастает со временем и достигает максимума в момент времени максимального накопления:

$$\tau_m = \frac{\ln \frac{\lambda_{\text{д}}}{\lambda_{\text{м}}}}{\lambda_{\text{д}} - \lambda_{\text{м}}}, \quad (3.28)$$

а затем убывает в соответствии с предыдущей формулой (3.27).

Если период полураспада дочернего РН пренебрежимо мал по сравнению с периодом полураспада материнского РН, то такая генераторная пара будет достигать *векового равновесия* — состояния, при кото-

ром активность материнского РН является практически постоянной и активность дочернего РН увеличивается до тех пор, пока не станет равной активности материнского РН (рис. 3.11). В этом случае около 50 % от равновесного количества продукта накапливается к концу первого периода полураспада, 75 % — к концу второго и 93 % — к концу четвертого. Таким образом, в этом случае необязательно выдерживать генератор в течение времени максимального накопления. Примерами подобных генераторных систем служат генераторные пары $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ и $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

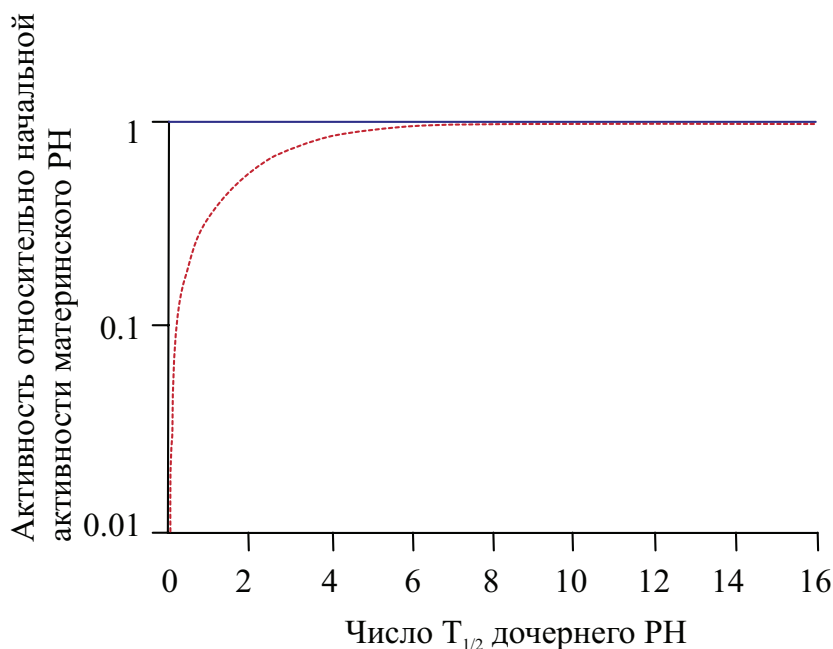


Рис. 3.11. Графическое представление векового равновесия, когда $\lambda_{\text{м}} \gg \lambda_{\text{д}}$

Если период полураспада материнского РН больше, чем период полураспада дочернего РН примерно в десять раз, то достигается *временное равновесие*, при котором активность материнского РН заметно уменьшается со временем и активность дочернего РН фактически начинает немного превосходить активность материнского РН. Зависимость изменения активности материнского и дочернего РН со временем при установлении временного равновесия представлены на рис. 3.12.

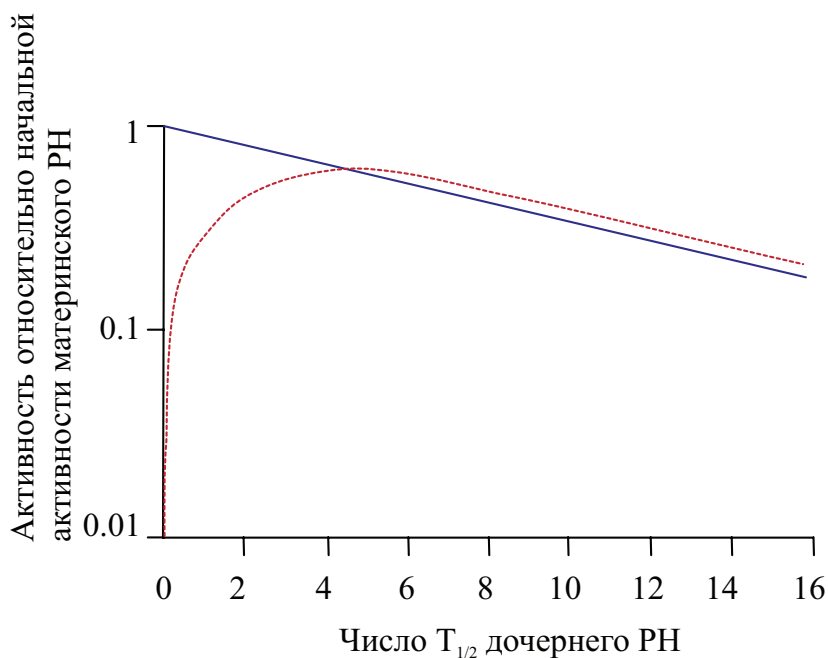
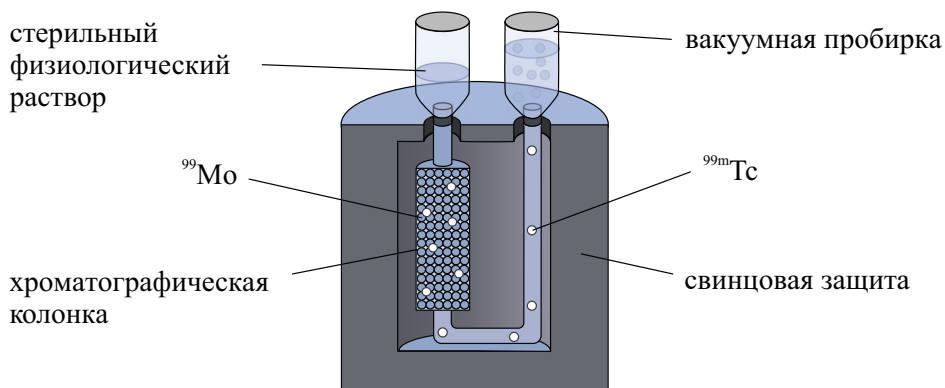


Рис. 3.12. Графическое представление временного равновесия, когда $\lambda_M > \lambda_D$

Необходимо отметить, что при распаде дочернего РН непрерывно образуется стабильный изотоп или долгоживущий РН (например, в генераторе $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ образуется долгоживущий изотоп ^{99}Tc). Большие количества подобных примесей отрицательно сказываются на качестве получаемых радиофармацевтических препаратов. Поэтому элюат (раствор, содержащий извлеченный радионуклид) из генератора, простоявшего без отбора долгое время, будет неудовлетворительного качества.

С точки зрения конструкции наиболее удобными в клинической практике являются генераторы хроматографического типа, в которых материнский РН фиксируется на минеральном или органическом сорбенте (рис. 3.13). Обычно генератор представляет собой маленькую стеклянную колонку, наполненную сорбентом. Дочерний РН элюируют подходящим растворителем. Колонка размещается в свинцовой защите, чтобы уменьшить облучение персонала при элюировании. На выходе из колонки стоит стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

Рис. 3.13. Схема генератора хроматографического типа ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$)

Выбор сорбента определяется его сорбционной способностью по отношению к материнскому и дочернему РН, а также его устойчивостью по отношению к воздействию ионизирующего излучения и применяемым химическим реагентам. В качестве сорбентов чаще всего используют минеральные материалы (например, оксид алюминия Al_2O_3 для генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ и $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$; оксиды олова SnO_2 или титана TiO_2 для генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) из-за их высокой радиационной устойчивости.

В настоящее время известно около 120 генераторных систем. В таблице 3.1 приведены наиболее важные для ядерной медицины генераторные системы и их свойства.

Таблица 3.1

Характеристики некоторых радионуклидных генераторов

Материнский РН	$T_{\text{M1/2}}$	Дочерний РН	$T_{\text{D1/2}}$	Тип распада
^{99}Mo	66 ч	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,0 ч	изомерный переход
^{68}Ge	271 сут	^{68}Ga	68 мин	β^+
^{188}W	69,4 сут	^{188}Re	16,7 ч	β^- , γ
^{82}Sr	26 сут	^{82}Rb	75 с	β^+
^{81}Rb	4,5 ч	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13,5 с	изомерный переход

Генераторная система $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ является наиболее широко используемой системой. С помощью радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ выполняется более 70 % всех диагностических ОФЭКТ-процедур. Это обусловле-

но ядерно-физическими свойствами этого РН: периодом полураспада 6,0 ч и высоким выходом γ -квантов с энергией 140 кэВ. Материнский РН получается в ядерном реакторе при делении ^{235}U или по реакции радиационного захвата при облучении изотопа ^{98}Mo нейтронами. Главным недостатком этого генератора является короткое время жизни материнского РН, поэтому полезное время эксплуатации генератора составляет не более двух недель.

С точки зрения конструкции большинство коммерческих генераторов используют хроматографическую колонку, в которой радионуклид ^{99}Mo адсорбирован на оксиде алюминия и элюируется физиологическим раствором NaCl . В результате β^- распада из ^{99}Mo получается $^{99\text{m}}\text{Tc}$, который стабилизируется в химической форме пертехнетата $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, не имеющего сродства к сорбенту. После элюирования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ снова начинает накапливаться, причем его максимально возможная концентрация достигается примерно через сутки. Ион пертехнетата $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ практически не вступает в реакции комплексообразования. После восстановления степень окисления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в полученном комплексе составляет от +1 до +6 и зависит от природы восстановителя и условий реакции.

Необходимо учитывать, что при распаде радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в генераторе непрерывно образуется долгоживущий изотоп ^{99}Tc ($T_{1/2} = 211\,100$ лет), большие количества которого отрицательно сказываются на качестве радиофармпрепаратов. Кроме того, возможен проскок материнского РН (^{99}Mo) или материала сорбента (Al) в процессе элюирования генератора. Максимально допустимое содержание ^{99}Mo в элюате генератора составляет 0,15 кБк на 1 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Определение проскока материнского РН ^{99}Mo основано на измерении γ -излучения различной энергии от ^{99}Mo (739 кэВ) и от $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 кэВ) или определении активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в элюате. Проскок алюминия Al также необходимо контролировать, так как он может вступать в реакции с некоторыми соединениями, входящими в состав радиофармацевтических препаратов.

В последние годы в связи с развитием технологий позитронной эмиссионной томографии наблюдается повышенный интерес к радионуклидному генератору $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Наиболее важной областью применения радиофармпрепаратов с ^{68}Ga является мечение антител и пептидов для диагностики онкологических заболеваний. Поскольку типичная степень окисления Ga равна +3, то он легко образует комплексы и не нуждается в стадии восстановления. Другим преимуще-

ством этого генератора является большой период полураспада материнского РН ($T_{1/2} = 271$ сут).

В радионуклидной терапии используют генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ благодаря оптимальным ядерно-физическим характеристикам дочернего радионуклида ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,7$ ч, $E_{\beta} = 2,12$ МэВ), а также достаточно большому периоду полураспада материнского радионуклида ^{188}W ($T_{1/2} = 69,4$ сут), что обеспечивает возможность длительной эксплуатации генератора (до 6 мес). Кроме того, наличие как β^{-} , так и γ -составляющей (0,155 МэВ) излучения радионуклида ^{188}Re , позволяет, наряду с терапевтическим эффектом, осуществлять визуализацию распределения препаратов в организме пациента и контролировать процесс лечения.

Генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ является перспективным в ПЭТ-исследованиях сердечно-сосудистой системы. Материнский РН получают по реакции $^{85}\text{Rb} (p, 4n) ^{82}\text{Sr}$. Подача радиофармпрепарата $^{82}\text{RbCl}$ (получаемого при элюировании физиологическим раствором NaCl) пациенту может быть осуществлена автоматически с помощью специальных систем.

Вопросы для самоконтроля к главе 3

1. Объясните физический смысл понятия «сечение ядерной реакции».
2. Какие ядерные технологии используются для наработки радионуклида ^{99}Mo ? В чем состоят их преимущества и недостатки?
3. Какие физические принципы лежат в основе работы ускорителя заряженных частиц?
4. Перечислите основные типы циклотронных мишеней, используемых для получения медицинских радионуклидов.
5. Опишите устройство и принцип работы генератора радионуклидов хроматографического типа.

Типовые тесты для самоконтроля к главе 3

1. Выберите радионуклиды, которые получают с помощью ядерного реактора ...
 - а) ^{137}Cs

- б) ^{32}P
 - в) ^{18}F
 - г) ^{131}I
 - д) ^{123}I
 - е) ^{99}Mo
 - ж) ^{68}Ga
2. Следующая ядерная реакция не используется для производства изотопа ^{99}Mo ...
- а) (n, γ)
 - б) (n, p)
 - в) (n, f)
 - г) (p, pn)
3. Преимуществами производства радионуклидов на циклотроне (по сравнению с ядерным реактором) являются...
- а) возможность производства ультракороткоживущих радионуклидов
 - б) возможность производства радионуклидов «с носителем»
 - в) отсутствие релятивистских эффектов при ускорении частиц
 - г) возможность производства РН «без носителя» с высокой удельной активностью
4. На линейном ускорителе или циклотроне не может быть ускорена следующая частица...
- а) альфа-частица
 - б) дейтрон
 - в) протон
 - г) нейтрон
5. Наиболее широко для клинической ядерной медицины используется генераторная система...
- а) $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$
 - б) $^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$
 - в) $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - г) $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$
6. Для клинической генераторной системы следующая характеристика НЕ является желательной...
- а) большая вероятность проскока материнского радионуклида
 - б) высокий выход радионуклида
 - в) простота эксплуатации
 - г) большой период полураспада материнского радионуклида

4. СИНТЕЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

4.1. Синтез радиофармацевтических препаратов

В основе успешного применения методов ядерной медицины лежит выбор подходящего радиофармацевтического препарата (РФП) с характерным биохимическим поведением. Полный цикл производства радиофармпрепаратов можно разделить на следующие стадии:

- выделение радионуклида (из мишени реактора, циклотрона или генератора);
- получение радиоактивного предшественника (прекурсора);
- последовательность химических реакций и получение готового продукта;
- очистка радиофармпрепарата;
- контроль качества радиофармпрепарата.

Процессы выделения радионуклида из материала мишени и синтеза РФП должны занимать как можно меньше времени из-за радиоактивного распада РН и требований радиационной защиты персонала.

Основными методами получения радиофармацевтических препаратов являются следующие: изотопный обмен, биосинтез, использование наборов реагентов и химический синтез.

Реакции изотопного обмена — это процессы самопроизвольного перераспределения стабильных или радиоактивных изотопов химического элемента между различными фазами системы (рис. 4.1). При ис-

пользовании короткоживущих РН эти реакции удобны, так как обмен происходит быстро, и получается чистый продукт. Примерами радиофармпрепаратов, получаемых этим методом, являются *орто*-йодгиппуровая кислота, тироксин и тиронин, меченные изотопами ^{131}I или ^{123}I .

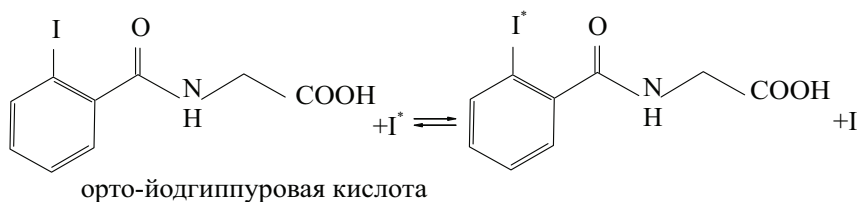


Рис. 4.1. Пример реакции изотопного обмена

Среди методов биосинтеза можно выделить реакции, протекающие при поддержке ферментов, и реакции, осуществляемые живыми микроорганизмами. Для использования живых микроорганизмов существуют ограничения. Во-первых, достигаемая удельная активность РФП невелика, т. к. существует предел дозовой нагрузки, которую могут выдерживать живые организмы. Во-вторых, возможны существенные потери РН на побочные продукты. С помощью этого метода получают препараты, которые трудно получить другим способом: липиды, нуклеиновые кислоты, витамины. Примером биосинтеза может служить производство витамина B_{12} , меченного изотопами кобальта (^{57}Co или ^{58}Co).

В некоторых случаях достаточно применение ферментов вместо живых микроорганизмов (рис. 4.2). Этот метод синтеза используется с целью получения радиофармпрепаратов для ПЭТ: аминокислот, нуклеозидов и др.

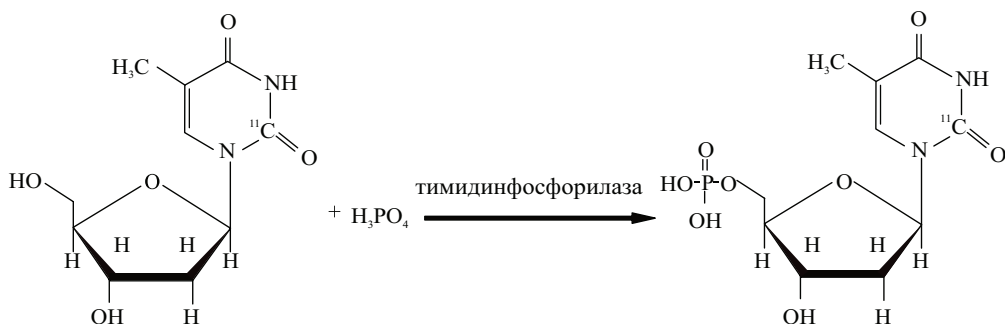


Рис. 4.2. Пример биосинтеза

Для генераторных систем радионуклидов желательно, чтобы состав элюента и/или конструкция генератора обеспечивали непосредственное приготовление готовой лекарственной формы препарата. Например, радионуклид ^{82}Rb получают из генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ в виде $^{82}\text{RbCl}$ в стерильном изотоническом растворе NaCl , который с помощью специального устройства может быть непосредственно введен пациенту. Элюат генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ — раствор пертехнета-та натрия $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ — также является готовым РФП, используемым для скинтиграфии щитовидной железы. На основе изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может быть получено больше двадцати радиофармпрепаратов, для синтеза которых необходимо провести реакцию введения РН в химическое соединение. Поскольку периоды полураспада генераторных РН могут быть короткими, то появились так называемые наборы регентов к радионуклидным генераторам. Эти наборы содержат нерадиоактивные реагенты (лиофилизаты), иглы и стерильные шприцы. Элюат, содержащий РН, вводят во флакон с лиофилизатом и в результате получают стерильный и апирогенный радиофармацевтический препарат.

Большинство радионуклидов для ОФЭКТ являются изотопами элементов-металлов, поэтому их соединения называются ксенобиотиками (например, цитрат галлия ^{68}Ga или препараты на основе радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Такие соединения не похожи на биологические молекулы, но могут отражать метаболические процессы, протекающие в организме. Для связи этих изотопов с биологическими молекулами используют хелатирующие соединения. *Хелатирующие соединения (хелаты)* — это клешневидные комплексные соединения, которые образуются при взаимодействии ионов металлов с полидентатными (имеющими несколько донорных центров) молекулами (рис. 4.3).

Реакции меченя белков или пептидов обычно реализуются с использованием хелатирующих соединений, которые, с одной стороны, могут присоединяться к биологическим молекулам, а с другой стороны, — имеют хелатирующие группировки, способные связывать катионы металлов. Примерами хелатирующих соединений являются молекулы диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПА), этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и др.

Большое количество радиофармацевтических препаратов изготавливается с помощью методов химического синтеза. Меченое соединение получают с использованием РН как составной части вместо стабильного атома элемента в молекуле.

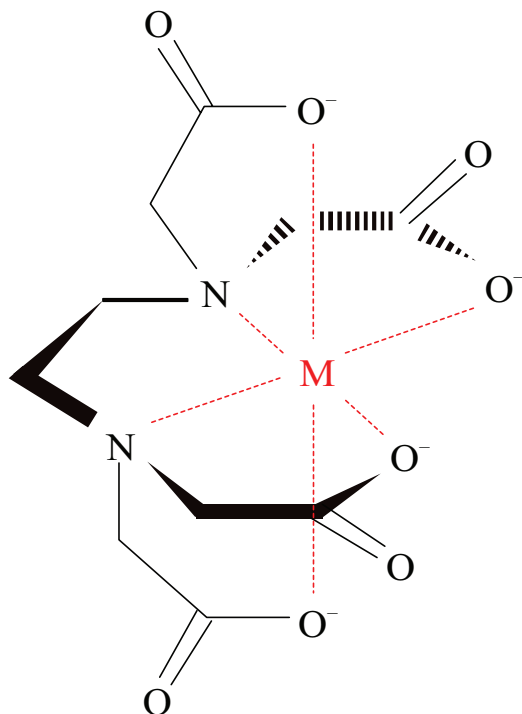


Рис. 4.3. Пример хелатирующего соединения

На рисунке 4.4 представлен пример синтеза радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. В качестве органического прекурсора используется молекула трифлата маннозы. Для перевода фторида калия, содержащего изотоп ^{18}F , из водной фазы в органическую используются межфазные катализаторы (например, криптофикс K2.2.2) или соответствующий ^{18}F -фторид тетрабутиламмония. В результате реакции фторирования, проходящей при использовании ацетонитрила в качестве растворителя, происходит замещение трифлатной группы в молекуле прекурсора анионом фтора $^{18}\text{F}^-$. Для удаления защитных ацетильных групп применяются реакции щелочного или кислотного гидролиза.

Существуют два метода введения РН в органические молекулы: электрофильное и нуклеофильное замещение. Реакции электрофильного замещения — это реакции замещения, в которых атаку осуществляет электрофил (частица, заряженная положительно или имеющая дефицит электронов). При образовании новой связи уходящая частица (электрофуг) отщепляется без своей электронной пары. Реакции ну-

клеофильного замещения — это реакции замещения, в которых атаку осуществляет нуклеофил (реагент, несущий неподеленную электронную пару). Реакции нуклеофильного замещения позволяют вводить в органические соединения разнообразные функциональные группы, поэтому широко используются в синтезе радиофармпрепаратов, меченных радионуклидами йода, фтора, углерода.

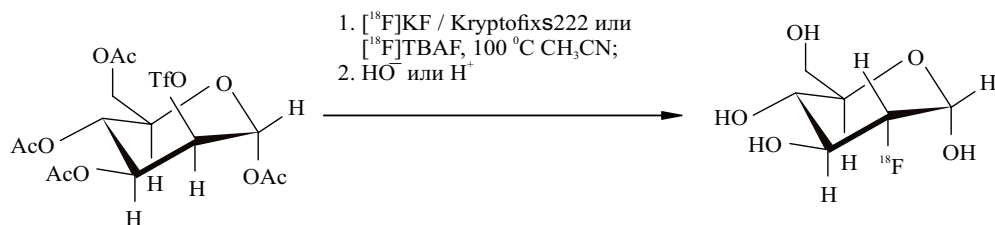


Рис. 4.4. Пример химического синтеза радиофармацевтического препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (TfO — трифлатная группа, AcO — ацетильная группа)

Практически все радиофармацевтические препараты для ПЭТ получают с помощью химического синтеза. Поскольку в ПЭТ используются ультракороткоживущие радионуклиды (например, ^{11}C , ^{15}O и ^{13}N), то синтез РФП сопряжен с высокими начальными активностями РН и необходимостью жестких временных ограничений. Таким образом, оптимизация времени становится одной из главных задач при планировании синтеза РФП. Необходимо отметить, что производство, контроль качества и медицинское применение препаратов связаны в единую цепь.

Автоматизация технологических операций синтеза РФП позволяет осуществлять процессы быстро, с дистанционным управлением и сводит до минимума воздействие ионизирующего излучения на персонал. Автоматизация синтезов РФП достигается двумя способами: с помощью использования роботов или полностью автоматизированных систем (модулей синтеза).

Принципиальным отличием роботов является то, что транспорт реагентов осуществляется при помощи обычных шприцов или пипеток, которые захватываются специальными дистанционно управляемыми манипуляторами (рис. 4.5). Достоинством роботизированных технологий, по сравнению с модулями синтеза, является их гибкость, т. е. возможность осуществлять синтезы разнообразных РФП на одном и том же оборудовании.



Рис. 4.5. Пример дистанционного манипулятора¹

В модулях синтеза все функциональные единицы (нагреватели, реакторы, экстракторы, микроколоники, фильтры и др.) связаны между собой единой герметичной коммуникационной системой, а транспортировка реагентов осуществляется путем их «передавливания» газами (рис. 4.6). Оператор имеет возможность автоматически проводить подготовительные операции, отслеживать параметры системы и прекращать процесс в случае аварии. Такая организация процесса гарантирует высокую воспроизводимость результатов синтезов при минимальном участии в них персонала. В связи с этим модули синтеза создают обычно для хорошо изученных технологий синтеза радиофармпрепаратов (например, для производства препарата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы).

В технологии производства препаратов важную роль играет стадия очистки готового РФП от примесей. Примесями могут быть остатки исходных реагентов, продукты побочных реакций, используемые катализаторы. Выбираемые методы очистки РФП зависят от химических свойств соединений, побочных радиоактивных продуктов и химиче-

¹ Иллюстрация с сайта Международного агентства по атомной энергии IAEA. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1344_web.pdf (дата обращения: 10.10.2020).

ских примесей. Методы очистки основаны на осаждении, экстракции растворителями, хроматографии и т. д.



Рис. 4.6. Пример автоматизированного модуля синтеза¹

Технология производства радиофармацевтических препаратов должна обеспечивать стерильность, апиrogenность и стабильность биологических свойств в течение срока годности, который определяется периодом полураспада РН и требованиями к минимальной величине объемной активности. РФП могут разлагаться при хранении вследствие воздействия ионизирующего излучения, испускаемого РН. В дополнение к радиационным эффектам вклад в разложение РФП могут вносить химические эффекты, поэтому в состав лекарственной формы РФП достаточно часто включают стабилизаторы и антиоксиданты.

При получении стерильных лекарственных форм РФП необходимо выбирать метод стерилизации, не вызывающий разложения меченого соединения и других компонентов препарата. Для РФП, представляющих собой растворы, используют термическую стерилизацию (автоклавирование) или стерилизующую фильтрацию. Как правило, срок годности РФП составляет не более 2–3 периодов полураспада РН.

Для непосредственного медицинского применения РФП должны быть расфасованы в отдельные флаконы и упакованы соответствующим образом.

¹ Иллюстрация с сайта Comecer (компании ATS). URL: <https://www.comecer.com/radio-pharmaceutical-synthesis-module-model-taddeo/> (дата обращения: 10.10.2020).

щим образом. Фасовка РФП может быть автоматической и полуавтоматической (выполняться вручную с помощью манипуляторов). Работы должны проводиться в защитных камерах для минимизации лучевой нагрузки на персонал (рис. 4.7). Автоматические устройства для фасовки РФП включают следующие узлы: защитный бокс-изолятор, отдельный шлюз для вноса исходных материалов, отдельный шлюз для выгрузки фасовок, перчаточный прозрачный экран для ручных операций, фасовщик, дозкалибратор, весы, а также устройство для проверки целостности фильтров.



Рис. 4.7. Автоматическая система для фасовки РФП¹

К упаковке, маркированию и транспортированию радиофармацевтических препаратов предъявляются специальные требования в соответствии с национальным законодательством в отношении радиоактивных препаратов медицинского назначения. Маркировка первичной упаковки РФП (обычно флакон для лекарственных средств) должна содержать минимум информации в целях обеспечения минимальной

¹ Иллюстрация с сайта Comecer (компании ATS). URL: <https://www.comecer.com/theodorico-2-robotic-dispenser-for-radiopharmaceuticals/> (дата обращения: 10.10.2020).

лучевой нагрузки на глаза медицинского персонала. Полная информация о любом РФП содержится в паспорте на препарат и инструкции по его медицинскому применению. Транспортирование РФП выполняется в соответствии с действующими правилами перевозки радиоактивных веществ: СанПиН 2.6.1.1281–03 «Санитарные правила по радиационной безопасности персонала и населения при транспортировании радиоактивных материалов (веществ)».

Все процедуры с радиофармацевтическими препаратами выполняются в соответствии с действующими «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010).

4.2. Контроль качества радиофармацевтических препаратов

Для того чтобы гарантировать пригодность радиофармацевтических препаратов, проводится их физический, химический и биологический контроль. В соответствии с Федеральным Законом «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ РФП отнесены к лекарственным средствам. Поэтому правила и приемы контроля качества РФП необходимо выполнять в соответствии с национальной фармакопеей — Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ).

В связи с тем, что объем производства РФП очень мал и сроки годности препаратов составляют от нескольких минут до нескольких суток, для контроля качества РФП должны использоваться экспресс-методы, а также методы, обеспечивающие возможность надежного определения показателей качества при минимальных объемах проб. Основными показателями качества РФП, представленными в фармакопеех ведущих стран, являются объемная активность, наличие радионуклидных примесей и радиохимическая чистота. Первые два показателя не являются постоянной величиной и изменяются в течение срока годности препарата. Поэтому количественные значения этих показателей должны быть связаны со временем изготовления или поставки препарата.

Необходимо отметить, что некоторые показатели качества (например, стерильность и апирогенность) не могут быть измерены в течение

срока годности РФП. Поэтому в ведущих зарубежных фармакопеях имеются указания, что результаты контроля РФП по этим показателям могут быть получены после использования РФП.

Таким образом, РФП представляют собой отдельный специфический класс препаратов, что стало причиной включения их в национальную фармакопею основной фармакопейной статьи ОФС 42—0073—07 «Радиофармацевтические препараты». Рассмотрим основные положения этого документа.

Показатели контроля качества РФП можно классифицировать следующим образом (рис. 4.8).

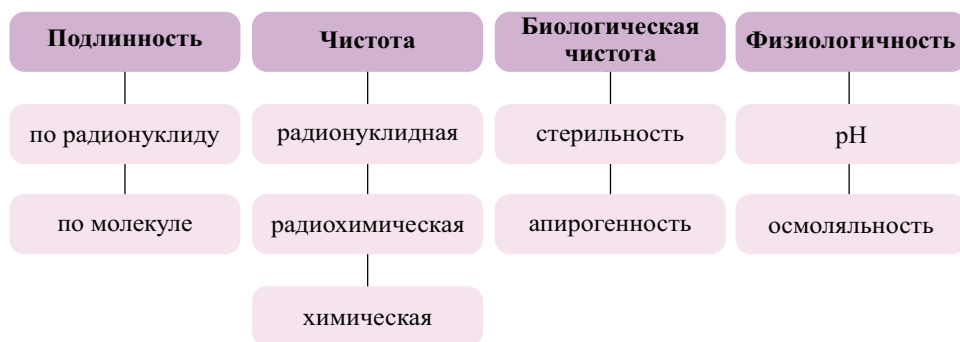


Рис. 4.8. Классификация показателей контроля качества радиофармацевтических препаратов

Установление подлинности готового радиофармацевтического препарата проводят по радионуклиду и по молекуле.

Каждый радионуклид характеризуется своим периодом полураспада и энергетическим спектром ионизирующего излучения. Идентификацию РН проводят:

- по спектру (γ -, β - и рентгеновское излучение);
- слою половинного ослабления (β -излучение);
- периоду полураспада (любое излучение).

Для установления подлинности радионуклидов, входящих в состав диагностических РФП, обычно используют гамма-спектрометрию (рис. 4.9). γ -излучающие РН испускают кванты, имеющие уникальный для этого РН γ -спектр. Это свойство используют при идентификации РН, присутствующих в источнике, и в определении их количества, что обеспечивает оценку наличия радионуклидных примесей (РНП) путем детектирования других пиков, отличающихся от ожидаемых.

Рис. 4.9. Гамма-спектрометр МУСНА¹

Для идентификации чистых β -излучающих радионуклидов рекомендуется определять граничные энергии β -спектров или зависящие от них параметры. Например, идентификацию проводят с помощью кривых поглощения β -излучения в алюминии по величине слоя половинного ослабления следующим образом: находят зависимость скорости счета от толщины слоя d алюминиевого поглотителя, помещаемого между источником и счетчиком. Кривая поглощения, представляющая собой зависимость логарифма скорости счета $\ln I$ от толщины d поглотителя, имеет прямолинейный участок:

$$\ln I = -\mu \cdot d + C, \quad (4.1)$$

где μ — массовый коэффициент поглощения. По значению коэффициента массового поглощения определяют величину слоя половинного ослабления $L_{1/2}$ (г/см²):

$$L_{1/2} = \frac{\ln 2}{\mu}. \quad (4.2)$$

Для определения периода полураспада измеряют величину активности (или любой пропорциональной ей величины, например, скоро-

¹ Иллюстрация с сайта компании Elysia-raytest. URL: <https://www.elysia-raytest.com/en/cataloglight/mucha~039ace3a-49b8-4312-b730-cc77e3ca812c> (дата обращения: 10.10.2020).

сти счета, площади участка спектра и т. д.) в зависимости от времени. Детектор выбирают в зависимости от вида излучения, испускаемого анализируемым РН.

Активность РН в препарате указывают на определенную дату, а для препаратов, содержащих РН с периодом полураспада менее 10 суток, также и на определенный час. Для препаратов, содержащих РН с периодом полураспада менее 1 суток, активность указывают с учетом минут.

Для установления подлинности РФП по молекуле используют методы высокоэффективной жидкостной (ВЭЖХ), тонкослойной (ТСХ) и газовой (ГХ) хроматографии. Отличительной особенностью высокоэффективной жидкостной хроматографии является использование высокого давления и мелкозернистых сорбентов (рис. 4.10). Это позволяет быстро и полно разделять сложные смеси веществ.



Рис. 4.10. Прецизионный жидкостный хроматограф *Agilent Technologies Infinity*¹

Для тонкослойной хроматографии используют пластинки с алюминиевой или пластиковой основой с последующим радиометрическим анализом полученных хроматограмм (рис. 4.11). В этом методе вещества различаются по их относительному положению на хромато-

¹ Иллюстрация с сайта Agilent Technologies Infinity. URL: <https://www.directindustry.com.ru/prod/agilent-technologies-life-sciences-and-chemical/product-32598-1096755.html> (дата обращения: 10.10.2020).

графической полоске. Пробу, содержащую РФП, наносят на стартовую линию полоски. Затем полоску помещают в хроматографическую камеру и один ее конец погружают в растворитель (подвижную фазу). Под действием капиллярных сил растворитель движется по полоске, растворяя и увлекая за собой компоненты образца.



Рис. 4.11. Система тонкослойной хроматографии *mini GITA Star*¹

Газовая хроматография — метод разделения летучих компонентов, при котором подвижной фазой служит инертный газ-носитель, протекающий через неподвижную фазу с большой поверхностью (рис. 4.12). Разделение основано на различиях в летучести и растворимости компонентов разделяемой смеси. Газовую хроматографию широко используют для анализа органических соединений (например, остаточных количеств органических растворителей) и других химических и радиохимических примесей. С точки зрения чистоты радиофармацевтического препарата выделяют радионуклидную, радиохимическую и химическую чистоту.

Радионуклидная чистота (РНЧ) — это отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата:

$$\text{РНЧ} = \frac{A_{\text{РН}}}{A_{\text{РФП}}} \cdot 100 \%. \quad (4.3)$$

¹ Иллюстрация с сайта компании Elysia-raytest. URL: <http://www.elysia-raytest.com/en/cataloglight/minigita~6a58bf99-6d28-42d3-99c4-b3a01b9e1354> (дата обращения: 10.10.2020).



Рис. 4.12. Газовый хроматограф *Agilent*¹

Радионуклидные примеси (РНП) — примеси других радионуклидов. Активность обнаруженной примеси приводят в процентах по отношению к активности основного РН в препарате на определенную дату:

$$\text{РНП} = \frac{A_{\text{примеси}}}{A_{\text{РН}}} \cdot 100 \%. \quad (4.4)$$

Радионуклидные примеси (РНП) появляются на стадии получения требуемого РН в реакторе, на ускорителе или в генераторе. Они могут образовываться за счет побочных ядерных реакций между бомбардирующими частицами и стабильными изотопами элементов, входящих в состав мишени. РН осколочного происхождения обычно со-

¹ Иллюстрация с сайта компании Agilent Technologies. URL: <https://www.agilent.com/en/products/gas-chromatography/gc-systems/7820a-gc-system> (дата обращения: 10.10.2020).

держат примеси других осколочных нуклидов и продукты их распада. Для генераторных изотопов радионуклидной примесью может оказаться материнский РН.

Требования к радионуклидной чистоте (РНЧ) диагностических РФП объясняются двумя основными причинами. Во-первых, методики визуализации основаны на регистрации основного РН по одной из его характерных γ -линий. Присутствие других РН с отличающимися γ -линиями ухудшает пространственное разрешение медицинского изображения. Во-вторых, присутствие РНП увеличивает лучевую нагрузку на пациента. В зависимости от ядерно-физических характеристик (периода полураспада, типа и энергии излучения) и биологического распределения некоторые РНП могут давать значительный вклад в общую дозу облучения.

В органических радиофармпрепаратах РНП обычно составляют незначительную величину. Это связано с тем, что готовый продукт получают в результате множества операций, при проведении которых происходит полное или частичное отделение РНП.

Радиохимическая чистота (РХЧ) — основной показатель качества РФП, определяющий фармакокинетику препарата и достоверность получаемой медицинской информации. Радиохимическая чистота — это отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в устойчивой химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате:

$$\text{РХЧ} = \frac{A_{\text{РН, осн}}}{A_{\text{РН}}} \cdot 100 \% \quad (4.5)$$

Радиохимические примеси (РХП) — это примеси химических соединений, отличных от основного вещества, составляющего препарат, но содержащих тот же радионуклид:

$$\text{РХЧ} = \frac{A_{\text{РН, примеси}}}{A_{\text{РН}}} \cdot 100 \%. \quad (4.6)$$

Радиохимические примеси могут образовываться в результате производства РН, последующих химических операций, неполной очистки продукта или химических изменений в результате его хранения. Возможность появления РХП особенно велика в РФП, получаемых методами химического синтеза или биосинтеза.

Радиохимически чистым можно считать препарат, в котором 97–98 % активности обусловлено основным веществом. Требование к РХЧ должно выполняться в течение всего срока годности РФП. Для определения РХЧ могут быть использованы любые методы аналитического разделения (тонкослойная хроматография, электрофорез, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография и др.). Часто для анализа РХЧ используют методы ТСХ и ВЭЖХ.

Для установления химической чистоты радиофармацевтического препарата и количественного определения компонентов, входящих в его состав, можно использовать любые пригодные методы физико-химического анализа. Принимая во внимание требования радиационной безопасности, а также небольшой объем РФП в серии, следует учитывать необходимость минимизации проб испытуемого препарата. Кроме того, предпочтение отдается методам экспресс-анализа с использованием дистанционно управляемого оборудования.

Химический контроль включает:

- описание внешнего вида, прозрачности (для растворов) и цветности лекарственной формы РФП;
- сведения о растворимости для твердых лекарственных форм (лиофилизатов, капсул);
- установление подлинности и количественного содержания основного вещества;
- установление подлинности и количественного содержания добавок, стабилизаторов и консервантов (вспомогательных веществ);
- измерение pH и определение других физико-химических характеристик препарата;
- определение нормируемого содержания возможных химических примесей.

Химическими примесями являются остаточные количества реагентов, не вступивших в реакцию, продукты побочных реакций, катализаторы и др. Обычно специально определяют содержание веществ, используемых в процессе синтеза, которые могут быть токсичными. Например, в радиофармацевтическом препарате ^{18}F -фтордезоксиглюкозы определяют содержание канцерогена криптофикса, применяемого в процессе синтеза в качестве катализатора. Другим источником примесей является радиационное разложение меченых препаратов.

Пределы содержания химических примесей определяются обеспечением безопасности препарата и рекомендациями ГФ РФ. Обяза-

тельным является определение примесей свинца, железа, мышьяка, а также металлов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и/или радионуклидных генераторов. Технологическое описание этих аналитических методов изложено в соответствующих фармакопейных статьях ГФ РФ.

С точки зрения необходимых биологических свойств радиофармацевтические препараты для инъекций должны быть стерильными и апирогенными.

Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов в готовом лекарственном средстве. Стерилизация РФП может быть проведена одним из следующих методов: стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование), сухожаровая стерилизация, радиационная стерилизация. Для радиофармпрепаратов, которые не могут быть подвергнуты финишной стерилизации (например, меченые антитела или пептиды), необходимо обеспечить производство РФП в асептических условиях и фильтрацию готового продукта через антибактериальные фильтры.

Испытание на стерильность выполняют в соответствии с методиками, изложенными в ГФ РФ. Препарат считается стерильным при отсутствии роста микроорганизмов в питательных средах. Из-за короткого периода полураспада РН, входящих в состав большинства РФП, результаты анализов на стерильность получают после использования конкретной партии. Для РФП контроль соблюдения условий стерилизации должен гарантировать стерильность препарата, а испытание на стерильность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов, стерилизуемых автоклавированием, и каждой партии препаратов, приготовляемых в асептических условиях или стерилизуемых в сухожаровом шкафу.

Появление метода определения пирогенов в лекарственных средствах было обусловлено тем, что внутривенное введение пациенту препарата, содержащего пирогены, могло привести к летальному исходу. Пирогены — это высокотоксичные для человека эндотоксины (липополисахаридные осколки клеточных стенок), которые образуются при разрушении бактериальной клетки. Эндотоксины устойчивы к обычным способам стерилизации и обладают широким спектром биологических эффектов, нежелательных для человека. Одним из таких эффектов является повышение температуры тела и лихорадка. Основным источником эндотоксинов обычно является вода, ис-

пользуемая в процессах синтеза и очистки. В некоторых случаях пирогены обнаруживаются во флаконах, а также в химических веществах и материалах, используемых в процессе производства лекарственного средства.

Для определения бактериальных эндотоксинов в настоящее время используют метод геля-тромб теста. Методика заключается в следующем: образцы препарата и специальный реактив (ЛАЛ) помещают в специальные апиrogenные пробирки и инкубируют при температуре 37 °С. Через 60 мин пробирки извлекают. Образование устойчивого геля регистрируют при однократном и осторожном переворачивании пробирок на 180°. Если при этом гель не сползает по стенкам пробирок, то результат испытания считают положительным, а испытываемую серию препарата бракуют, как содержащую большое количество эндотоксинов и пирогенную.

В нормативных документах обычно указывают содержание бактериальных эндотоксинов (БЭ) на максимальную дозу препарата в миллилитрах (ЕЭ/мл) с учетом способа его введения. Предельное содержание БЭ рассчитывают по формуле $175 \text{ ЕЭ}/V$, где V — максимальная доза препарата в мл в конце срока годности (наибольшая по объему доза препарата с наименьшей объемной активностью). Испытание РФП, поставляемых в медицинские учреждения в готовой для использования форме, на бактериальные эндотоксины или пирогенность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов.

Идентификация физиологичности радиофармацевтических препаратов подразумевает определение водородного показателя рН и осмолярности раствора. Определение водородного показателя рН раствора РФП проводят в соответствии с требованиями ГФ РФ. Свойство осмолярности характеризует создаваемое растворами осмотическое давление и является одной из важнейших характеристик инъекционных растворов РФП. Растворы РФП должны быть изотоническими, т. е. равными по осмолярности 0,9 % раствору хлорида натрия NaCl.

На каждый радиофармацевтический препарат, применяемый в медицинском учреждении или направляемый на клинические испытания, составляется и утверждается нормативная документация, характеризующая качество РФП. Если в результате анализов получают значение любого из параметров, не соответствующее нормативному, то всю серию РФП бракуют и уничтожают.

4.3. Требования надлежащей производственной практики при производстве радиофармацевтических препаратов

В мировой фармацевтической практике одним из важнейших документов, определяющих требования к производству и контролю качества лекарственных средств (ЛС) для человека и животных, являются «Правила надлежащей производственной практики» (GMP — *Good Manufacturing Practice*). В странах Евросоюза правила “*EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*” действуют уже более тридцати лет. С января 2005 г. в России введен идентичный европейскому ГОСТ Р 52249—2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который в новой редакции с некоторыми дополнениями — ГОСТ Р 52249—2009 — введен в действие с 1 января 2010 г. Впоследствии правила надлежащей производственной практики были утверждены приказом Минпромторга России 14 июня 2013 г. № 916. В настоящее время требования GMP являются обязательным набором правил, который подлежит проверке государством.

Правила GMP направлены на обеспечение высокого уровня качества и безопасности ЛС, на гарантирование того, что ЛС произведено в соответствии со своим составом и технологией, не содержит посторонних примесей, маркировано и упаковано надлежащим образом, сохраняет свои свойства в течение всего срока годности. Правила GMP устанавливают требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

Производство и обращение РФП представляют потенциальную опасность. Особое внимание необходимо уделять предотвращению перекрестного загрязнения, наличию остатков радиоактивных материалов и удалению отходов. Из-за того, что РН имеют короткий срок хранения, допускается выпускать некоторые РФП до завершения процедуры контроля качества. В этом случае должен быть четко и подробно определен порядок выпуска препаратов, включая ответственность персонала и требования к оценке эффективности системы обеспечения качества.

Производитель готового РФП должен иметь описание процессов производства готового лекарственного средства и указать, какие тре-

бования GMP распространяются на различные технологические процессы, операции и стадии. Производитель ЛС должен организовать их производство так, чтобы ЛС соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и не создавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Для выполнения этого условия производитель должен выявить факторы, влияющие на качество ЛС, и свести их к минимуму. К основным факторам относятся: персонал, помещения, технологическое оборудование, производство, контроль качества и документирование. Для обеспечения управления качеством на предприятии действует система обеспечения качества.

Все технологические операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности и допущенным к работам по состоянию здоровья. Персонал, участвующий в производстве РФП (включая занятых уборкой и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.

К руководящим работникам предприятия, ответственным за соблюдение Правил GMP, относятся руководители производства, руководитель службы контроля качества и уполномоченное лицо (сотрудник предприятия-производителя, принимающий окончательное решение о выпуске серии ЛС). Уполномоченное лицо — это главный специалист на производстве, который отвечает за поступление в обращение качественных ЛС.

Производство РФП должно быть организовано в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к окружающей среде и радиационной безопасности. Все технологические операции, включающие использование радиоактивных материалов, должны выполняться в специальных помещениях и на специализированном оборудовании, предназначенном для производства РФП.

Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи, в общем случае — устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции. В основе принципов планировки помещений по GMP лежит требование создания отдельных зон: производственной (расположение помещений которой должно соответствовать логической последовательности произ-

водственных операций), зоны складирования, зоны контроля качества, вспомогательных зон. При этом к каждой из зон предъявляются специфические требования к отделке стен, полов, потолков и организации воздушных потоков.

Чистые помещения — это помещения с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированные и используемые таким образом, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений (рис. 4.13).



Рис. 4.13. Пример конструкции чистых помещений

Производство стерильных радиофармацевтических препаратов должно быть организовано в чистых помещениях с воздушными шлюзами (рис. 4.14) для обеспечения доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности.



Рис. 4.14. Воздушный шлюз¹

Чистые помещения при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

А — локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции (например, зоны фасовки и зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии). В таких зонах используют ламинарный поток воздуха с определенной скоростью;

В — зона, непосредственно окружающая зону *А* и предназначенная для асептического приготовления лекарств и наполнения тары готовой продукции;

С и *Д* — чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

При передаче материалов из помещения с одним классом чистоты в помещение с другим классом чистоты (обычно — более высоким)

¹ Иллюстрация с сайта компании AWTech. URL: <https://www.awt.ru/catalog/410/5153/> (дата обращения: 10.10.2020).

предусматриваются передаточные окна. Передаточные окна предотвращают попадание в материалы частиц, а также снижают необходимость в перемещениях персонала, что повышает уровень чистоты (рис. 4.15).



Рис. 4.15. Передаточные окна¹

Соблюдение требований по чистоте воздуха в рабочих зонах достигается в первую очередь организацией ламинарного потока стерильного воздуха, поступающего с определенной скоростью в зону более высокого класса (например, А). При этом в зоне создается определенное избыточное давление, а в зону более низкого класса воздух будет поступать из зоны А за счет перепада давления, так, чтобы была исключена возможность обратного поступления воздуха из более «грязных» зон в чистые.

Фактически основным требованием организации потоков воздуха по условиям GMP должен быть приток чистого воздуха в рабочую зону с более высоким классом. Эти требования прямо противоположны требованиям радиационной безопасности, согласно которым все операции с радиоактивными веществами следует проводить в условиях вытяжки воздуха из рабочей зоны в специальную вентиляцию.

Рециркуляция воздуха из помещений, в которых выполняется работа с РФП, не допускается за исключением случаев, когда приме-

¹ Иллюстрация с сайта компании AWTech. URL: <https://www.awt.ru/catalog/415/ks/> (дата обращения: 10.10.2020).

ние рециркуляции обосновано. В вытяжных системах должна быть предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах должна быть предусмотрена защита от загрязнения частицами и микроорганизмами. Направление потока воздуха внутри радиохимической лаборатории должно быть от зон с наименьшим уровнем активности к зонам с наибольшим уровнем активности. На практике это осуществляется путем подачи свежего воздуха в коридоры. Этот воздух из производственных лабораторий поступает в боксы и фильтруется перед тем, как его выбрасывают в атмосферу.

На любую процедуру, выполняемую в рамках производственного процесса и контроля качества РФП, составляется документация, оформленная в установленном порядке и соответствующая информации, содержащейся в регистрационном досье на препарат. *Регистрационное досье* — это комплект документов, представляемый вместе с заявкой на регистрацию препарата. Этот комплект документов должен содержать результаты исследований по разработке ЛС, технологическую документацию (методики, регламенты, проект фармакопейной статьи предприятия, отчеты о доклинических и клинических испытаниях и др.). Ход производства каждой серии продукции, разрешение на ее реализацию и все факторы, влияющие на качество готовой продукции, отражаются в протоколе на серию.

Вопросы для самоконтроля к главе 4

1. Перечислите основные методы синтеза радиофармацевтических препаратов.
2. Объясните, почему необходимо осуществлять автоматизацию технологических процессов во время синтеза радиофармпрепаратов.
3. По каким основным показателям осуществляется контроль качества радиофармацевтических препаратов?
4. Какие радиометрические измерения проводятся при проведении контроля качества радиофармпрепаратов? В чем состоит отличие понятий «радиохимическая чистота» и «радионуклидная чистота»?

5. Перечислите основные требования GMP, предъявляемые к помещениям и оборудованию для производства радиофармпрепаратов.
6. Что такое «чистые помещения», как они подразделяются и оборудуются?

Типовые тесты для самоконтроля к главе 4

1. Основными механизмами синтеза РФП являются...
 - а) внедрение РН в молекулу
 - б) реакции изотопного обмена
 - в) реакции осаждения
 - г) экстракция растворителями
2. Радиофармацевтические препараты, содержащие изотоп ^{18}F , получают с использованием...
 - а) только реакций электрофильного фторирования
 - б) нуклеофильных реакций фторирования на основе ^{18}F в форме фторида
 - в) хелатирующих агентов
 - г) ферментативных реакций
3. Какое утверждение верно в отношении анализа радиохимической чистоты радиофармпрепаратов?
 - а) анализ не является обязательной ежедневной процедурой, выполняется не реже одного раза в неделю;
 - б) анализ не требуется, если проводится определение радионуклидной чистоты;
 - в) анализ должен быть выполнен для каждого производства радиофармпрепарата до введения пациенту;
 - г) рекомендуемая практика требует проведения радиохимических испытаний только к концу рабочего дня.
4. Радионуклидная чистота — это отношение...
 - а) активности основного радионуклида к общей активности препарата
 - б) активности радионуклидных примесей к активности основного радионуклида
 - в) активности радионуклида, который присутствует в препарате

в устойчивой химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате

- г) активности радиохимических примесей к общей активности препарата

5. Выберите верные утверждения...

- а) все рекламации должны быть рассмотрены в соответствии с письменными документированными процедурами
- б) операции отзыва продукции могут выполняться только во время обычного рабочего дня
- в) операции отзыва продукции должны инициироваться незамедлительно в любое время
- г) письменные процедуры отзыва продукции не нужны, если технический персонал проинформирован

5. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Основными диагностическими процедурами *in vivo* в ядерной медицине являются статическая (планарная) сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), основанные на регистрации γ -излучения, и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в которой регистрируются аннигиляционные γ -кванты с энергией 511 кэВ. Получение медицинского изображения в этих диагностических процедурах основано на регистрации γ -излучения внешним сцинтилляционным детектором и получении множества проекций распределения радиофармпрепарата в организме.

5.1. Устройство и принцип работы гамма-камеры и ОФЭКТ-сканера

Большинство радионуклидов, которые используются для статической сцинтиграфии и ОФЭКТ, испускают γ -кванты с энергией от 50 до 200 кэВ. При более низких значениях энергии γ -излучения характерно увеличение поглощения этих квантов в тканях организма. С увеличением энергии снижается эффективность регистрации γ -излучения детекторами и усложняется техника коллимации.

Для детектирования γ -излучения используются сцинтилляционные детекторы (рис. 5.1). Излучение поглощается в кристалле сцинтиллятора, который преобразует энергию γ -квантов в фотоны видимого света. Эти фотоны взаимодействуют с фотокатодом фотоэлектронно-

го умножителя (ФЭУ), выбивая из него электроны, которые умножаются серией динодов в трубке ФЭУ. В результате на выходе формируется импульс, пропорциональный энергии исходного γ -кванта. Эта общая схема регистрации γ -излучения сцинтилляционным детектором является основой для большинства систем в ядерной медицине.

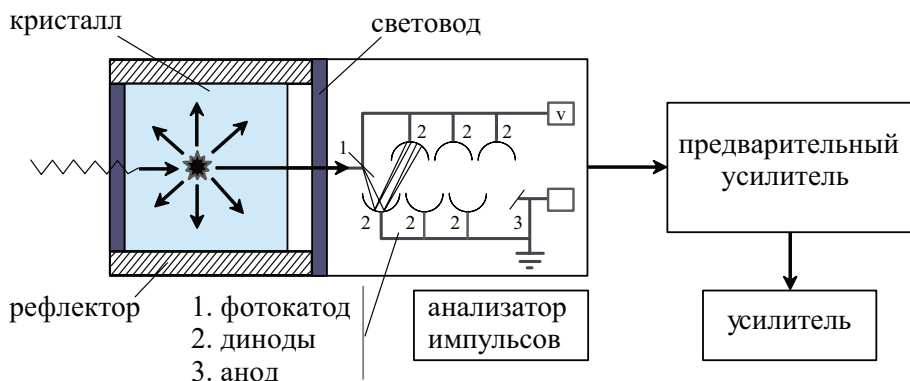


Рис. 5.1. Блок-схема сцинтилляционного детектора

γ -кванты, попадающие на сцинтилляционный кристалл, поглощаются по двум механизмам: комптоновскому рассеянию и фотоэффекту. Желательно, чтобы сцинтиллятор поглощал максимум фотонов по механизму фотоэффекта. При фотоэффекте γ -квант поглощается атомом кристалла, и его энергия расходуется на ионизацию вещества детектора. В результате образуется большое количество свободных электронов и дырок, которые могут рекомбинировать, испуская кванты света. Однако не все электронно-дырочные пары приводят к излучательной рекомбинации. В кристалле всегда присутствуют дефекты, которые можно разделить на две группы: центры люминесценции и центры поглощения (тушения), в которых энергия, выделяющаяся при захвате электрона, рассеивается без высвечивания. Поэтому при люминесценции выделяется лишь часть энергии (около 3%), потерянной в сцинтилляторе прошедшим через него γ -квантом.

В чистом кристалле NaI значение запрещенной зоны очень большое, и испускаемый фотон будет иметь длину волны, значительно превосходящую видимый диапазон света, что неудобно для регистрации излучения. Для устранения этого в кристалл добавляется примесь таллия (активатора) в малых концентрациях. Возбужденные энергетические

уровни таллия находятся в запрещенной зоне кристалла NaI, поэтому для переноса электрона из валентной зоны требуется меньше энергии. Активатор увеличивает выход фотонов с малой энергией (~ 3 эВ) и длиной волны около 415 нм (сине-зеленая область), что соответствует спектральным характеристикам фотокатодов ФЭУ. Количество фотонов света, образованных в сцинтилляторе, прямо пропорционально количеству γ -квантов и их энергии. Разрешающая способность по энергии в диапазоне 100–200 кэВ для этих детекторов составляет около 10–15 %.

Интенсивность световой вспышки, возникшей в результате попадания γ -кванта в сцинтиллятор, уменьшается во времени по экспоненциальному закону. Время, за которое интенсивность свечения уменьшается в e раз, называется временем высвечивания сцинтиллятора. Эта характеристика определяет мертвое время кристалла — минимальный промежуток времени между двумя γ -квантами, следующими друг за другом, когда они могут быть зарегистрированы как отдельные события. Для кристалла NaI (Tl) мертвое время составляет 200 нс.

Для того чтобы вспышки люминесценции можно было зарегистрировать, сцинтиллятор должен быть прозрачен для собственного излучения. Большинству сцинтилляционных кристаллов придают требуемую форму горячим прессованием или штамповкой. Этот способ получения приводит к большой поликристалличности сцинтиллятора, однако такой кристалл обладает такой же прозрачностью и световым выходом, что и монокристалл.

Фотоны, попадающие на фотокатод ФЭУ, вызывают импульс электрического тока. Из-за несовпадения между спектром испускаемых фотонов и спектральной чувствительностью фотокатода ФЭУ только часть фотонов, попадающих на фотокатод, способна выбить электроны. Поэтому спектральный состав излучения также является важной характеристикой (обычно указывается длина волны, соответствующая максимуму спектра люминесценции сцинтиллятора).

Для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оптимальным считается NaI (Tl). Этот кристалл имеет хороший световой выход и прозрачен к собственному излучению. Несмотря на гигроскопичность и, следовательно, необходимость герметизации, этот кристалл практически незаменим при регистрации γ -излучения с энергией 100–200 кэВ. При энергии 140 кэВ толщина слоя половинного ослабления составляет 2,3 мм. Таким образом, в кристалле толщиной около 12 мм поглощается около 90 % γ -квантов с энергией 150 кэВ.

В конструкции детектора очень важно, чтобы большая часть фотонов света достигла фотокатода. Из-за высокого коэффициента преломления кристалла NaI (Tl), равного 1,85, для оптического контакта сцинтиллятора и ФЭУ необходимо применять световод из прозрачной пластмассы с коэффициентом преломления, близким к 1,85. Форму световода тщательно подбирают в соответствии с конфигурацией фотокатода ФЭУ.

В детекторах иногда используют кристаллы CsI, что позволяет уменьшить толщину кристалла. Для изготовления детекторов, используемых в ПЭТ и КТ, часто применяют кристаллы германата висмута (BGO) или ортосиликата лютеция (LSO). Благодаря высокой плотности и большому атомному номеру эти материалы практически вытеснили кристаллы NaI (Tl). Несмотря на то, что световой выход у этих кристаллов меньше, чем у кристалла NaI, это не является существенным недостатком, т. к. потоки γ -квантов в ПЭТ и КТ высокие.

Для получения и регистрации ориентированных в одном направлении γ -квантов используют коллиматоры; т. к. γ -лучи не могут фокусироваться аналогично фотонам света, то формирование изображения сопряжено с дискриминацией части γ -квантов. Коллиматор необходим для проецирования изображения распределения радиофармпрепаратов на сцинтиллятор. Коллиматор обеспечивает такие условия регистрации, при которых каждая часть кристалла «видит» только небольшую часть пациента. Простейший коллиматор представляет собой свинцовый блок с цилиндрическим отверстием (рис. 5.2).

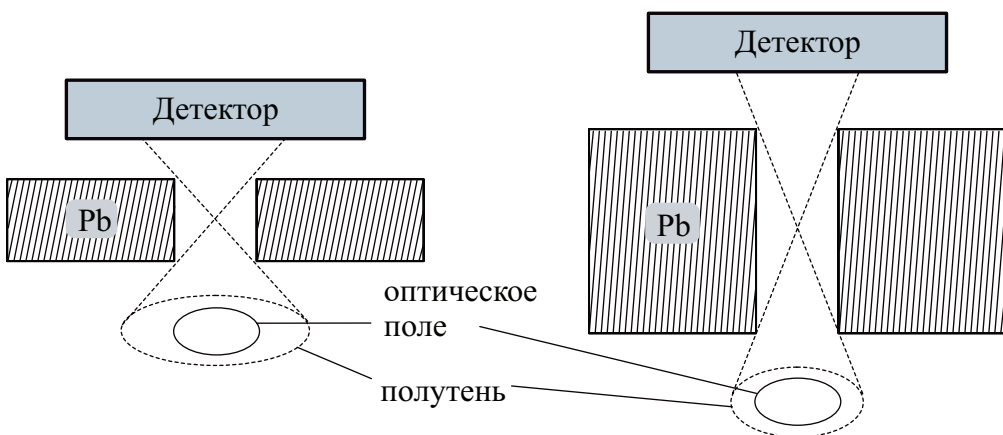


Рис. 5.2. Коллиматор с цилиндрическим отверстием

Коллиматор с параллельными отверстиями создает соответствие 1 : 1 между объектом и его проекцией на сцинтиллятор. Коллиматор содержит до нескольких тысяч параллельно расположенных отверстий, каждое из которых работает как коллиматор с одним отверстием. Толщина перегородки (септа) и число отверстий зависят от регистрируемой энергии γ -излучения.

На рис. 5.3 показаны основные типы коллиматоров, используемых в ядерной медицине. Пинхольный коллиматор (от англ. *pin-hole* — булавочное отверстие) — это коллиматор с одним сходящимся отверстием. Этот коллиматор собирает все лучи внутри телесного угла, попадающие в щель, и дает увеличенное перевернутое изображение. Пинхольный коллиматор очень удобен для маленьких объектов, которые можно поместить вплотную к коллиматору. У небольших животных (например, крыс) подобная визуализация используется для отображения таких маленьких структур, как отдельные камеры сердца.

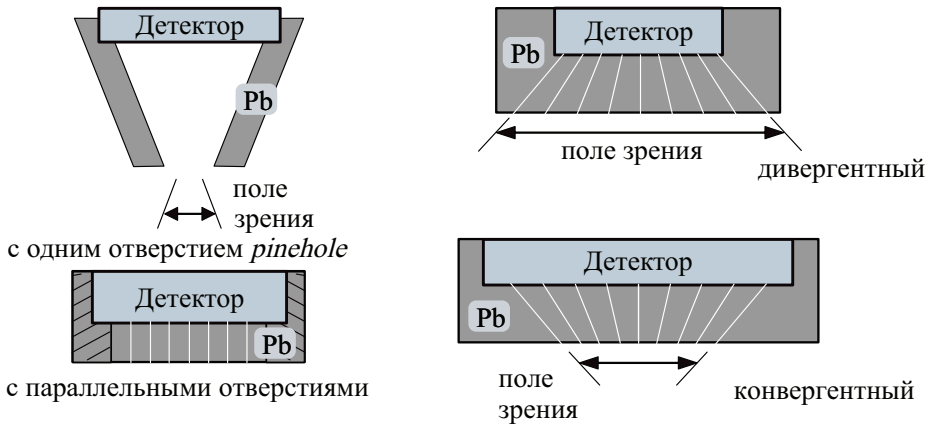


Рис. 5.3. Типы коллиматоров

В многощелевом конвергентном коллиматоре все щели «смотрят» в одну точку — фокус. Этот коллиматор имеет много общего с пинхольным коллиматором, но обладает большей чувствительностью. Поскольку активность точки фокуса в конвергентном коллиматоре представляется всеми щелями коллиматора, то фокусный план фиксируется с исключительной чувствительностью. Поле зрения конвергентного коллиматора меньше, чем у аналогично расположенного

коллиматора с параллельными щелями, и он позволяет получить увеличенное изображение объекта. В многощелевом дивергентном коллиматоре поле зрения больше площади проекции. Такие коллиматоры ранее применялись в камерах с маленькими кристаллами, т. к. создавали уменьшенное изображение.

Наиболее традиционный материал коллиматора — свинец, сочетающий высокий атомный номер и высокую плотность ($Z = 82$, $\rho = 11,35 \text{ г/см}^3$). Высокоэнергетическое γ -излучение (например, от ^{131}I с энергией 364 кэВ) может проникать через края стенок коллиматора и увеличивать размер области полутени. Для свинцового коллиматора с параллельными щелями и фотонов с энергиями 100–200 кэВ толщина материала между рядами щелей составляет несколько миллиметров и выбирается таким образом, чтобы проникновение γ -квантов через перегородки не превышало 5 %.

После выбора материала коллиматора другой важной задачей является достижение баланса между чувствительностью и разрешением. Разрешение коллиматора — это способность различить две точки на плане источника. Чувствительность системы визуализации — минимальное количество активности, достоверно детектируемое системой. Высокочувствительный коллиматор и коллиматор с высокой разрешающей способностью используют в зависимости от регистрируемой энергии γ -квантов — оба могут располагать однотипной структурой отверстий, но коллиматор с высокой разрешающей способностью должен иметь большую длину отверстий по сравнению с высокочувствительным коллиматором. При выигрыше в разрешении в два раза чувствительность уменьшается в четыре раза, поэтому проектирование коллиматоров основывается на компромиссе между чувствительностью и пространственным разрешением.

Радиофармацевтический препарат, содержащий γ -излучающий радионуклид, как точечный источник излучает γ -кванты по всем направлениям. Однако только часть этих квантов движется по направлению к детектору. Фотоны, не попадающие в отверстия коллиматора, не детектируются. Только фотоны, движущиеся внутри небольшого телесного угла для каждой щели коллиматора, могут быть зарегистрированы и вносить вклад в формирование изображения (рис. 5.4). Остальные фотоны вне этого угла будут проходить мимо или поглощаться веществом коллиматора. Телесный угол определяется как отношение пло-

щади детектора, который «видит» источник, к площади сферы с радиусом R (обычно R — это расстояние между источником и детектором). Этот фактор иногда называют геометрической эффективностью регистрации излучения.

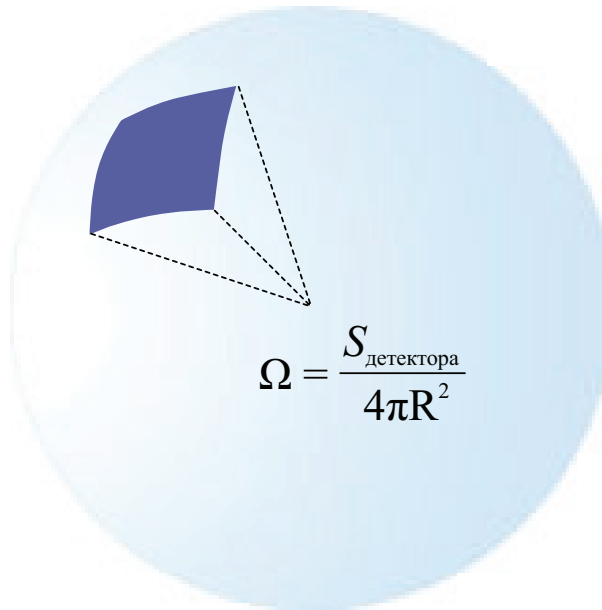


Рис. 5.4. Угловой фактор, определяющий чувствительность детектора

Чувствительность метода ОФЭКТ зависит от геометрической эффективности регистрации излучения. Таким образом, часть фотонов (с учетом коллимации), формирующая изображение, очень невелика — от 10^{-5} до 10^{-4} . Это главная причина, по которой метод ПЭТ (в котором не используются коллиматоры) имеет большую чувствительность, чем метод ОФЭКТ.

γ -кванты, используемые для получения изображения, должны иметь уровень энергии достаточный, чтобы не очень сильно поглощаться в организме, и в то же время не слишком высокий, чтобы их регистрация была эффективной. Большинство используемых в диагностике радионуклидов испускают γ -кванты с энергией от 50 до 200 кэВ. В этом энергетическом диапазоне доминирующей формой потерь в организме является комптоновское рассеяние. При этом взаимодействии можно считать, что падающий γ -квант налетает на электрон и отскакивает

с пониженной энергией с некоторым угловым отклонением от первоначального движения. Часть начальной энергии γ -кванта передается электрону и рассеивается в организме. Возможные направления движения γ -квантов из организма изображены на рис. 5.5.

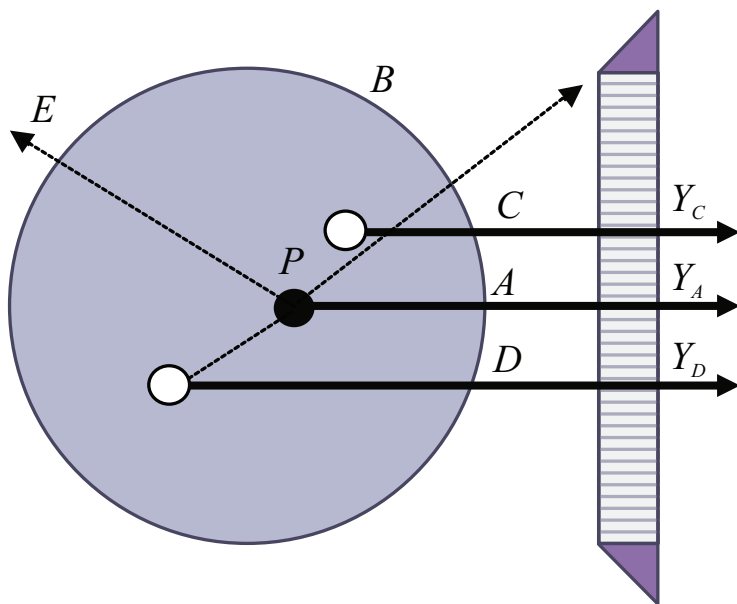


Рис. 5.5. Направления движения γ -квантов в организме

Пусть P — источник излучения, A — «хорошие» γ -кванты, которые выходят из тела без взаимодействий и попадают в щель коллиматора. D и C — γ -кванты после комптоновского рассеяния, они увеличивают размер тени и не дают представления об истинном положении источника (радиофармпрепарата). B — γ -кванты, которые покидают организм без взаимодействий, но задерживаются в коллиматоре и не вносят вклад в изображение. E — γ -кванты, которые покидают тело без взаимодействия и не регистрируются детектором.

Все γ -кванты, следующие параллельно пути A , составляют очертание, которое является двумерным представлением распределения активности радиофармпрепарата в теле пациента. Комптоновское рассеяние вносит существенный вклад в деградацию медицинского изображения. γ -кванты после комптоновского рассеяния, теряя мало энергии и следуя тем же курсом (параллельно пути A), ухудшают качество изображения и делают неточным определение активно-

сти. От рассеянных фотонов поступает около 30 % сигналов, которые вносят свой вклад в регистрацию.

Рассеяние стараются корректировать с помощью трансмиссионных измерений и использования внешнего источника излучения. Специальные алгоритмы, а также параллельные или последовательные (по времени) трансмиссионные измерения позволяют учесть потери, связанные с эффектами ослабления излучения при прохождении через ткани организма.

При сцинтилляционной вспышке внутри кристалла свет распределяется между ФЭУ, соотношение сигналов от которых позволяет определить расположение вспышки и локализацию радиофармпрепарата. ФЭУ расположены над кристаллом в гексагональном порядке и соединяются с ним световодом. ФЭУ должны быть идентичными и тщательно подбираются по коэффициенту усиления, чтобы обеспечить максимально однородную чувствительность.

Сцинтилляционный кристалл и электронные устройства γ -детектора помещают в свинцовый экран. Для уменьшения массы вращающихся частей приходится значительно уменьшать габариты защитного экрана, поэтому многие γ -камеры снабжены экранами, которые достаточны лишь для минимальной защиты от низкоэнергетических γ -квантов (с энергией менее 250 кэВ), и это, вместе с использованием тонких кристаллов, позволяет применять лишь низкоэнергетические радионуклиды (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl).

Дальнейшее развитие методов сцинтиграфической визуализации в ядерной медицине было стимулировано появлением технологии однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая сделала возможным трехмерное представление результатов сцинтиграфии. ОФЭКТ — это диагностическая процедура, основанная на регистрации отдельных γ -квантов, которые образуются при распаде радионуклидов, входящих в состав радиофармпрепаратов. Современная гамма-камера создает чрезвычайно точное двухмерное изображение трехмерного распределения радиоактивности в организме. Вращение вокруг пациента одного или нескольких γ -детекторов позволяет получить любое количество таких двухмерных проекций, и на основании компьютерной обработки полученных данных произвести реконструкцию объемного распределения активности радиофармпрепарата. Это распределение может быть представлено в виде срезов.

5.2. Устройство и принцип работы ПЭТ-сканера

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — это метод получения трехмерного изображения распределения β^+ -излучающих радионуклидов с помощью детекторов, расположенных по кругу вокруг объекта.

Рассмотрим физические основы метода ПЭТ. Для получения медицинского изображения в этом методе используют радионуклиды, испускающие позитроны. Позитроны — это античастицы по отношению к электрону. Имея ту же массу, они обладают положительным зарядом. Позитроны, образующиеся в результате распада конкретного радионуклида, немонотонноэнергетичны. Средняя энергия позитронов составляет около 40 % от максимальной энергии. Чем больше энергия позитрона, тем больше его пробег в ткани. Позитрон, испускаемый радионуклидом, аннигилирует не сразу. Траектория его движения в веществе представляет собой ломаную кривую. За время около 10^{-10} с позитрон практически полностью термализуется и аннигилирует в соударениях с одним из электронов среды. Образовавшиеся при аннигиляции два γ -кванта имеют энергию 511 кэВ каждый. Угол разлета γ -квантов оказывается близким к 180° .

Аннигиляционные γ -кванты проходят сквозь окружающие ткани и регистрируются кольцевой системой детекторов, включенных по схеме совпадений. Для точного нахождения места аннигиляции каждый детектор в ПЭТ-сканере работает в режиме совпадений с несколькими детекторами. Система регистрации фиксирует акт распада только в случае, если оба детектора улавливают одновременно прибытие двух γ -квантов.

Современные ПЭТ-сканеры имеют временные окна порядка десятков наносекунд, что ограничивается главным образом мертвым временем детектора. Благодаря такому быстродействию можно работать с большими активностями. События, зарегистрированные в рамках временного окна, будут считаться одновременными и относящимися к одному позитронному распаду. Схема совпадений определяет место распада на линии между двумя детекторами. Эта линия называется *линией совпадения* (рис. 5.6).

Количество совпадений, записанных каждой парой детекторов, пропорционально активности между ними. При этом не требуется допол-

нительное коллимирование, уменьшающее чувствительность метода. Такой способ регистрации события иногда называется «электронным коллимированием». Можно считать, что аннигиляция произошла в «срезе» объема тела в форме цилиндра с основанием, равным эффективной площади основания детекторов. По каждой из таких линий с известными координатами набирается «лучевая сумма». Располагая такими лучевыми суммами по всем направлениям, можно восстановить искомое распределение радионуклидов. Трехмерное ПЭТ-изображение реконструируется из проекций по математическим принципам.

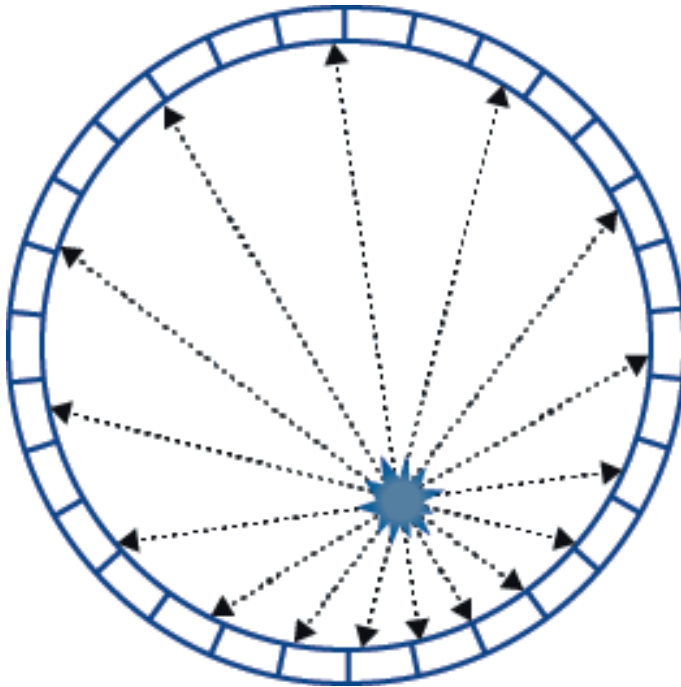


Рис. 5.6. Формирование линий совпадения

ПЭТ-сканеры не являются особенно чувствительными системами регистрации. Поскольку аннигиляционные кванты движутся во всех направлениях, то детектируется лишь относительно малая часть (но гораздо большая, чем в методе ОФЭКТ). Чувствительность зависит от телесного угла детектирования и доли γ -квантов, попавших в кристалл, поэтому с этой точки зрения неколлимируемая ПЭТ имеет большую чувствительность, чем ОФЭКТ.

Для метода ПЭТ вероятность детектирования позитрона зависит от вероятности одновременного срабатывания пары детекторов. Чувствительность детектора зависит от химического состава и размера кристалла. Чем выше плотность детектора, тем выше вероятность поглощения кванта. Эффективность регистрации γ -излучения в кристалле ВГО составляет около 80 %, поэтому эффективность регистрации в методе ПЭТ с учетом необходимости регистрации аннигиляционных квантов двумя детекторами одновременно равна 64 %. Эффективность высвечивания кристалла ВГО равна 15 % и, соответственно, эффективность регистрации аннигиляционных квантов будет около 2 %. Если пренебречь ослаблением излучения, то в методе ПЭТ регистрируется только 1–3 % распадов. На уменьшение способности детектора регистрировать события также влияет мертвое время кристалла.

Существенное отличие методов ПЭТ от ОФЭКТ состоит в том, что степень ослабления излучения для данной пары детекторов не зависит от глубины залегания источника в ткани, так как двум γ -квантам все равно придется в сумме преодолеть весь путь (рис. 5.7). Вероятность поглощения излучения зависит только от всего пути L и плотности ткани. Потери, связанные с ослаблением излучения, больше в ПЭТ, чем в ОФЭКТ, хотя ослабление для γ -квантов с энергией 511 кэВ меньше (слой половинного ослабления для такого γ -кванта в воде равен 7,3 см), чем для γ -кванта любого однофотонного радионуклида (например, для ^{99m}Tc слой половинного ослабления составляет 4,5 см).

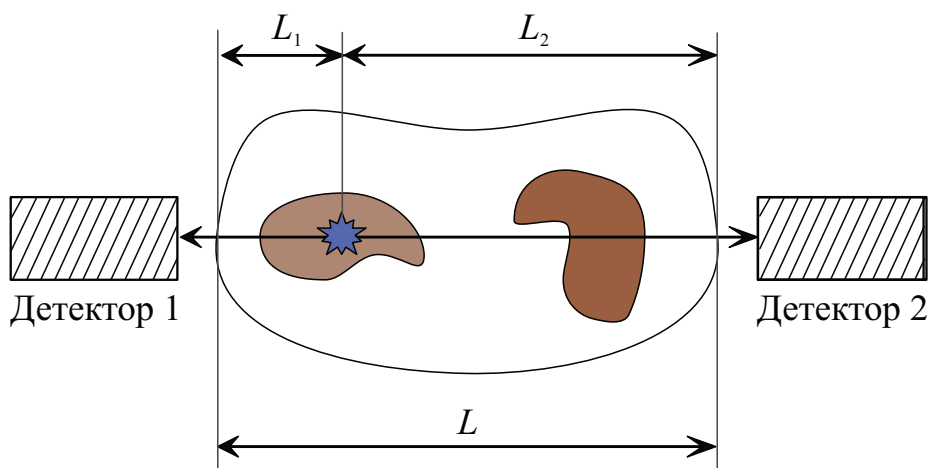


Рис. 5.7. Движение аннигиляционных γ -квантов в организме

Степень поглощения γ -квантов может быть учтена с помощью так называемых трансмиссионных измерений: объект облучают снаружи источником аннигиляционных γ -квантов (например, с помощью радионуклида ^{68}Ga), измеряют скорость счета, затем убирают объект и снова измеряют скорость счета. Коэффициент коррекции по ослаблению может быть вычислен из отношения числа импульсов в присутствии и отсутствии объекта.

Пространственное разрешение в методе ПЭТ является основным лимитирующим фактором качества получаемых медицинских изображений. Во-первых, предельное пространственное разрешение ограничено пробегом позитронов в исследуемом объекте. Значения пробега невелики, но они вносят ошибку в определение места аннигиляции, которую принципиально невозможно скорректировать. Разные радионуклиды обуславливают различную предельную разрешающую способность ПЭТ-исследований. Например, при использовании радионуклида ^{18}F она почти в два раза выше, чем при использовании изотопа ^{11}C .

Неколлинеарность аннигиляционных γ -квантов также ограничивает точность локализации события, и следовательно, пространственное разрешение. Позитрон может иметь остаточную энергию в момент аннигиляции, и угол между двумя γ -квантов будет немного ($\pm 0,25^\circ$) отличаться от 180° . Это приводит к искажению линии совпадения, которое увеличивается при удалении детекторов. Учет эффектов пробега позитрона и неколлинеарности аннигиляционных γ -квантов определяет теоретически возможное разрешение в ПЭТ ~ 2 мм для изотопа ^{18}F .

Пространственное разрешение может ухудшаться из-за ненулевого значения временного окна, в течение которого события считаются одновременными, то есть система может зарегистрировать два γ -кванта, образовавшихся в результате разных аннигиляций. Так называемые «случайные совпадения» уменьшают контрастность изображения.

Другой источник ошибок обусловлен взаимодействием γ -квантов с веществом организма в результате комптоновского рассеяния. Чем больше угол рассеяния, тем большую энергию теряет γ -квант. Рассеянный γ -квант не может быть зарегистрирован детектором, к которому он первоначально направлялся, но, при наличии достаточной энергии, может быть зарегистрирован другим детектором. При этом линия совпадений будет зафиксирована неправильно и, следовательно, возникнет ложная информация. Для уменьшения вклада «рассеянных совпадений» необходимо увеличить энергетический порог регистриру-

емых γ -квантов, т. к. рассеянные кванты обладают меньшей энергией и в этом случае не будут регистрироваться. ПЭТ-сканеры на основе кристаллов BGO обычно работают с минимальным энергетическим порогом от 300 до 380 кэВ. Для γ -квантов с энергией 511 кэВ комптоновское рассеяние является преимущественно малоугловым, поэтому большинство рассеянных квантов имеют энергию около 450 кэВ и почти 75 % квантов имеют энергию свыше 350 кэВ. Таким образом, большая часть рассеянных квантов будет зарегистрирована схемой совпадений как значимое событие. Рассеяние вносит вклад около 20 % от всех регистрируемых событий.

Кроме того, пространственное разрешение в разных направлениях в поле зрения неоднородно, т. е. зависит от позиции и ориентации детекторов, рис. 5.8. Для кристалла BGO менее 25 % взаимодействий происходит на расстоянии около 3 мм. γ -квант может пройти сквозь кристалл и провзаимодействовать в соседнем детекторе, причем это смещение более характерно для нецентральных линий. Для линий, проходящих через центр, вероятность прохождения кристалла или выхода из него рассеянного кванта намного меньше, поэтому разрешение в центре поля зрения выше, чем на периферии.



Рис. 5.8. Иллюстрация неоднородности пространственного разрешения внутри кольца детекторов

Таким образом, на качество визуализации в методе ПЭТ влияют следующие факторы: мертвое время, случайные совпадения, пробег позитрона в ткани, рассеяние в организме и кристалле, неколлинеарность аннигиляционных фотонов, неоднородность пространственного разрешения, движения пациента. Для большинства используемых сегодня ПЭТ-сканеров приемлемым является разрешение, равное около 5–6 мм по всем пространственным направлениям. При таком разрешении после реконструкции могут быть получены изображения с конечным разрешением в 8–10 мм.

ПЭТ-сканеры, совмещенные с компьютерными томографами (КТ), выпускаются практически всеми компаниями и успешно решают проблему пространственной ориентации, особенно при мелкоочаговых и метастатических поражениях. КТ-визуализация добавляет фактически новую размерность в методе ПЭТ. Она обеспечивает достаточную анатомическую детальность, что позволяет точно локализовать специфическое распределение радиофармпрепаратов, и таким образом сообщать дополнительную диагностическую информацию. Не менее важен факт, что метод КТ предоставляет дополнительную информацию для адекватной корректировки ослабления аннигиляционных квантов в тканях различной плотности и толщины.

В 2006 г. фирма *Philips* предложила коммерческие времяпролетные системы ПЭТ. Времяпролетные системы определяют не только линию совпадения, но и разность между временами прибытия двух γ -квантов от одной аннигиляции. Если распад произошел не посередине, то путь одного фотона больше пути другого. Во времяпролетных системах используются более «быстрые» детекторы и электроника, и эффективное временное окно может быть уменьшено до 0,4–0,6 нс. В настоящее время для времяпролетных систем ПЭТ исследуются новые сцинтилляторы, например, бромид лантана LaBr_3 и другие материалы с хорошей светоотдачей и небольшим мертвым временем.

5.3. Радионуклидная терапия

Лучевая терапия является разделом медицины, в рамках которого в лечебных целях используются различные виды ионизирующих излучений. Радионуклидная терапия в свою очередь является разделом

лучевой терапии и подразумевает использование открытых и закрытых источников радионуклидов для терапии. Радионуклидная терапия включает эндорadiотерапию и брахитерапию. *Эндорadiотерапия* — это внутренняя радиотерапия открытыми источниками. *Брахитерапия* (контактная лучевая терапия) — это вид радиотерапии, когда закрытый источник излучения вводится внутрь пораженного органа.

Выбор радионуклида и радиофармацевтического препарата в эндорadiотерапии является сложной задачей, т. к. включает в себя целый комплекс факторов, среди которых следует выделить медицинские и ядерно-физические критерии. Медицинские критерии выбора определяют метаболизм РФП и терапевтическую эффективность метода. К числу наиболее важных ядерно-физических свойств относятся наличие в схеме распада радионуклида частиц с высокой линейной передачей энергии и ограниченной длиной пробега.

Перспективными для радионуклидной терапии рака при лечении микрометастазов опухолей считаются α -излучающие РН (например, ^{211}At , ^{212}Bi), т. к. они обладают высокой линейной передачей энергии (≈ 100 кэВ/мкм), коротким пробегом (50–90 мкм) и, следовательно, увеличенной относительной биологической эффективностью.

Чистые β -излучающие РН (например, ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y) можно считать идеальными изотопами для создания высокой дозы в мишени при минимальном воздействии на нормальные ткани. Кроме того, пациенты, получившие РФП, меченные такими радионуклидами, могут беспрепятственно покидать клинику, не создавая радиационной опасности при общении с другими людьми. В настоящее время в список терапевтических β -излучающих РН также входят ^{153}Sm , ^{188}Re , ^{166}Ho и ^{177}Lu . Однако из-за большого пробега в тканях β -частиц (около нескольких мм) и низкой линейной передачи энергии ($\approx 0,1$ – $0,2$ кэВ/мкм) их действие не обладает достаточной избирательностью и поражает соседние здоровые ткани.

Кроме α - и β -излучающих РН, для целей радиотерапии представляют интерес РН, распад которых сопровождается внутренней конверсией с испусканием оже-электронов с энергией около 1 эВ и пробегом менее 0,1 мкм в ткани, что обеспечивает исключительную селективность воздействия на внутриклеточном уровне при условии адресной доставки в поврежденную ткань. Для внутриклеточной терапии перспективными радионуклидами являются ^{125}I , ^{103}Pd и ^{169}Er . Оже-электроны этих РН способны разрушать ядра клеток или ДНК.

Для терапевтических РН желательно, чтобы эти изотопы имели низкоинтенсивное γ -излучение. Несмотря на то, что это приводит к сравнительно небольшому дополнительному облучению нормальных тканей пациента, наличие дополнительного γ -излучения позволяет методами планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ контролировать и корректировать распределение РФП в теле пациента, а также определять дозы облучения в патологических очагах. Примером такого РН является ^{188}Re .

Терапевтическое применение РФП в эндорadiотерапии основано на механизме повреждения опухолевых клеток с преимущественным воздействием на ядерную ДНК. Однако в отличие от других форм лучевой терапии, эндорadiотерапия заключается в избирательном накоплении РФП в опухолевых очагах путем естественного метаболизма. В связи с этим для эффективной терапии необходимо разрабатывать методы адресной доставки выбранного радионуклида и обеспечивать его избирательное накопление в опухолевых очагах.

Возможность селективного воздействия большинства терапевтических РФП достигается за счет использования различных носителей и способов введения (внутриартериальное, внутриместное, внутриопухолевое, эндолимфатическое). Для опухолевых очагов характерен повышенный метаболизм, поэтому при разработке носителей радионуклидов используют возможность включения РФП в опухоль за счет повышенного обмена глюкозы, аминокислот, фолиевой кислоты, трансферриновых рецепторов и др.

В последние годы в качестве носителей РН в эндорadiотерапии начали использовать моноклональные антитела, пептиды, наноматериалы, которые присоединяются к различного типа опухолевым клеткам. Такие соединения обладают специфической особенностью связываться с определенными антигенами, в результате чего происходит процесс адресной доставки терапевтического радионуклида.

В отличие от эндорadiотерапии в методе брахитерапии облучение мишени проводится с короткого расстояния с помощью небольших герметично упакованных источников. В России этот вид лучевой терапии иногда называют «контактной лучевой терапией». При проведении брахитерапии источники размещаются в непосредственной близости от опухоли, вводятся в опухоль или перемещаются в область опухоли с помощью специальных инструментов (аппликаторов), которые предварительно вводятся в полости тела пациента.

Физическое преимущество брахитерапии перед дистанционным облучением заключается в улучшении дозового распределения. Из-за быстрого уменьшения дозы при удалении от небольших по размерам микроисточников можно подвести более высокую дозу к опухоли, не превышая толерантные дозы для окружающих тканей, по сравнению с дистанционной терапией. Недостатком брахитерапии является то, что дозовое распределение не может быть однородным, поэтому она применяется только для относительно небольших, хорошо локализованных опухолей.

Методы брахитерапии можно классифицировать по различным критериям: типу и продолжительности облучения, способу введения и технике загрузки микроисточников, мощности дозы в мишени и др.

По мощности дозы брахитерапия бывает:

- низкодозная (LDR = *Low-dose-rate*) — до 2 Гр/ч;
- среднедозная (MDR = *Middle-dose-rate*) — 2–12 Гр/ч;
- высокодозная (HDR = *High-dose-rate*) — более 12 Гр/ч.

Мощность дозы, создаваемая в мишени во время облучения, определяет биологическую эффективность брахитерапии. Современные аппараты для высокодозной брахитерапии позволяют набирать требуемую суммарную дозу в мишени за минуты. В то же время большая часть клинического опыта применения брахитерапии была получена в классическом низкодозном режиме. Необходимо отметить, что при высоких мощностях дозы теряется преимущество в репарационном процессе нормальных тканей по сравнению с опухолевыми. Поэтому появилась потребность во фракционировании высокодозного режима облучения, что привело к разработке метода облучения с «импульсной мощностью дозы» (PDR = *Pulse-dose-rate*). В этом режиме микроисточники вводятся в пациента на минуты в течение каждого часа облучения, создавая высокую мгновенную мощность дозы. В результате полученная в течение часа доза оказывается равной дозе, получаемой за это же время в непрерывном низкодозном режиме облучения.

По локализации в теле пациента брахитерапия бывает внутривещной, внутритканевой, поверхностной (аппликационной), внутривосветной (пищевод, бронхи) и внутрисосудистой (внутри артериального сосуда). При внутритканевой брахитерапии источники с помощью специальных игл и катетеров небольшого диаметра вводятся в ткань, поэтому они также должны иметь небольшие размеры. Этот вид брахитерапии применяется для терапии рака простаты, мо-

лочной железы, опухолей головы и шеи. При внутримолостной брахитерапии источники помещаются в специальные аппликаторы, которые предварительно вводят в полости, примыкающие к мишени. После окончания сеанса облучения аппликаторы удаляются.

По продолжительности облучения брахитерапия делится на временную и постоянную. В первом случае предписанное значение дозы создается за короткое время, после чего микроисточники удаляются, во втором случае доза создается, пока РН в микроисточнике полностью не распадется. На практике постоянная имплантация применяется для терапии рака простаты, головы, шеи и легких. Для уменьшения облучения людей, находящихся в близком контакте с пациентами, источники для постоянной имплантации должны быть низкоэнергетическими и иметь небольшой период полураспада. В настоящее время для этого обычно используются источники ^{125}I и ^{103}Pd .

Существует два способа введения микроисточников: «горячее введение» и послеавведение (*afterloading*). При «горячем введении» аппликатор с микроисточниками вводится в пациента во время сеанса. Этот метод в настоящее время используется редко. Во втором случае аппликатор сначала помещается в мишень, а микроисточники позднее вводятся в него ручным способом или дистанционно с помощью автоматизированных установок.

При изготовлении микроисточники для брахитерапии помещаются в капсулы, которые придают источникам необходимую герметичность и жесткость, а также поглощают α - и β -частицы в тех случаях, когда они образуются при радиоактивном распаде. В конструкцию микроисточника должен входить рентгеноконтрастный маркер для возможности визуализации расположения источника в теле пациента. В зависимости от специфики применения микроисточники изготавливают в форме игл, трубок, гранул, проволоки, таблеток (рис. 5.9).

По энергии испускаемых фотонов микроисточники делятся на высокоэнергетические и низкоэнергетические.

К высокоэнергетическим микроисточникам относят источники на основе радионуклидов ^{137}Cs , ^{60}Co и ^{192}Ir . Современные микроисточники с ^{137}Cs широко используют для внутримолостной терапии гинекологических злокачественных новообразований. Радиоактивный материал запекается в стеклянные микросферы, которые упаковывают в цилиндрические или сферические капсулы из нержавеющей стали. Радионуклид ^{60}Co имеет относительно короткий период полураспада

да, высокую удельную активность и при распаде испускает два фотона с энергиями 1,17 и 1,33 МэВ.

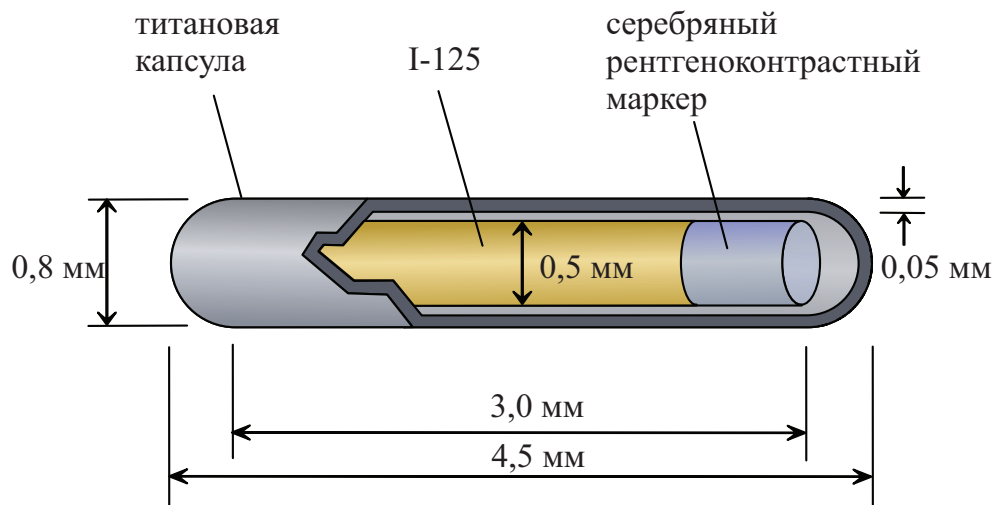


Рис. 5.9. Конструкция микроисточника для брахитерапии

Кобальтовые источники обычно изготавливаются в виде проволоки или шариков, помещенных в капсулу из платиноиридиевого сплава или нержавеющей стали. В настоящее время эти микроисточники почти не используются. Радионуклид ^{192}Ir имеет сложный спектр γ -излучения со средней энергией 0,38 МэВ. Этот источник наиболее широко применяется для временной внутритканевой имплантации. Из-за относительно низкой энергии эти микроисточники требуют более слабого экранирования для защиты персонала. Обычно они используются в виде проволочек с платиноиридиевой сердцевинкой, заключенной в оболочки из платины.

В настоящее время промышленность выпускает низкоэнергетические микроисточники для брахитерапии на основе радионуклидов ^{125}I и ^{103}Pd . Радионуклид ^{125}I испускает сложный спектр фотонов, состоящий из γ -излучения со средней энергией 0,028 МэВ. Источники с ^{125}I выпускаются в виде герметичных гранул цилиндрической формы. Эти микроисточники в основном используются для постоянной имплантации при терапии рака простаты, легких и щитовидной железы, а также для временной имплантации при терапии меланомы глаза. Преимущество этого радионуклида заключается в оптимальном периоде полу-

распада ($T_{1/2} = 60$ сут), удобстве хранения и низкой энергии излучения, требующей более слабой защиты источников. Радионуклид ^{103}Pd испускает характеристическое излучение с энергиями от 20 до 23 кэВ и имеет более короткий, чем РН ^{125}I , период полураспада ($T_{1/2} = 17$ сут). ^{103}Pd является конкурентом ^{125}I в области лучевой терапии с постоянной имплантацией, имея некоторое преимущество перед последним с точки зрения более быстрого набора дозы.

Среди новых перспективных для брахитерапии микроисточников, производство которых отрабатывается промышленностью, необходимо отметить два радионуклида: ^{131}Cs и ^{169}Yb . РН ^{131}Cs испускает фотонное излучение со средней энергией 31 кэВ и имеет короткий период полураспада ($T_{1/2} = 9$ сут). РН ^{131}Cs является одним из новых перспективных радионуклидов для постоянной имплантации. Он сочетает более высокую энергию (по сравнению с ^{125}I) с более быстрым набором дозы (по сравнению с ^{103}Pd). РН ^{169}Yb имеет среднюю энергию испускаемых фотонов 90 кэВ и достаточно короткий период полураспада ($T_{1/2} = 31$ сут). Средняя энергия РН ^{169}Yb попадает в такую область комптоновского рассеяния фотонов в ткани, где отношение энергии рассеянных квантов к энергии первичных квантов достигает максимума. В связи с этим источники с ^{169}Yb могут создавать более высокую дозу в удаленных точках по сравнению с традиционными для брахитерапии микроисточниками на основе ^{137}Cs и ^{192}Ir . В то же время необходимая радиационная защита от излучения ^{169}Yb значительно проще, чем подходы, реализующиеся в настоящее время.

Вопросы для самоконтроля к главе 5

1. Какие виды сцинтиграфических исследований можно проводить с помощью радионуклидов?
2. Объясните, для чего используются коллиматоры при проведении радионуклидных исследований.
3. Опишите устройство и принцип работы гамма-камеры.
4. В чем состоит принципиальное отличие устройства сканеров для ОФЭКТ и ПЭТ?
5. Какие радионуклиды рекомендуется использовать для низкодозной брахитерапии?

Типовые тесты для самоконтроля к главе 5

1. Для процедуры ОФЭКТ используются следующие радионуклиды...
 - а) ^{18}F
 - б) ^{201}Tl
 - в) $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - г) ^{123}I
 - д) ^{90}Y
 - е) ^{99}Tc
2. В гамма-камере поток фотонов света регистрирует...
 - а) сцинтиллятор
 - б) ФЭУ
 - в) коллиматор
 - г) анализатор амплитуды импульсов
 - д) световод
3. Направление гамма-квантов, которые регистрируются в ПЭТ, определяется...
 - а) коллиматором
 - б) септой
 - в) физическим процессом аннигиляции позитрона и электрона
 - г) физическим процессом рождения пары позитрона и электрона
4. Выберите факторы, влияющие на пространственное разрешение в методе ПЭТ:
 - а) длина пробега позитрона
 - б) мертвое время детектора
 - в) ненулевая кинетическая энергия пары «позитрон-электрон» во время аннигиляции
 - г) место аннигиляции пары «позитрон-электрон» по отношению к кольцу детектора (периферия или центр)
 - д) толщина детектора
5. Эндорadiотерапия отличается от брахитерапии тем, что...
 - а) используются закрытые источники радионуклидов
 - б) используются открытые источники радионуклидов

- в) расположение источника нужно контролировать с помощью УЗИ или КТ
 - г) необходимо осуществлять синтез РФП
6. Следующие радионуклиды не являются чистыми бета-эмиттерами и могут быть использованы для диагностики...
- а) ^{90}Y
 - б) ^{89}Sr
 - в) ^{188}Re
 - г) ^{131}I
 - д) ^{32}P

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ядерная медицина является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей. Применение методов и технологий ядерной медицины эффективно как для диагностики, так и для терапии, поэтому потребность в производстве радиофармацевтических препаратов и специализированного ядерно-медицинского оборудования очень высока. Россия обладает достаточной инфраструктурой для производства радионуклидной продукции, однако уровень потребления этой продукции значительно уступает ведущим странам мира. Наряду с объективными причинами (проблемы страховой медицины, уровень экономики и пр.) это объясняется недостаточным количеством образовательных программ, имеющих целью подготовку специалистов в области ядерной медицины.

Также в настоящее время актуальна подготовка специалистов с углубленными знаниями по многим научным дисциплинам, включая ядерную физику, радиохимию, фармацевтику и ядерную медицину.

Авторы надеются, что учебное пособие позволит студентам и аспирантам получить общие представления о специфике производства радиофармпрепаратов и приобрести первоначальные знания для практической работы в этой области.

ПРИЛОЖЕНИЯ. СПРАВОЧНЫЕ СВЕДЕНИЯ

1. Радионуклиды диагностического назначения

РН	Тип распада	$T_{1/2}$	E_{γ} , кэВ	Получение
<i>Радионуклиды для ОФЭКТ</i>				
^{67}Ga	электронный захват	3,26 сут	91,3 93,3 184,6 209,0 300,3 393,5	циклотрон
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	изомерный переход	13,1 с	190,5	генератор
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	изомерный переход	6,01 ч	140,5	генератор
^{111}In	электронный захват	2,8 сут	171,3 245,5	циклотрон
^{123}I	электронный захват	13,27 ч	159	циклотрон
^{201}Tl	электронный захват	72,91 ч	135,3 167,4	циклотрон
<i>Радионуклиды для ПЭТ</i>				
^{11}C	β^+	20,4 мин	0,96	циклотрон
^{15}O	β^+	9,96 мин	1,2	циклотрон
^{13}N	β^+	2,05 мин	1,7	циклотрон
^{18}F	β^+	109,77 мин	0,64	циклотрон
^{68}Ga	β^+	67,63 мин	1,9	генератор
^{82}Rb	β^+	1,3 мин	3,4	генератор

2. Радионуклиды терапевтического назначения

РН	Тип распада	$T_{1/2}$	$E_{\text{ср}\beta^-}$, кэВ	E_γ , кэВ	Получение
^{32}P	β^-	14,3 сут	695,2	—	реактор
^{89}Sr	β^-	50,6 сут	583	—	реактор
^{90}Y	β^-	64,3 ч	928	—	реактор
^{103}Pd	электронный захват	17 сут	—	357,5	реактор
^{125}I	электронный захват	60 сут	—	35,5	реактор
^{131}I	β^-	8,1 сут	191,4	364,5	реактор
^{153}Sm	β^-	46,7 ч	223,2	103,2	реактор
^{165}Er	электронный захват	10,3 ч	—	47	реактор
^{177}Lu	β^-	6,7 сут	136,8	288,4	реактор
^{188}Re	β^-	16,9 ч	753,9	155,0	генератор
^{211}At	α	7,2 ч	α 5870	68,7	циклотрон
^{213}Bi	β^-, α	45,7 мин	431,5 α 5870	439,7	циклотрон
^{225}Ac	α	10 сут	α 5830	—	циклотрон

3. Ответы на тестовые вопросы

Глава	Номер вопроса в тесте					
	1	2	3	4	5	6
1	а	б	г	—	—	—
2	в	б	б	—	—	—
3	а, б, г, е	б	а, г	г	в	а
4	а, б	б	в	а	а, в	—
5	б, в, г	б	в	а, в, г	б, г	в, г

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Беляев, В. Н. Физика ядерной медицины / В. Н. Беляев, В. А. Климанов. — Москва : НИЯУ МИФИ, 2012. — 553 с. — ISBN 978-5-7262-1757-4.

Богородская, М. А. Химическая технология радиофармацевтических препаратов / М. А. Богородская, Г. Е. Кодина. — Москва : РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010. — 454 с. — ISBN 978-5-7237-0975-1.

ГОСТ Р 52249—2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств = Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use : Государственный стандарт России : издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 мая 2009 года № 159-ст : введен взамен ГОСТ 52249—2004 / подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) на основе собственного аутентичного перевода Правил, указанных в п. 4. — Москва : Стандартинформ, 2009. — 121 с. — URL: <https://trs-kazan.ru/documents/9133-449587.pdf> (дата обращения: 14.12.2021).

Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ): издание официальное: утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» и введена в действие с 1 декабря 2018 года / подготовлена Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию, Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Научным центром экспертизы средств мед. применения Росздравнадзора. — XIV изд. — Москва : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2018. — 696 с. — ISBN 978-5-9901447-1-2.

Иванов, В. И. Курс дозиметрии: учебник для вузов / В. И. Иванов. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва : Энергоатомиздат, 1988. — 400 с. — ISBN 5-283-02968-9.

Климанов, В. А. Радионуклидная диагностика. Физические принципы и технологии : учебное пособие / В. А. Климанов. — Долгопрудный : Интеллект, 2014. — 328 с. — ISBN 978-5-91559-138-6.

Кодина, Г. Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины / Г. Е. Кодина, Р. Н. Красикова. — Москва : ИД МЭИ, 2019. — 281 с. — ISBN 978-5-383-00749-5.

Кузнецов, В. М. Российская и мировая атомная энергетика / В. М. Кузнецов, Х. Д. Чеченов. — Москва : Изд-во Московского гуманитарного университета, 2008. — 764 с. — ISBN 978-5-98079-462-0.

Линденбратен, Л. Д. Медицинская радиология / Л. Д. Линденбратен, И. П. Королук. — Москва : Медицина, 2004. — 672 с. — ISBN 5-225-04403-4.

Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523—09 : издание официальное : введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ Г. Г. Онищенко 7 июля 2009 года № 47. — Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 100 с. — ISBN 978-5-7508-0805-2. — URL: https://ohranatruda.ru/ot_biblio/norma/244459/ (дата обращения: 14.12.2021).

Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010). Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612—10 : издание официальное. Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 83 с. — ISBN 978-5-7508-0939-4.

Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. — Томск : STT, 2004. — 394 с. — ISBN 5-93629-166-9.

Санитарные правила по радиационной безопасности персонала и населения при транспортировании радиоактивных материалов (веществ). Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.6.1.1281—03 : издание официальное : введены в действие Постановлением Министерства здравоохранения Российской Федерации 17 апреля 2003 года № 54. — Москва : М-во здравоохранения РФ, 2003. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/901859457> (дата обращения: 14.12.2021).

Скуридин, В. С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов : учебное пособие / В. С. Скуридин. — Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2013. — 140 с. — ISBN 978-5-4387-0339-6.

Физика визуализации изображений в медицине. В 2 т / Под ред. С. Уэбба ; Пер. с англ. Под ред. Л. В. Бабина, А. П. Сарвазяна. — Москва : Мир, 1991. — Т. 2. — 406 с. — ISBN 5-03-001924-3.

