

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

В. С. Скуридин

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ



ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

юрайт
издательство

В. С. Скуридин

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ

*Допущено УМО по классическому университетскому образованию РФ
в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по направлению подготовки ВПО 011200 «Физика»*

**Книга доступна на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Москва - Юрайт - 2021



УДК 661.12(075.8)

ББК 35.66я73

С46

Автор:

Скуридин Виктор Сергеевич — доктор технических наук, профессор кафедры прикладной физики Физико-технического института Томского политехнического университета.

Рецензенты:

Лисин В. А. — доктор технических наук, профессор главный научный сотрудник Томского научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук;

Чернов В. И. — доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования Томского научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук;

Завадовская В. Д. — доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета.

Скуридин, В. С.

С46

Фармацевтическая технология. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов : учебное пособие для вузов / В. С. Скуридин. — Москва : Издательство Юрайт, 2021. — 139 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-10133-1

Серия «Университеты России» позволит высшим учебным заведениям нашей страны использовать в образовательном процессе учебники и учебные пособия по различным дисциплинам, подготовленные преподавателями лучших университетов России и впервые опубликованные в издательствах университетов. Все представленные в этой серии учебники прошли экспертную оценку учебно-методического отдела издательства и публикуются в оригинальной редакции.

В пособии рассмотрены основы современных методов получения радионуклидов и радиофармацевтических препаратов (РФП) для медицинской диагностики и радиотерапии.

Материал подготовлен на основе работ ведущих специалистов России в области радиофармацевтической химии и ядерной медицины, а также оригинальных исследований по созданию малоотходных технологий производства РФП.

Пособие предназначено для ознакомления студентов, магистрантов и научных сотрудников физических и химических специальностей с особенностями производства РФП и требованиями, предъявляемыми к радиофармацевтической продукции.

УДК 661.12(075.8)

ББК 35.66я73

ISBN 978-5-534-10133-1

© Скуридин В. С., 2014

© ООО «Издательство Юрайт», 2021



ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ	6
1.1. Использование радионуклидов и радиофармпрепаратов в медицине	6
1.2. Выбор радионуклидов для медико-биологических исследований	7
1.3. Классификация радионуклидов по способам получения	11
1.4. Контрольные вопросы	13
2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ РАДИОИЗОТОПОВ	14
2.1. Планарная, динамическая и томографическая сцинтиграфия. Радиодиагностические приборы	14
2.2. Устройство и принцип действия гамма-камеры и позитрон-эмиссионного томографа	16
2.3. Контрольные вопросы	24
3. ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ В ЯДЕРНЫХ РЕАКЦИЯХ	25
3.1. Стабильные и радиоактивные изотопы	25
3.2. Ядерные реакции под действием нейтронов и заряженных частиц	25
3.3. Корпускулярное излучение и гамма-излучение радионуклидов	27
3.4. Функции возбуждения, выходы радионуклидов	29
3.5. Контрольные вопросы	31
3.6. Задачи	31
4. ПОЛУЧЕНИЕ ЦИКЛОТРОННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ И РФП	32
4.1. Циклотроны, мишени и устройства для их облучения	32
4.2. Методы получения таллия-201 и РФП «Таллия хлорид, ^{201}Tl »	36
4.3. Получение препаратов на основе таллия-199	39
4.4. Методы получения йода-123 и его препаратов	44
4.5. Получение галлия-67 и препарата «Галлия цитрат, ^{67}Ga »	54
4.6. Получение позитрон-излучающих радионуклидов и РФП для ПЭТ	56
4.7. Контрольные вопросы	67

5. ПОЛУЧЕНИЕ РЕАКТОРНЫХ РАДИОНУКЛИДОВ И РФП	69
5.1. Получение терапевтических радионуклидов	70
5.2. Технологии получения молибдена-99	80
5.3. Контрольные вопросы.....	86
6. МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ	
ТЕХНЕЦИЯ-99М	87
6.1. Хроматографические генераторы технеция-99м.....	88
6.2. Сублимационные генераторы технеция-99м	94
6.3. Экстракционное получение ^{99m}Tc	95
6.4. Препараты на основе технеция-99м.	
Получение и применение	101
6.5. Контрольные вопросы.....	107
7. ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ	
НАНОКОЛЛОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	108
7.1. Применение и свойства наноразмерных частиц	108
7.2. Примеры синтеза меченых нанокolloидных соединений.....	112
7.3. Вопросы безопасности использования	
наноматериалов в медицине	117
7.4. Контрольные вопросы.....	119
8. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП.....	120
8.1. Проведение радиометрических измерений	120
8.2. Определение химических примесей.....	124
8.3. Проведение микробиологического анализа	125
8.4. Контрольные вопросы.....	127
9. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА РФП	
ПО ПРАВИЛАМ GMP	128
9.1. Основные требования	
к производству лекарственных средств.....	128
9.2. Требования к производству	
радиофармацевтических препаратов	132
9.3. Контрольные вопросы.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- λ – постоянная распада радионуклида;
 σ – сечение активации ядерной реакции;
 $T_{1/2}$ – период полураспада;
X – рентгеновское излучение;
АФС – активная фармацевтическая субстанция;
БЭ – бактериальные эндотоксины;
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;
ИП – изомерный переход;
КЖР – короткоживущие радионуклиды;
КТ – (рентгеновская) компьютерная томография;
ЛС – лекарственное средство;
НЧ – наночастица;
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;
се – электроны конверсии;
РН – радионуклид;
РНП – радионуклидная примесь;
РНЧ – радионуклидная чистота;
РХП – радиохимическая примесь;
РХЧ – радиохимическая чистота;
РФП – радиофармацевтический препарат;
УКЖР – ультракороткоживущие радионуклиды;
ФВ – функция возбуждения;
физиологический раствор – 0,9%-й раствор NaCl;
ФС – фармакопейная статья;
ФСП – фармакопейная статья предприятия;
ФЭУ – фотоэлектронный умножитель;
ЦНС – центральная нервная система;
ЭЗ – электронный захват.



1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Использование радионуклидов и радиофармпрепаратов в медицине

Радионуклиды (РН) и меченные ими соединения широко используются для проведения высокоинформативных диагностических исследований в кардиологии, онкологии, эндокринологии, пульманологии, урологии, неврологии и других областях медицины. Еще одной, не менее значимой, областью применения РН является радиотерапия, проводимая с целью лечения доброкачественных и злокачественных новообразований и подавления болевого синдрома.

Как известно, в состав живого организма помимо пяти основных элементов (кислорода, водорода, углерода, азота и кальция) входит до 70 других элементов периодической системы (йод, калий, железо, хлор и др.). Поэтому введение РН, имеющего химические свойства того или иного элемента-органогена, или же его введение в виде подходящего химического соединения (например, хелатного комплекса) позволяет получать информацию о физиологических процессах и патофизиологических изменениях, происходящих в тех или иных органах.

Первые попытки использования РН в медицине относятся к середине 20-х годов прошлого века, когда George de Hevesy (лауреат Нобелевской премии 1943 г.) провел первые эксперименты на мышах по метаболизму с ^{210}Bi . В 1927 году Blumgart и Weiss применили газ радон для оценки геодинамики у больных с сердечной недостаточностью. В настоящее время радионуклидные методы диагностики и терапии вошли в повседневную медицинскую практику во всем мире. При этом ядерная медицина потребляет более 50 % всей производимой изотопной продукции.

Как правило, при проведении исследований радионуклиды (за исключением изотопов инертных газов) применяют в виде специально приготовленных радиофармпрепаратов (РФП), представляющих собой химические соединения, содержащие в молекуле РН. РФП диагностического назначения содержат гамма- или позитрон-излучающий РН, являющийся информационным носителем, излучение которого проникает за пределы организма и регистрируется внешним измерительным комплексом (радиометрическим, радиографическим, гамма-сцинтиграфическим и т. п.), с помощью которого может быть проведена графическая регистрация или визуализация процессов, происходящих в исследуемых органах или отдельных участках тела.

В отличие от диагностических препаратов, радионуклиды (β -, α - или γ -излучатели), входящие в состав РФП терапевтического назначения, являются основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав РФП, не обладают собственной фармакологической активностью и/или используются в количествах, не вызывающих фармакологического действия.

По своим биораспределительным характеристикам РФП можно условно разделить на две группы. К первой из них относятся РФП, биораспределение которых обусловлено исключительно их химическими и физическими свойствами, ко второй – так называемые РФП направленного действия, биораспределение которых определяется их рецепторным связыванием или другими биологическими взаимодействиями.

1.2. Выбор радионуклидов для медико-биологических исследований

Из всего разнообразия радионуклидов (известно более 2000) в ядерной медицине используются или потенциально могут найти применение около 100. В табл. 1.1 представлен перечень некоторых РН, которые в той или иной степени применялись для диагностики [1].

Радионуклиды, используемые для проведения исследований *in-vivo* (внутривенное введение), должны обеспечивать минимальный уровень лучевой нагрузки на так называемые критические органы. Вторым обязательным условием является органотропность (специфическая избирательность) РН или РФП по отношению к исследуемым органам (костные ткани, сердце, почки, головной мозг, легкие и проч.).

Величина радиотоксичности РН в значительной степени зависит от их ядерно-физических характеристик: периода полураспада ($T_{1/2}$) и «жесткости» спектра излучения. Исходя из этого, основная тенденция в современной радионуклидной диагностике состоит прежде всего в снижении доли долгоживущих РН в общем объеме используемых РФП и в соответствующей их замене на короткоживущие радиоизотопы (КЖР). Кроме того, применяемые для синтеза диагностических РФП радионуклиды должны отвечать следующим требованиям [2]:

- удобной для регистрации энергией γ -излучения (70...200 кэВ);
- небольшим периодом полураспада (десятки минут, часы), близким по продолжительности промежутку времени между введением пациенту РФП и выполнением измерений;



- распадом, происходящим путем изомерного перехода (ИП) либо путем захвата орбитального электрона (ЭЗ) с испусканием монохроматического гамма-излучения;

- отсутствием при распаде сопутствующих β -, α - и γ -излучений;
- преобладающим процессом при взаимодействии излучения с веществом исследуемых органов или тканей должен быть фотоэффект;
- ценность получаемой информации должна соответствовать затратам на производство РФП и его экологическим последствиям.

Говоря о требованиях к химическим свойствам РН, следует отметить, что они должны обеспечивать высокий радиохимический выход при проведении мечения, а также возможность включения метки в заданное положение молекулы.

Из перечня РН, представленного в табл. 1.1, на сегодняшний день наиболее востребованными являются: технеций-99m, таллий-201 (либо таллий-199) и йод-123. Так, например, препараты на основе ^{99m}Tc используются в 80 %, а препараты ^{201}Tl – в 13 % тестах от общего количества диагностических процедур. Объем их производства в мире измеряется десятками тысяч *Кюри* (Ки) и возрастает примерно в 2 раза через каждые 3–5 лет. В меньшей степени применяются диагностические методики с использованием ^{51}Cr , ^{67}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{111}In , ^{131}I и т. д.

Кроме перечисленных КЖР в последние десятилетия бурно развиваются методы получения и использования в диагностике позитронных излучателей: ультракороткоживущих (УКЖ) ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F с периодами полураспада от 2,03 до 109,7 минут, а также с периодами 3 часа и более (^{45}Ti , ^{61}Cu , ^{66}Ga и др.), распадающихся преимущественно с испусканием β^+ -частиц и образованием в результате их аннигиляции двух противоположно направленных γ -квантов с энергией 511 кэВ. Указанные РН и их РФП используются для проведения *позитрон-эмиссионной томографии* (ПЭТ). С помощью ПЭТ возможно исследование молекулярных механизмов, таких как рецепторное связывание (либо периферическое, церебральное, внутриклеточное, на поверхности мембран), метаболизм (активность ферментов, улавливание и вымывание радиоактивности), транспорт через клеточные мембраны и связывание с некоторыми макромолекулами (ДНК, РНК, белки).

В отличие от диагностических РФП, эффективность которых определяется соотношением *специфичность / фоновое облучение*, успех опухолевой радиотерапии в основном зависит от концентрации РН в опухоли. Терапевтические РФП должны иметь высокую поглощаемость опухолью и обеспечивать быстрый почечный клиринг (выведение из почек).



Таблица 1.1

Радионуклиды, используемые в диагностических целях (кроме ПЭТ)

Радионуклид	$T_{1/2}$	E_γ , кэВ	Радионуклид	$T_{1/2}$	E_γ , кэВ	Радионуклид	$T_{1/2}$	E_γ , кэВ
⁷ Be	53,2 сут.	478	^{81m} Kr	13 с	190	¹²⁸ Cs	3,6 мин	441
²⁸ Mg	21,1 ч	401	^{85m} Kr	4,5 ч	151	¹²⁹ Cs	32,1 ч	372
²⁸ Al	2,2 мин	1779	⁸¹ Rb	4,6 ч	190	^{133m} Ba	38,9 ч	276
³⁶ Cl	37,2 мин	1642	⁸⁵ Sr	64,8 сут.	514	^{137m} Ba	2,6 мин	662
⁴³ K	22,6 ч	373	^{87m} Sr	2,8 ч	388	¹³⁴ La	6,5 мин	605
⁴⁷ Cs	3,4 сут.	159	^{89m} Y	16,1 с	909	¹³⁹ Ce	138 сут.	166
⁵¹ Cr	27,7 сут.	320	^{90m} Nb	18,8 с	122	¹⁴⁰ Pr	3,4 мин	307
⁵⁴ Mn	312,2 сут.	835	⁹⁵ Tc	20 ч	766	¹⁴⁴ Pr	17,3 мин	697
⁵² Fe	8,3 ч	169	^{97m} Tc	89 сут.	96,5	¹⁵⁷ Dy	8,1 ч	326
⁵⁹ Fe	44,5 сут.	1099	^{99m} Tc	6 ч	141	¹⁶⁷ Tm	9,3 сут.	208
⁵⁵ Co	17,5 ч	477	⁹⁷ Ru	2,9 сут.	216	¹⁶⁹ Yb	32 сут.	63
⁵⁷ Co	272 сут.	122	^{103m} Rh	56,1 мин	40	¹⁷² Lu	6,7 сут.	1094
⁶² Cu	9,7 мин	1173	^{109m} Ag	39,6 с	88	¹⁷⁸ Ta	9,3 мин	93
⁶⁴ Cu	12,7 ч	1346	¹¹¹ In	2,8 сут.	171	^{183m} W	5,2 с	108
⁶⁷ Cu	61,8 ч	185	^{113m} In	99,5 мин	392	^{191m} Ir	4,9 с	129
⁶² Zn	9,3 ч	597	^{115m} In	4,5 ч	336	^{195m} Pt	4 сут.	130
^{69m} Zn	13,9 ч	439	^{117m} Sn	13,6 сут.	159	^{195m} Au	30,5 с	262
⁶⁶ Ga	9,4 ч	1039	¹¹⁷ Sb	2,8 ч	159	^{197m} Au	7,8 с	279
⁶⁷ Ga	61,8 ч	185	¹¹⁸ Sb	3,6 мин	1230	¹⁹⁸ Au	2,7 сут.	412
⁷² As	26 ч	834	¹²¹ Te	16,8 сут.	573	¹⁹⁷ Hg	64,1 ч	77
⁷⁴ As	17,8 сут.	596	^{123m} Te	119,7 сут.	159	^{197m} Hg	23,8 ч	134
⁷² Se	8,4 сут.	46	¹²³ I	13,3 ч	159	²⁰³ Hg	46,7 сут.	279
⁷³ Se	7,2 ч	361	¹³¹ I	8,1 сут.	365	¹⁹⁹ Tl	7,4 ч	455
⁷⁵ Se	120 сут.	136	¹³² I	2,3 ч	668	²⁰¹ Tl	72,9 ч	167
^{77m} Se	17,4 с	162	¹²⁷ Xe	36,4 сут.	203	²⁰³ Pb	52 ч	279
⁷⁷ Br	56 ч	239	^{127m} Xe	70 с	125	²⁰⁴ Bi	11,2 ч	6687
^{79m} Kr	50 с	130	¹³³ Xe	5,3 сут.	81	²⁰⁶ Bi	6,2 сут.	203



В табл. 1.2 приведены радионуклиды, которые используются или же могут быть использованы в перспективе для радиотерапии [1].

За последние годы особенно вырос спрос на такие РН, как ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{103}Pd , ^{188}Re и ^{90}Y . Например, более чем 10-летний опыт использования препаратов ^{90}Y в США показал, что с их помощью достигается более эффективное уничтожение раковых клеток и в 2–10 раз дешевле, чем при традиционном курсе химиотерапии в сочетании с внешним гамма-облучением [3]. Кроме того, ^{89}Sr , ^{153}Sm и ^{90}Y применяют для снятия болевого синдрома у больных с костными метастазами, что позволяет исключить использование для этих целей наркотиков.

Таблица 1.2

Радионуклиды для терапии открытыми источниками

Радионуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия β -излучения и энергии наиболее интенсивных α - и γ -излучений, кэВ
^{32}P	14,3 сут.	β^-	695,2
^{47}Sc	3,4 сут.	β^-	162,5; γ 159,4
^{67}Cu	61,8 ч	β^-	147,5; γ 184,6
^{77}Br	56 ч	$\text{ЭЗ}; \beta^+$	γ 239; 521
^{86}Y	14,7 ч	$\text{ЭЗ}; \beta^+$	γ 1077; 628
^{88}Y	106,6 сут.	$\text{ЭЗ}; \beta^+$	γ 1836; 898
^{90}Y	64,3 ч	β^-	928
^{91}Y	58,5 сут.	β^-	606,6
^{89}Sr	50,6 сут.	β^-	583
^{97}Ru	2,9 сут.	ЭЗ	γ 216; 325
^{103}Pd	17 сут.	ЭЗ	γ 357,5
^{111}Ag	7,5 сут.	β^-	358
^{111}In	2,8 сут.	ЭЗ	γ 171,3; 245,4
^{115}Cd	53,5 ч	β^-	324,5; γ 336,3
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13,6 сут.	ИП	γ 158,6
^{124}I	4,2 сут.	$\text{ЭЗ}; \beta^+$	γ 602,7; 1691
^{125}I	60 сут.	ЭЗ	γ 35,5
^{131}I	8,1 сут.	β^-	191,4; γ 364,5
^{149}Tb	4,2 ч	$\text{ЭЗ}; \beta^+; \alpha$	α 3967; γ 165; 362,3
^{153}Sm	46,7 ч	β^-	223,2; γ 103,2
^{166}Ho	26,8 ч	β^-	668; 1850; γ 80,6



¹⁶⁹ Er	9,4 сут.	β^-	99,1
¹⁷⁰ Tm	128,6 сут.	β^-	315,5; γ 84,3
¹⁷⁵ Yb	4,2 сут.	β^-	142; γ 396,3
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут.	β^-	136,8; γ 288,4
¹⁸⁶ Re	90,6 сут.	β^- ; $\Xi\Xi$	342,0; γ 137,2
¹⁸⁸ Re	16,9 ч	β^-	753,9; γ 155,0
¹⁹² Ir	74,1 сут.	β^- ; $\Xi\Xi$	186,5; γ 316,5
¹⁹⁴ Ir	19,2 ч	β^-	812,6; γ 328,4
¹⁹⁸ Au	2,7 сут.	β^-	314,8; γ 411,8
¹⁹⁹ Au	3,1 сут.	β^-	87,0; γ 158,4
²¹² Bi	60,6 мин	β^- ; α	665; α 6054; γ 727,3
²¹³ Bi	45,7 мин	β^- ; α	431,5; α 5870; γ 439,7
²¹¹ At	7,2 ч	α	α 5870; γ 68,7
²²⁵ Ac	10 сут.	α	α 5830
²⁵³ Es	20,5 сут.	α	α 6633
²⁵⁵ Fm	20,1 ч	α	α 7024; γ 80,9

В качестве перспективного терапевтического средства следует рассматривать также и α -излучающие радионуклиды: астат-211, радий-223, висмут-213 и др. Альфа-частицы, доставленные в опухоль, создают очень высокий уровень облучения за счет большой начальной энергии и малой длины пробега, сравнимой с диаметром клеток. Высокая степень высвобождения этой энергии в зоне локализации ограничивает способность опухолевых клеток к восстановлению структуры их ДНК [4].

1.3. Классификация радионуклидов по способам получения

Основными источниками получения РН медицинского назначения являются ядерные реакторы и ускорители заряженных частиц, главным образом циклотроны всех уровней. Поэтому их условно можно подразделить на две основные группы: реакторные и циклотронные. К началу 80-х годов ежегодно на реакторах всего мира производилось радионуклидов на общую сумму до 500 млн долларов США. Однако за последние годы заметно возросла роль циклотронных производств, что объясняется возможностью получения на них РН с ядерно-физическими свойствами, наиболее близко отвечающими требованиям радиофармацевтики.



Отдельную группу составляют генераторные радионуклиды (табл. 1.3), которые образуются в результате распада (β^- , β^+ , ЭЗ или ИП) материнского реакторного или циклотронного РН с последующим образованием и накоплением в генетически связанной системе более короткоживущего дочернего радионуклида. Это дает возможность для непрерывного получения РН из соответствующих генераторных установок в течение достаточно длительного времени непосредственно в медицинских лабораториях.

Таблица 1.3

Генераторные радионуклиды [5]

Материнский нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада, %	Дочерний нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада, %	E_γ , кэВ
^{28}Mg	20,9 ч	$\beta^-(100)$	^{28}Al	2,2 мин	$\beta^-(100)$	1780
^{44}Ti	47,3 лет	ЭЗ(100)	^{44}Sc	3,9 ч	$\beta^+(95)$, ЭЗ(5)	1157
^{47}Ca	4,5 сут.	$\beta^-(\sim 100)$	^{47}Sc	3,3 сут.	$\beta^-(100)$	159
^{52}Fe	8,2 ч	$\beta^+(56)$, ЭЗ(44)	$^{52\text{m}}\text{Mn}$	21,1 мин	$\beta^+(98)$, ЭЗ(2)	1434
^{62}Zn	9,1 ч	$\beta^+(7)$, ЭЗ(93)	^{62}Cu	9,7 мин	$\beta^+(98)$, ЭЗ(2)	нет
^{68}Ge	271 сут.	ЭЗ(100)	^{68}Ga	68,1 мин	$\beta^+(90)$, ЭЗ(10)	1077
^{81}Rb	4,58 ч	$\beta^+(27)$, ЭЗ(73)	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13,3 с	ИП(100)	190
^{82}Sr	25,5 сут.	ЭЗ(100)	^{82}Rb	1,3 мин	$\beta^+(96)$, ЭЗ(4)	776
^{87}Y	80,3 ч	β^+ , ЭЗ(99,8)	$^{87\text{m}}\text{Sr}$	2,8 ч	ИП(99,7), ЭЗ	388
^{90}Sr	28,6 г.	$\beta^-(100)$	^{90}Y	64,3 ч	$\beta^-(100)$	нет
^{99}Mo	66 ч	$\beta^-(87,5)$, ИП	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 ч	ИП (100)	140
^{113}Sn	115,1 сут.	ЭЗ (59)	$^{113\text{m}}\text{In}$	99,5 мин	ИП (100)	392
^{118}Te	6,0 сут.	ЭЗ(100)	^{118}Sb	3,6 мин	$\beta^+(76)$, ЭЗ(24)	1229
^{122}Xe	20,1 ч	ЭЗ(100)	^{122}I	3,6 мин	$\beta^+(77)$, ЭЗ(23)	564
^{128}Ba	2,4 сут.	ЭЗ(100)	^{128}Cs	3,9 мин	$\beta^+(61)$, ЭЗ(39)	443
^{166}Dy	81,5 ч	$\beta^-(\sim 92)$	^{166}Ho	26,6 ч	$\beta^-(99,3)$	80,5
^{178}W	21,7 сут.	ЭЗ(100)	^{178}Ta	9,3 мин	β^+ , ЭЗ(98,9)	93
^{188}W	69 сут.	$\beta^-(\sim 100)$	^{188}Re	16,9 ч	$\beta^-(\sim 100)$	0,155
$^{195\text{m}}\text{Hg}$	40 ч	ИП(51), ЭЗ(49)	$^{195\text{m}}\text{Au}$	30,5 с	ИП(100)	262

Из приведенных генераторных систем наиболее широкое практическое применение имеют генераторы технеция-99m (хроматографические, экстракционные, гелевые и сублимационные). Имеется опыт многолетнего использования генераторов иттрия-90 (Россия, США), а также рения-188 и индия-113m. В последние годы разработаны генераторы галлия-68 и рубидия-82 для получения позитрон-излучающих РН.



1.4. Контрольные вопросы

1. По какому принципу производится выбор РН для проведения тех или иных исследований?
2. Перечислите основные требования, предъявляемые к радионуклидам диагностического назначения.
3. Каким требованиям должны отвечать терапевтические РН?
4. Проведите классификацию РН по способам получения. Какие преимущества и за счет чего обеспечивает циклотронный способ получения РН перед реакторным?



2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ РАДИОИЗОТОПОВ

Визуализация с помощью радиоизотопов включает в себя ряд методов получения изображения, отражающего распределение в организме радиофармпрепаратов [6, 7]. Эти методы заметно отличаются от большинства других методов медицинской визуализации, которые по существу позволяют получить информацию об анатомических особенностях исследуемых органов, но не об их жизнедеятельности.

2.1. Планарная, динамическая и томографическая сцинтиграфия. Радиодиагностические приборы

Наиболее распространенным методом диагностики с использованием РФП является статическая визуализация в плоскости, называемая планарной сцинтиграфией. Планарные сцинтиграммы представляют собой двумерные распределения и являются проекциями трехмерного распределения активности изотопов, находящихся в поле зрения детектора. Поэтому для получения изображения необходимо применять систему коллимации, которая способна выделять направление прихода γ -квантов.

Для регистрации изменения распределения РН в исследуемых органах во времени используется метод получения многократных изображений за короткие промежутки времени – от нескольких миллисекунд до сотен секунд (динамическая сцинтиграфия). Этот способ является основным при функциональных исследованиях внутренних органов и систем организма.

Поскольку планарные сцинтиграммы содержат информацию о трехмерном распределении РН, во многих случаях трудно точно определить состояние и изменения в тканях, расположенных в глубине тела. С этой целью проводятся томографические исследования с применением системы многоакурсного сбора информации.

В общем виде структура *радиодиагностического прибора* состоит из следующих узлов:

а) сцинтилляционно-детектирующего устройства, осуществляющего преобразование гамма-излучения в энергию фотоквантов и затем – в электрические сигналы;



б) усилителя электрических импульсов, поступающих со сцинтилляционно-детектирующего устройства;

в) амплитудного анализатора импульсов – устройства, которое способствует дифференцированию поступающих с усилителя сигналов;

г) устройства регистрации и представления информации – преобразователя сигналов дифференциального дискриминатора в цифровую, графическую или визуальную информацию;

д) специализированного или универсального компьютера для управления процессом сбора данных и их обработки.

Сцинтилляционно-детектирующее устройство состоит, как правило, из двух узлов: твердого сцинтиллятора и фотоэлектронного умножителя (ФЭУ). Твердые сцинтилляторы представляют собой неорганические оптически прозрачные монокристаллы NaI или KI, активированные таллием, теллуром и т. п. Попадая в монокристалл, γ -кванты вызывают свечение в видимом диапазоне (или вблизи него), которое регистрируется ФЭУ и в последующем преобразуется в электрические сигналы. Амплитуда этих сигналов, будучи строго пропорциональной интенсивности возникающего в кристалле свечения, объективно отражает энергию возбуждающих сцинтилляцию гамма-квантов.

Пространство, с которого на детектор поступает излучение, ограничивается и формируется сменными коллиматорами из свинца, которые имеют разную форму, толщину и количество отверстий в зависимости от типа исследования и применяемых изотопов. Излучение должно ослабляться защитой не менее чем в 10 000 раз. Для излучения с энергией 140 кэВ достаточно свинцовой защиты толщиной 10 мм, а для энергии 500 кэВ необходимо 50 мм.

Электрический сигнал, формируемый ФЭУ в виде импульса, усиливается встроенным усилителем и поступает на вход амплитудного анализатора (дифференциального дискриминатора). Количество импульсов в единицу времени и частота их следования зависят от интенсивности гамма-излучения и, следовательно, от количества изотопа, находящегося в поле зрения детектора. Каждый изотоп имеет максимальную интенсивность в определенном диапазоне энергии (эта область называется энергетическим пиком, или фотопиком). Для получения высокой эффективности счета необходимо регистрировать те импульсы, амплитуда которых соответствует области фотопика. Эту задачу выполняет анализатор, который пропускает импульсы, амплитуда которых находится в диапазоне (окне), заданном исследователем. Ширина окна устанавливается с помощью пороговых потенциометров. С выхода анализатора стандартизованные по длительности и амплитуде импульсы поступают на устройство регистрации. Последующая обработка информации



с регистрирующего устройства осуществляется на специализированных или универсальных компьютерах.

В зависимости от типа регистрирующего устройства и вида выполняемых исследований все радиодиагностические приборы можно условно подразделить на радиометрические, радиографические и гамма-топографические (визуализирующие).

К группе радиометрических приборов относятся одно- или многоканальные *радиометры* с коллимированными детекторами для измерения уровня накопления индикатора в каком-либо органе или системе органов обследуемого. С помощью *радиографов* проводят исследования динамики изменения активности РФП в той или иной области тела пациента в течение заданного интервала времени. На гамма-топографических или визуализирующих установках – *сканерах* – используется принцип механического перемещения сцинтилляционного детектора над телом обследуемого. Регистрируя радиоактивность в каждой точке, сканер строит картину пространственного распределения РФП в исследуемом органе. Воспроизведение изображения производится печатающим узлом в черно-белом или цветном виде. Разрешающая способность сканеров достаточно высока (3...4 мм). Однако необходимость механического перемещения детектора с тяжелым коллиматором не позволяет регистрировать изображения при быстропротекающих физиологических процессах.

2.2. Устройство и принцип действия гамма-камеры и позитрон-эмиссионного томографа

На сегодняшний день основным прибором для получения сцинтиграфических изображений является *гамма-камера*, которую изобрел американский инженер Anger (1966). Ее конструктивные особенности обеспечивают хорошее пространственное разрешение в сочетании с высокой скоростью регистрации γ -излучения. В комплексе со специализированным или универсальным компьютером гамма-камера позволяет проводить все основные виды радионуклидных *in vivo* – исследований.

Гамма-камера состоит из двух основных крупных узлов (рис. 2.1.): блока детектирования и аналогового пульта обработки и отображения информации. Блоком детектирования является сцинтилляционный детектор с тонким (около 12 мм) и большого диаметра (250 мм и более) монокристаллом NaI (Tl), над которым размещены фотоэлектронные умножители. От их количества в конечном итоге зависит разрешающая способность гамма-камеры.



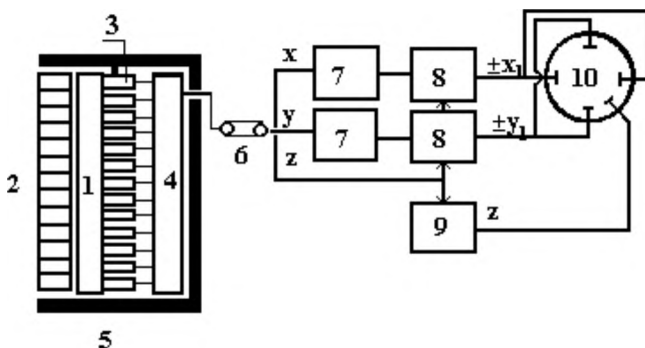


Рис. 2.1. Блок-схема гамма-камеры:

1 – сцинтилляционный кристалл; 2 – коллиматор; 3 – фотоэлектронные умножители; 4 – декодирующий блок; 5 – свинцовая защита; 6 – кабель;
7 – усилитель координат; 8 – делитель; 9 – анализатор;
10 – электронно-лучевая трубка

В сцинтилляционном детекторе поглощенные или рассеянные гамма-кванты преобразуются в фотоны видимого излучения, причем их количество пропорционально поглощенной в сцинтилляторе энергии гамма-кванта. Фотоумножители преобразуют световую вспышку в сцинтилляторе в импульс тока, который регистрируется спектрометрической аппаратурой. Амплитуда импульса пропорциональна поглощенной энергии, поэтому возможно отделение вспышек от гамма-квантов с энергией, характерной для используемого РН, от общего фона. Применение сборки фотоумножителей позволяет осуществить восстановление координат вспышки и таким образом измерить пространственное распределение РН в теле пациента.

Важным узлом детектора является *коллиматор*, который позволяет избежать искажений получаемых скинтиграмм за счет поглощения гамма-квантов, падающих под некоторым углом к центральной оси его отверстий, стенками этих отверстий (см. рис. 2.2.). В результате чего они не достигают поверхности кристалла.

Как правило, используются многоканальные коллиматоры (параллельные, дивергентные, конвергентные), представляющие собой свинцовую пластину с множеством отверстий, через которые происходит проникновение гамма-квантов от объекта к сцинтилляционному кристаллу. В некоторых случаях (например, для проведения скинтиграфии щитовидной железы) применяется одноканальный коллиматор *pin-hole* (см. рис. 2.3.). Выбор коллиматора определяется конкретными диагностическими задачами. Для проведения исследований с радионуклидами,

обладающими различными энергиями излучения, используют низко-, средне- и высокоэнергетические коллиматоры. Толщина свинцовых стенок между отверстиями коллиматора при этом должна быть тем больше, чем выше энергия гамма-излучения, предполагаемого для регистрации.

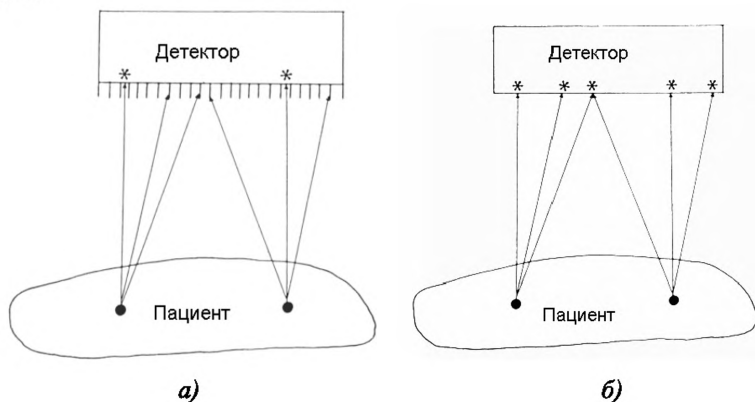


Рис. 2.2. Схема попадания гамма-квантов на сцинтилляционный кристалл при отсутствии (а) и наличии (б) параллельного коллиматора

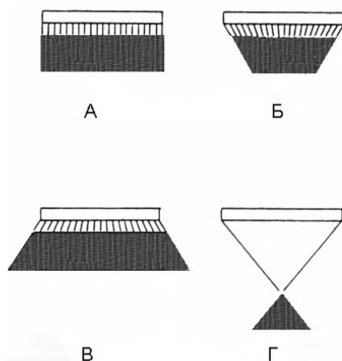


Рис. 2.3. Поле зрения гамма-камеры (обозначено черным цветом) при использовании параллельного (а), конвергентного (б), дивергентного (в) и pin-hole-коллиматоров (г)

Эффективность задержки γ -квантов в самом кристалле зависит, с одной стороны, от его плотности и толщины, а с другой – от энергии излучения. В результате взаимодействия задержанных γ -квантов с электронами атомов кристаллической решетки возникает электромагнитное



излучение, около 10 % энергии которого находится в световом диапазоне (длина волны 410 нм на каждые 100 кэВ), оптимальном для регистрации ФЭУ. При этом высокоэнергетические γ -кванты в большинстве своем «прошивают» кристалл, не вступая во взаимодействие с его атомами. Вместе с тем, они способны вызывать эффект комптоновского рассеивания на свободных или слабосвязанных электронах и инициировать появление новых γ -квантов с более низкой энергией и с иным направлением движения, что служит причиной снижения четкости скинтиграфического изображения.

Длительность световой вспышки в кристалле должна быть минимальной, для того чтобы не происходило наложения на нее последующих сцинтилляций, маскирующих друг друга. По этой причине увеличение радиоактивности в поле зрения детектора сопровождается нелинейным возрастанием скорости счета. Для наиболее распространенного в радионуклидной диагностике кристалла NaI(Tl) продолжительность сцинтилляций составляет 0,8 мкс.

В современных гамма-камерах кристалл обычно имеет удобную для проведения исследований четырехугольную форму и размеры 450×600 мм, обеспечивающие поле видения не менее 350×510 мм. Толщина кристалла составляет 12,7 мм. Для регистрации сцинтилляций и преобразования их в электрические сигналы, как правило, используют около 60 ФЭУ с диаметром фотокатода 3 и 2 дюйма. Помимо преобразования сцинтилляционных вспышек в электрические сигналы в ФЭУ происходит их усиление примерно в 10^6 раз.

Как показано на рис. 2.1, усиленные с помощью ФЭУ сигналы подаются на специальный декодирующий блок (4), с помощью которого определяются координаты каждой сцинтилляции (X и Y), а также интенсивность ее свечения (Z), пропорциональная энергии поглощенного γ -кванта. На практике величина Z является суммой сигналов всех ФЭУ, отреагировавших на данную сцинтилляцию.

Существует три вида дальнейшего преобразования сигнала в скинтиграфическое изображение: аналоговый, аналого-цифровой и истинно цифровой. Принципиальным отличием последнего является то, что каждый ФЭУ здесь оснащен собственным аналого-цифровым преобразователем. В этом случае X -, Y - и Z -сигналы рассчитываются полностью цифровым путем.

В целом процесс детектирования завершается формированием скинтиграфического изображения исследуемого органа, которое визуально или с помощью компьютера обрабатывается с целью принятия диагностического решения.



Совершенствование гамма-камер и разработка новых программ для специализированных ЭВМ привели к созданию на рубеже 70–80-х годов нового типа приборов для радионуклидной диагностики – *однофотонных эмиссионных компьютерных томографов (ОФЭКТ)*. Главное их преимущество состоит в возможности получения плоскостных срезов изучаемых органов. Следует отметить, что если рентгеновская (трансмиссионная) томография основана на получении компьютерных изображений «срезов» тела после обработки информации о поглощении тканями рентгеновского (внешнего по отношению к телу) излучения, то ОФЭКТ позволяет визуализировать в виде плоскостных сечений распределение радиофармпрепарата, введенного в объект исследования.

ОФЭКТ-изображения получают путем записи целой серии (обычно 64) плоскостных скинтиграмм, позволяющих в совокупности с помощью компьютера реконструировать томографические срезы в трех основных (поперечной, сагиттальной, фронтальной) и косых плоскостях. Преимущество данного метода, по сравнению с обычными скинтиграфическими исследованиями, состоит в том, что реконструированное изображение свободно от наложений на исследуемый орган соседних (по отношению к нему) объектов, что чрезвычайно важно для диагностики. Внешний вид современного ОФЭКТ с двумя детекторами показан на рис. 2.4.

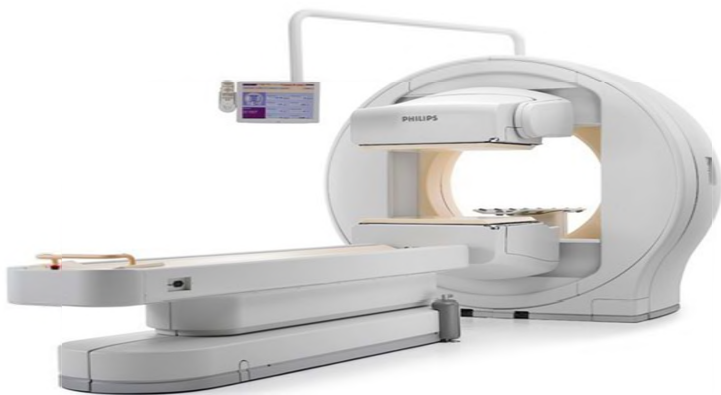


Рис. 2.4. Однофотонный эмиссионный компьютерный томограф (фирмы Philips)

Обычно ОФЭКТ имеет два детектора, расположенных относительно друг друга под углом 180° или 90° , хотя в настоящее время более оптимальным вариантом считается использование четырех детекторов.



Интересно отметить, что в Аризонском университете разработана установка FASTSPEКТ, включающая 24 модуля-детектора с 24 pin-hole-отверстиями. Она обеспечивает пространственное разрешение 1,5 мм и чувствительность на уровне 12 сч/с на 1 мкКи.

К числу ведущих производителей и поставщиков гамма-камер относятся фирмы Siemens, General Electric, Philips, Sopha Medical. Цена установок с двумя детекторами – от 600 тыс. долларов США и более.

Для расширения анатомической информации при проведении радионуклидной диагностики в последние годы разработаны совмещенные ОФЭКТ/КТ системы, позволяющие одновременно проводить радиоизотопные и рентгеновские компьютерно-томографические исследования общего назначения в кардиологии, онкологии и неврологии. Здесь за счет возможности быстрого совмещения скинтиграфических и КТ-изображений достигается существенное повышение точности диагностики.

Параллельно с развитием и модернизацией метода ОФЭКТ в середине 70-х годов трудами американских исследователей (М. Ter-Pogossian, М. Phelps, Е. Hoffman) был разработан **позитронный эмиссионный томограф (ПЭТ)**, который на сегодняшний день является одним из самых уникальных инструментов для изучения головного мозга человека (рис. 2.5).

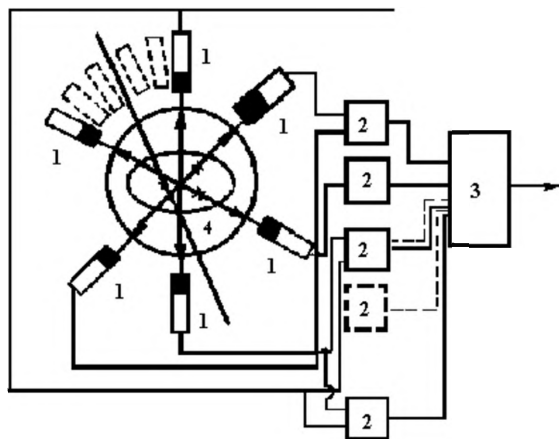


Рис. 2.5. Схема позитронного томографа:

1 – скинтилляционные детекторы; 2 – схемы совпадения, 3 – декодирующий блок;
4 – исследуемый объект

Принцип действия ПЭТ-томографа основан на одновременной регистрации с помощью парных детекторов (кристаллов) двух противоположно направленных γ -квантов с энергией 511 кэВ, образующихся при аннигиляции позитронов. При размещении набора таких детекторов вокруг источника излучения (тела пациента) можно определить направление линии, вдоль которой происходит аннигиляция, а путем измерения интервала времени, прошедшего между сцинтилляциями на первом и втором парных детекторах, – точно определить место локализации этого источника.

Для проведения измерений могут использоваться: кольцо или набор колец из нескольких сцинтилляционных детекторов. Так, например, ПЭТ-сканер Neuto ECAT III для исследования головного мозга состоит из восьми колец диаметром 62 см, содержащих 320 кристаллов. Считывание информации с каждого блока из 32 кристаллов осуществляется четырьмя ФЭУ по методу совпадений сигналов на детекторах соседних колец, что позволяет одновременно получать 15 томографических срезов с шагом 6,5 мм. Более современный ПЭТ-сканер ECAT 47 имеет 24 кольца диаметром 82 см с 9216 кристаллами.

Все фотоны, зарегистрированные только одним из противоположащих детекторов или с интервалом, превышающим время достижения фотонами обоих детекторов, выбраковываются специальными электронными схемами совпадения. В качестве материала детекторов для ПЭТ обычно применяется германат висмута, который за счет высокой плотности обеспечивает в 3 раза большую чувствительность по сравнению с кристаллами NaI(Tl). Детекторы имеют небольшие размеры, порядка $6 \times 20 \times 12$ мм. За счет этого достигается высокое пространственное разрешение, что позволяет численно оценить активность накопленного РФП в малых ($\sim 1 \text{ см}^3$) изолированных областях организма. Внешний вид ПЭТ-камеры показан на рис. 2.6.

Высокая для медицинской радиологии энергия излучения позволяет на практике не учитывать поглощение в тканях. В то же время в целях снижения радиационной нагрузки ПЭТ-исследования требуют использования в основном короткоживущих и ультракороткоживущих изотопов (^{18}F , ^{15}O , ^{13}P , ^{11}C и т. д.). Эти радионуклиды и их РФП, как правило, получают на циклотроне, расположенном непосредственно в ПЭТ-центре.

В настоящее время создана целая индустрия медицинских циклотронов средних энергий и высокоэффективных мишеней, позволяющих получать клинически значимые активности (более 10 Ки) основных ПЭТ-радионуклидов. Кроме того, синтез самих РФП требует высокого уровня автоматизации, что диктуется не только коротким временем



жизни РН и требованиями радиационной безопасности, но и современными нормами GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая Производственная Практика). Эти нормы предусматривают поэтапный автоматический контроль процесса синтеза (quality assurance) как основной фактор, гарантирующий качество полученного РФП (quality control parameters).



Рис. 2.6. Современная ПЭТ-камера

В итоге необходимость использования высокотехнологичного оборудования, включающего циклотрон, горячие камеры, линии доставки изотопов, автоматизированные модули синтеза, аналитические и другие приборы, делает метод ПЭТ одной из самых сложных и дорогостоящих технологий ядерной медицины. По данным журнала Technical Report Series No. 471, IAEA, Vienna (2009), расходы на создание небольшого циклотронно-радиохимического комплекса в составе клинического ПЭТ центра составляют около 8 млн долларов США (табл. 2.1), не считая стоимости самой ПЭТ-камеры.

Несмотря на такие затраты, обращает на себя внимание динамика развития метода ПЭТ и его внедрения в повседневную клиническую практику. Так, в 2002 году во всем мире насчитывалось около 150 ПЭТ-центров. В 2005 году их количество увеличилось на порядок, и к 2010 году планировалось создание 4000 центров. В России на сегодняшний день имеется 7 ПЭТ-центров: в Москве, Санкт-Петербурге и Челябинске.

Для повышения информативности ПЭТ-исследований и решения проблемы пространственной ориентации при мелкоочаговых и метастатических поражениях, также как и в случае с ОФЭКТ, в настоящее время разработаны ПЭТ-сканеры, совмещенные с КТ-томографами (см. рис. 2.7).



Таблица 2.1

*Затраты на создание циклотронно-радиохимического комплекса
в составе клинического ПЭТ-центра*

Вид затрат	Расходы, млн долларов США
1. Строительство и подготовка помещений:	
– циклотронный зал	1,7...2,8
– GMP лаборатория для синтеза [^{18}F]ФДГ	0,7
– лаборатория контроля качества	1,4...2,5
2. Оборудование:	
– циклотрон средних энергий 10...19 МэВ	1,3...2,5
– горячая камера (за 1 шт.)	0,2...0,4
– модуль синтеза [^{18}F]ФДГ (за 1 шт.)	0,10...0,15
– система радиомониторинга	0,2
– аналитическое оборудование	0,25



*Рис. 2.7. Комбинированный ПЭТ/КТ-сканер Gemini GXL
(Philips Medical Systems)*

2.3. Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте виды сцинтиграфических исследований, проводимых с помощью радионуклидов.
2. Приведите общую структурную схему радиодиагностического прибора.
3. Объясните, для чего и какие виды коллиматоров используются при радиометрических измерениях.
4. Опишите устройство и принцип действия гамма-камеры.
5. Охарактеризуйте работу ПЭТ-томографа.
6. В чем состоит принципиальное отличие устройства ПЭТ-камеры от гамма-камеры?



3. ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ В ЯДЕРНЫХ РЕАКЦИЯХ

3.1. Стабильные и радиоактивные изотопы

В настоящее время известно около 270 стабильных и более 2000 радиоактивных изотопов 107 химических элементов. Изотопы одного элемента имеют одинаковый заряд ядра Z и отличаются друг от друга количеством нейтронов N . Они обладают одинаковым строением электронных оболочек и, как следствие, близкими химическими свойствами. Каждый изотоп принято обозначать набором символов ${}_Z^AX$, где X – химический элемент, $A = Z + N$ – массовое число изотопа (общее количество нуклонов в ядре).

Продолжительность жизни радиоактивных изотопов характеризуется периодом полураспада $T_{1/2}$ – промежутком времени, в течение которого число радиоактивных ядер снижается в 2 раза. Эта величина для разных изотопов может изменяться в очень широких пределах – от 10^{-7} секунды до 10^7 лет. В соответствии с этим все изотопы условно подразделяются на три группы: ультракороткоживущие (УКЖ) – $T_{1/2} < 2$ часов, короткоживущие (КЖР) – $T_{1/2} < 10$ суток и долгоживущие – $T_{1/2} > 10$ суток.

Несмотря на отмеченную близость химических свойств изотопов одного элемента, их свойства не всегда тождественны. «Изотопные эффекты», приводящие к различию в их поведении в составе молекул или соединений, чаще всего обусловлены различием их масс (изотопные эффекты I рода). Особенно заметно они проявляются для изотопов легких элементов (водорода, гелия, лития и т. д.). Изотопные эффекты могут сказываться и на изменении скоростей химических реакций (кинетический эффект), что довольно часто используется на практике при проведении изотопного замещения стабильного атома в составе того или иного соединения на его радиоактивный аналог.

3.2. Ядерные реакции под действием нейтронов и заряженных частиц

Ядерную реакцию обычно записывают в виде

$$A(a, b)B,$$



где A – ядро мишени; B – ядро-продукт, или конечное ядро; a – налетающая частица; b – вылетающая частица (или гамма-квант).

Например, первую ядерную реакцию, осуществленную в 1919 году Резерфордом путем бомбардировки ядер азота альфа-частицами, в результате которой вылетал протон, можно записать следующим образом: $^{14}\text{N}(\alpha, p)^{17}\text{O}$. Протекание ядерных реакций возможно под действием нейтронов, ускоренных заряженных частиц (p , d , ^3He , электронов и т. д.), а также γ -квантов. Последнее взаимодействие обусловлено электромагнитными силами, но и здесь также происходит преобразование ядер. Примером такой реакции может служить фотоядерная реакция $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$, при которой ядра мишени ^{100}Mo взаимодействуют с тормозным γ -излучением от конвертера ускорителя.

В соответствии с теорией, разработанной Н. Бором, предполагается существование двух стадий реакции:

- 1) захват ядром мишени налетающей частицы или ядра с образованием компаунд-ядра;
- 2) перераспределение энергии внутри компаунд-ядра, которое приводит к ее концентрированию на нуклоне или группе нуклонов с последующим распадом компаунд-ядра и вылетом частицы b .

Обычно время распада составного ядра находится в пределах $10^{-15} \dots 10^{-16}$ с. Если энергия одного из нуклонов оказывается достаточной для его выброса из ядра, то составное ядро распадается с испусканием нуклона. Если же энергия перераспределяется в некоторых группах частиц, то происходит испускание более сложных образований – альфа-частиц и т. д. В случае если энергия возбуждения недостаточна для отделения каких-либо частиц, единственный путь распада – испускание гамма-квантов (радиационный захват). Важно отметить, что в зависимости от энергии налетающих частиц из одного и того же элемента (даже моноизотопного) одновременно могут образовываться различные РН, в том числе и изотопы других элементов. Все это нужно учитывать при выборе материала мишени, а также при выборе типа бомбардирующих частиц и их энергии.

Вероятность протекания ядерных реакций характеризуется величиной их сечения σ , выражаемой в единицах площади. Это обосновано необходимым условием, чтобы налетающая частица попала или пролетела вблизи ядра исходной мишени. Поскольку площадь ядер тяжелых элементов приблизительно составляет 10^{-24} см^2 , эта величина и была принята за единицу сечения ядерной реакции – **1 барн** (от англ. *barn* – амбар). В случае реакций на заряженных частицах величины σ не могут быть больше площади, занимаемой ядрами мишени, т. е. больше ~ 1 б. Обыч-



но для производства изотопов используются реакции с сечением от 0,1 до 1,0 б.

Иная ситуация в реакциях с тепловыми нейтронами, где площадь ядер исходной мишени пренебрежимо мала по сравнению с общей площадью тепловых нейтронов, рассчитанной с использованием уравнения дебройлевской длины волны нейтрона $\lambda = h / mv$, равной при комнатной температуре 10^{-8} см. Здесь величина σ может существенно превышать 1 б, но вместе с тем не может быть более λ^2 . Так, например, для реакции $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$ величина $\sigma = 20,6 \pm 6,0$ б. Обычно сечения реакций на тепловых нейтронах, используемых для получения большинства практически значимых РН, находятся в пределах от 0,1 до 1000 б.

3.3. Корпускулярное излучение и гамма-излучение радионуклидов

Одним из основных свойств радиоактивности является постоянство распада ядер в единицу времени. При этом выполняется экспоненциальная зависимость уменьшения среднего числа ядер N с течением времени:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}, \quad (3.1)$$

где N_0 – количество радиоактивных ядер при $t = 0$; $\lambda = 0,692 / T_{1/2}$ – постоянная распада, характеризующая вероятность распада одного атома в единицу времени.

Другой важной характеристикой радиоактивного вещества и процессов его получения является активность A :

$$A = -dN / dt = N. \quad (3.2)$$

В системе СИ единицей активности служит беккерель (Бк), равный одному акту распада в секунду. Однако на практике (особенно когда речь идет о высоких активностях) часто используется внесистемная единица активности – кюри (Ки), $1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$.

В зависимости от конкретной структуры ядра и главным образом от соотношения содержащихся в нем протонов и нейтронов возможно несколько типов распада. Основными из них являются альфа- и бета-распад.

Альфа-распад характерен в основном для тяжелых ядер ($Z \geq 52$). При этом ядро превращается в другое ядро с уменьшенным на две единицы Z и на четыре единицы A . В большинстве случаев испускаются моноэнергетические α -частицы. За α -распадом следует γ -излучение, линии спектра которого определяются структурой уровней ядра продукта распада. Энергия этих γ -квантов обычно не превышает 0,5 МэВ.



Энергия же α -частиц для большинства известных изотопов находится в пределах 4...9 МэВ. При характерной энергии $E_\alpha \sim 6$ МэВ длина ее пробега в биологических тканях составляет $\sim 30...80$ мкм.

Бета-распад свойственен как тяжелым, так и легким ядрам, в результате чего получаются ядра-изобары с зарядом, отличающимся от исходного на 1. Известны два типа β -распада:

а) β -распад, при котором из ядра вылетает электрон и антинейтрино с образованием ядра с увеличенным на единицу Z . При этом внутри ядра нейтрон превращается в протон: $n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}$;

б) β -распад, при котором ядро покидают позитрон и нейтрино и образуется ядро с уменьшенным на единицу Z за счет обратного процесса: $p \rightarrow n + e^+ + \nu$.

К β -распаду относится также и процесс поглощения ядром орбитального электрона (электронный захват или К-захват): $p + e^- \rightarrow n + \nu$. В этом случае распад сопровождается характеристическим рентгеновским излучением, возникающим, когда на освободившееся место переходят электроны из более верхних оболочек.

Как и при α -распаде, β -распад сопровождается испусканием γ -квантов с относительно большей энергией, достигающей 2,0...2,5 МэВ. Для изотопа с данным Z тип β -распада определяется количеством нейтронов в его ядре. Для нейтронно-избыточных ядер характерен β^- -распад, для нейтронно-дефицитных – β^+ -распад или же электронный захват. В отличие от α -распада, спектр вылетающих β -частиц того и другого знака непрерывен в довольно широкой области энергий. В большинстве случаев средняя энергия электронов и позитронов находится в пределах от 0,2 до 0,5 МэВ. В силу малой массы электронов длина их пробега в биологических тканях существенно больше, чем у α -частиц, и составляет около 1 см. Длина же пробега позитрона значительно меньше, поскольку они быстро захватываются электронами с последующей аннигиляцией связанной пары (e^-e^+) в течение $\sim 10^{-10}$ с (парапозитроний) и образованием двух противоположно направленных γ -квантов с энергией 0,511 МэВ или же в течение $\sim 10^{-7}$ с (ортопозитроний) с образованием трех γ -квантов.

Процесс радиоактивного распада обычно сопровождается появлением новых дочерних РН, образующих так называемые радиоактивные цепочки. Степень равновесности i -дочерних радионуклидов по отношению к материнскому η_i определяется соотношением:

$$\eta_i = \lambda_i N_i / \lambda_1 N_1.$$



Если в начальный момент ($t = 0$) существует только материнский нуклид $N_1(0)$, распадающийся по уравнению (3.1), то к моменту времени t из него образуется $N_2(t)$ ядер дочернего продукта:

$$N_2(t) = N_1(0) \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot [\exp(\lambda_1 t) - \exp(-\lambda_2 t)].$$

Для случая образования одного дочернего продукта величина η_i после замены $N_1(0) = N(t)e^{\lambda t}$ и необходимых преобразований запишется:

$$\eta_i = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \{1 - \exp[-(\lambda_2 - \lambda_1)t]\}.$$

Приравняв это соотношение к единице, можно найти время полного накопления дочернего радионуклида t_{\max} в генераторной системе.

3.4. Функции возбуждения, выходы радионуклидов

В ядерной реакции общего вида $A(a, b)B$ скорость образования нуклида B описывается уравнением

$$dN_B / dt = \sigma \Phi N_A,$$

где Φ – плотность потока нейтронов или заряженных частиц; N_B и N_A – количество облучаемых и образующихся атомов соответственно.

При этом принимается, что плотность потока и энергия бомбардирующих частиц внутри облучаемой мишени постоянны, т. е. мишень «тонкая». Считается также, что изменение количества атомов исходной мишени пренебрежимо мало. Если в результате ядерной реакции образуется РН, то следует учитывать его распад за время облучения t :

$$dN_B / dt = \sigma \Phi N_A - \lambda N_B.$$

Интегрирование этого выражения в пределах изменения t от 0 до T , при условии что на начало облучения $N_B = 0$, приводит к уравнению:

$$N_B(T) = \sigma \Phi N_A (1 - e^{-\lambda T}) / \lambda. \quad (3.3)$$

На практике количество образующихся при облучении атомов обычно выражают через активность (уравнение (3.2)), а количество облучаемого вещества – через массу m : $N_A = m N_a C / M$. Здесь C – доля облучаемых ядер в веществе мишени; $N_a = 6,02 \cdot 10^{23}$ – число Авогадро; M – грамм-молекулярный вес. С учетом этого выражение (3.3) можно записать в виде

$$A = \sigma \Phi m N_a C (1 - e^{-\lambda T}) / M. \quad (3.4)$$

В реакциях с участием заряженных частиц [8] количество частиц, проходящих через мишень, измеряется ионным током I . Для протонов,

дейтронов или других однозарядных ионов тока в 1 мкА соответствует $6,3 \cdot 10^{12}$ частиц/с:

$$\Phi = 6,3 \cdot 10^{12} \cdot t.$$

Отсюда

$$A = \Phi B k (1 - e^{-\lambda t}),$$

где $B = \sigma N_A l$ – величина, характеризующая выход (активность) целевого РН, образующегося при падении на мишень одной частицы; l – толщина мишени, см; k – доля потока, задерживающаяся в мишени и действующая на интересующие атомы.

При выборе энергии заряженных частиц или энергетического интервала необходимо учитывать, чтобы в выбранном интервале энергий обеспечивался максимальный выход основного РН и в то же время не достигались пороговые значения энергий для конкурирующих процессов, приводящих к образованию радионуклидных примесей. Их присутствие в РФП приводит к увеличению дозовой нагрузки на органы и, как правило, снижению качества изображения. Зависимость сечения реакции от энергии частиц описывается так называемыми функциями возбуждения (ФВ). В качестве примера на рис. 3.1 схематически приведены функции возбуждения реакций образования некоторых радионуклидов 1 и 2. Из представленной схемы следует, что наибольший выход РН 1 при наименьшем содержании примеси второго достигается в диапазоне энергий от E_1 до E_2 , соответственно наиболее «чистый» РН 2 может быть получен в диапазоне энергий E_1 – E_4 . Непосредственно из функций возбуждения можно сделать вывод не только о величине начальной энергии бомбардирующих частиц, но и о требуемой толщине мишени (г/см^3). При этом следует учитывать, что при пробеге заряженной частицы в веществе мишени происходит уменьшение ее энергии, которое зависит от поглощающей способности конкретного вещества по отношению к данному виду частиц. Такие сведения в литературе имеются. Согласно схеме на рис. 3.1, в первом случае толщина X должна быть такой, чтобы энергия частицы снижалась от начальной величины E_2 до E_1 , а во втором – от E_4 до E_3 .

Для экспериментального изучения ФВ, определения выхода РН, а также нахождения оптимальной толщины мишени чаще всего используется метод стопки фольги, заключающийся в облучении набора образцов (металлической фольги, спрессованных таблеток, суспензий, нанесенных на подложки и пр.) потоком частиц с заданной начальной энергией. В последующем проводится измерение активности РН в каждом из слоев и определяются соответствующие зависимости. В настоящее время создан и постоянно уточняется банк экспериментальных данных о сечениях реакций на нейтронах и заряженных частицах

(см., например, www-nds.iaea.org/medical). Кроме того, созданы расчетные программы для оценки величин сечений (при отсутствии экспериментальных данных). Наиболее широко из них используется программа ALICE.

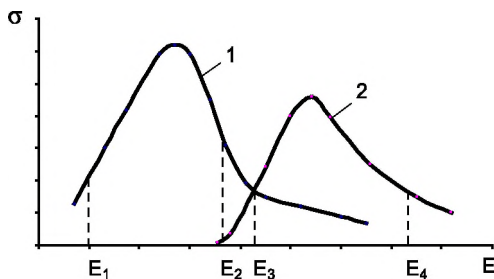


Рис. 3.1. Функции возбуждения реакций образования радионуклидов

3.5. Контрольные вопросы

1. Объясните физический смысл понятия «сечение ядерной реакции». Сделайте оценку величин сечения реакций под действием заряженных частиц и нейтронов.
2. Перечислите виды распада радиоактивных ядер. Напишите основные уравнения, характеризующие распад, сопровождающийся образованием дочернего РН.
3. Перечислите виды β -распада. Какие процессы при этом происходят?
4. Какая информация может быть получена из функций возбуждения? Проиллюстрируйте конкретным примером.
5. Приведите уравнения активации для реакций, протекающих под действием нейтронов и заряженных частиц.

3.6. Задачи

1. Исходная активность РН составляет $37 \cdot 10^9$ Бк. Какое значение активности будет через 6 часов, если период полураспада $T_{1/2} = 13$ ч?
2. Определите степень равновесности и время максимального накопления дочернего РН в генераторной системе, если период полураспада материнского изотопа составляет 66 ч, а дочернего – 6 ч.
3. Сделайте расчет активности ^{99}Mo при облучении мишени молибдена-98 в потоке тепловых нейтронов $\Phi = 1 \cdot 10^{14}$ н/см² · с в течение 100 ч, если сечение реакции $\sigma = 0,136$ б, масса мишени 1 г и содержание молибдена-98 в мишени 24 %.



4. ПОЛУЧЕНИЕ ЦИКЛОТРОННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ И РФП

Как уже было отмечено, циклотроны и ускорители заряженных частиц позволяют производить широкий спектр РН с ядерно-физическими характеристиками, наиболее близко отвечающими требованиям радиофармацевтики. Особенностью реакций, протекающих на заряженных частицах, является то, что здесь, как правило, образуются радиоизотопы химических элементов, отличных от исходных элементов мишени. Это обстоятельство позволяет проводить их отделение от матрицы с помощью тех или иных радиохимических приемов и получать радиоактивные индикаторы в «чистом» виде без носителя.

Ниже будут рассмотрены методы получения и выделения наиболее востребованных медициной гамма-излучающих циклотронных радионуклидов таллия ^{201}Tl (^{199}Tl), ^{123}I , ^{67}Ga и методики получения их РФП, а также приведены сведения о способах наработки УКЖ позитрон-излучающих РН и РФП на их основе.

4.1. Циклотроны, мишени и устройства для их облучения

Ускорители, применяемые в медицине, можно условно подразделить на 4 основные группы:

- для коммерческого производства РН;
- для позитронной эмиссионной томографии в комплексе с ПЭТ-томографом;
- для протонной и нейтронной терапии опухолей;
- многоцелевые.

Первые три коммерческие циклотрона были построены в 60-х годах в Великобритании (для фирмы Amercham, циклотрон фирмы Philips), в СССР (ФЭИ г. Обнинск, классический циклотрон разработки НИИЭФА им. Д.В. Ефремова) и в Нидерландах (фирма Mallinckrodt, циклотрон фирмы Philips). В середине 80-х годов во всем мире имелось более 90 ускорителей, которые полностью или частично использовались как для получения РН, так и для других медико-биологических целей (нейтронная, протонная и π -терапия).

Для производства наиболее часто применяемых в медицине ^{201}Tl , ^{111}I , ^{123}I , ^{67}Ga в количествах нескольких Ки за один сеанс облучения необходимы протоны с начальной энергией около 30 МэВ и током пучка до 100 мкА и более. На сегодняшний день одной из самых признанных



в мире моделей промышленного циклотрона является Cyclotron-30 (фирма IBA, Бельгия). Этим же задачам по своим основным характеристикам соответствует отечественный циклотрон РИЦ-30, разработанный в НИИЭФА им. Д.В. Ефремова и установленный в г. Твери.

Для получения позитрон-излучающих УКЖ и ряда РН для ОФЭКТ могут быть использованы циклотроны с энергией протонов 15...20 МэВ, к которым относятся, например, компактные и более экономичные циклотроны Cyclone-18/9, Cyclone-10/5 фирмы IBA, а также средние и малогабаритные отечественные установки типа Р-7М, МГЦ-20 и СС-18/9.

Некоторые характеристики основных ускорителей России приведены в табл. 4.1 [8].

Таблица 4.1

Характеристики основных ускорителей России

Город	Организация	Ускоритель	$E_{p(e)}$, МэВ	I , мкА	Примечание
Обнинск	ЗАО «Циклотрон»	У-150 РИЦ-14	20...23 14	1100 2100	с 1991 г.
Дубна	ОИЯИ	Фазотрон	600	3	с 1984 г.
Москва	РНЦ «КИ»	У-150	35	15	с 1949 г.
Москва	РНЦ «КИ»	ЛУЭ «Факел»	(60)	($2 \cdot 10^6$)	электроны
Москва	ИССХ	RDS-111	11		с 1999 г.
Москва	НИИ ЯФ МГУ	У-120	7	10	p, d, α
Троицк	ИЯИ РАН	ЛУ	200...400	160	с 1986 г.
С.-Петербург	ЦНИРРИ	МГЦ-20	18	50	с 1992 г.
С.-Петербург	ЦНИРРИ	СС 18/9	18	100	с 2006 г.
С.-Петербург	НПО «Позитрон»	МГЦ-20	18	50	с 1984 г.
С.-Петербург	НПО «РИ»	МГЦ-20	18	50	с 1987 г.
С.-Петербург	Институт мозга человека	МС-17	17		
С.-Петербург	С-П ГУ	Р-7М	7...12	10	p, d, α
Гатчина	ПИЯФ	ЛУ	1000		
Протвино	ИФВЭ	ЛУ-100	100		протоны
Томск	ФТИ ТПУ	Р-7М	12	10	p, d, α
Екатеринбург	УГТУ (УПИ)	Р-7М	13...15	10	p, d, α
Тверь	2-е НИИ МО РФ	РИЦ-30	28	200	с 1992 г.



Как показывает международный опыт, рентабельное производство медицинских РН может быть организовано лишь на специализированных циклотронах, имеющих, в отличие от исследовательских ускорителей, увеличенную (на два порядка) интенсивность пучка частиц с минимальным его рассеянием на деталях узла для облучения мишеней. Кроме того, они должны быть просты в управлении и очень надежны. В этой связи в начале 90-х годов была проведена модернизация циклотрона У-150 ГИЦ РФ ФЭИ и создано первое в России предприятие ЗАО «Циклотрон», которое на сегодняшний день является одним из крупнейших производителей и поставщиков циклотронных РН. Номенклатура его продукции составляет до 20 РН, в том числе производятся и медицинские радионуклиды ^{201}Tl , ^{111}I , ^{67}Ga , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. В 1999 г. началось крупномасштабное производство ^{103}Pd и других РН на новом втором циклотроне этого предприятия РИЦ-14. Потенциально всем современным требованиям для коммерческого получения медицинских РН отвечает и ускоритель РИЦ-30, однако для этих целей пока не используется.

Реально из приведенного в табл. 4.1 перечня ускорителей для наработки диагностических РН в России применяются в основном малогабаритные и средние циклотроны для обеспечения внутренних потребностей г. Санкт-Петербурга (^{123}I , ^{67}Ga , ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F), Москвы (^{123}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl) и Томска (^{123}I , ^{199}Tl).

Специфичность производства РН на ускорителях состоит в том, что используемые мишени и мишенные узлы должны выдерживать максимально возможный ток частиц и отличаться термической, химической и радиационной устойчивостью в сочетании с высокой теплопроводностью. Все эти факторы влияют на конечный выход РН.

По агрегатному состоянию мишени можно условно подразделить на три основных типа: твердые (тугоплавкие и легкоплавкие металлы, сплавы, соли, окислы, лед), жидкие (растворы, расплавы, металлы, например ртуть) и газообразные (Ne, Kr, Xe) [5].

В качестве твердых мишеней по возможности используют металлы, что обеспечивает хороший теплоотвод, максимальное количество «работающих» ядер, компактность мишени и возможность работы на «внутреннем» пучке (канал ионопровода запирается непосредственно самой мишенью). Наиболее оптимальными являются мишени из тугоплавких металлов (Mo, Ta, W и пр.), не требующие интенсивного охлаждения и выдерживающие высокий ток пучка частиц. Легкоплавкие металлы (Cd, Tl, Pb, Bi и др.) используются либо в чистом виде, либо в виде



сплавов, например Cu_3As (31 % As, $T_{\text{пл}} = 830^\circ\text{C}$) для получения $^{75,76,77}\text{Br}$ в реакции $^{75}\text{As}(^3\text{He}, xn)$ при токе частиц порядка 30 мкА. При этом второй компонент сплава в выбранном диапазоне энергий не должен создавать трудноотделимых радионуклидных примесей.

Наряду с металлами в качестве мишеней достаточно широко применяются твердые соли и окислы металлов, обычно спрессованные в таблетки или в виде застывших расплавов (TeO_2 для получения ^{123}I), а также в виде тонких слоев, напыленных или электролитически нанесенных на подложки. В последние годы появились криогенные мишени из льда H_2O (^{18}O) и CO_2 (^{18}O), используемые для получения ^{18}F , а также мишени из замороженного ксенона для производства ^{123}I .

Примером жидких мишеней являются H_2O (^{18}F), а также расплавы солей NaI и CsCl для получения йода-123. Из газообразных мишеней широко применяются ксеноновые и криптоновые для коммерческого производства ^{123}I и ^{81}Rb , ^{82}Sr . Мишени этого типа удобны для проведения их загрузки и выгрузки. Процессы их вскрытия и последующей переработки легко автоматизируются. Основной недостаток – потеря энергии частиц при прохождении через материал оболочки.

Конструктивные особенности мишеней и устройств, используемых для их облучения, определяются конкретной программой получения РН. Устройства для облучения мишеней могут включать:

- механизмы для их вращения с целью равномерного «размазывания» пучка частиц по всей поверхности и снижения за счет этого тепловой нагрузки;
- электронные системы, обеспечивающие сканирование пучка по поверхности;
- системы принудительного водного и газового (воздух, гелий и др.) охлаждения;
- системы сбора образующихся радиоактивных продуктов;
- датчики контроля и транспортные линии.

В общем случае технологический цикл получения циклотронных РН медицинского назначения и меченных ими препаратов может быть охарактеризован схемой, представленной на рис. 4.1 [8].

Важно отметить, что на всех стадиях получения препарата осуществляется контроль качества получающихся продуктов и полупродуктов.



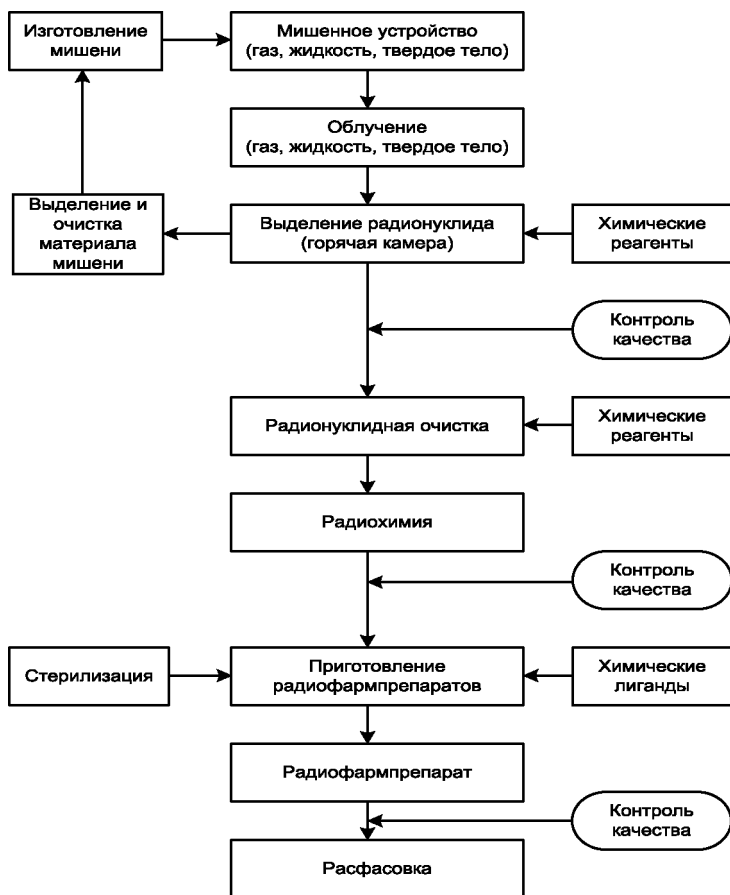


Рис. 4.1. Общая схема получения циклотронных РН и их РФП

4.2. Методы получения таллия-201 и РФП «Таллия хлорид, ^{201}Tl »

РФП на основе радионуклидов таллия используются для проведения диагностических исследований в кардиологии, что обусловлено способностью ионов одновалентного Tl^+ накапливаться в здоровой сердечной мышце за счет изотопного замещения стабильных ионов K^+ . Следует отметить, что ионы Tl^{3+} в реакции замещения не участвуют и их присутствие в РФП не желательно. Из 20 известных радионуклидов таллия с массовыми числами от 193 до 210 в диагностике применяют в основном таллий-201 ($T_{1/2} = 73,1$ ч), распадающийся путем электрон-



ного захвата с испусканием рентгеновского КХ-излучения со средней энергией 0,07249 МэВ.

В табл. 4.2. приведены свойства и значения эквивалентных доз от некоторых изотопов таллия после их введения в количестве 2 мКи (74 МБк) [5].

Таблица 4.2

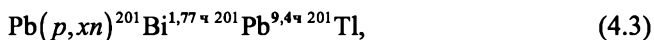
Эквивалентные дозы облучения от радионуклидов таллия

Радионуклид	^{199}Tl	^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
$T_{1/2}$, ч	7,4	26,1	73,1	293,5
Тип распада	ЭЗ	β^+ , ЭЗ	ЭЗ	β^+ , ЭЗ
Эквивалентная доза (все тело), мЗв	0,5	11,0	4,7	53,0

Таллий-201 может быть получен косвенным (генераторным) способом, например из стабильных изотопов таллия-203 и 205 по реакциям



или же из свинцовых мишеней, облученных протонами с энергией до 100 МэВ:



а также по прямой реакции из ртутных мишеней:



Начальная энергия протонов для реакции (4.1) должна составлять около 28,6 МэВ, а на выходе из мишени – 22 МэВ. Средний выход ^{201}Tl из мишеней, обогащенных до 95 % (металлический ^{203}Tl или его сульфат), составляет около 2,1 мКи/мкА · ч, а содержание основных примесей ^{200}Tl ($T_{1/2} = 26,1$ ч) и ^{202}Tl ($T_{1/2} = 12,2$ сут.) не превышает, соответственно, 1,0 и 0,2 %. Кроме того, из материала подложки мишени (металлическая медь) образуются РН ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12,7$ ч) и ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244,1$ сут.).

При использовании второй реакции начальная энергия протонов должна быть около 44 МэВ, что резко увеличивает примесь ^{200}Tl . Для ее снижения необходима выдержка мишени, что, в свою очередь, приводит к уменьшению активности основного радионуклида.

Поскольку образование ^{201}Tl по реакциям (4.1) и (4.2) идет через промежуточную стадию распада материнского радионуклида ^{201}Pb , этот радионуклид должен быть достаточно быстро отделен от материала мишени. С учетом этой особенности технология переработки таллиевых мишеней включает в себя комплекс следующих радиохимических приемов:



- растворение мишени с частичным растворением ее оболочки в азотной или серной кислоте;
- отделение ^{201}Pb адсорбцией на ионообменных смолах или осаждением, или экстракцией с последующей выдержкой выделенного продукта в течение 32 ч для накопления дочернего ^{201}Tl и распада примеси таллия-200, генерируемой из ^{200}Pb ;
- отделение ^{201}Tl от свинца-201 методами хроматографии или экстракции и, наконец, приготовление самого препарата ^{201}Tl в виде таллия хлорида.

На последней стадии может быть применен метод соосаждения ^{201}Pb с осадком сернокислого стронция с последующим отделением ^{201}Tl экстракцией бутилацетатом. Для этого Tl (I) предварительно переводят в трехвалентное состояние добавлением в раствор бромноватокислого калия (KBrO_3), а затем проводят его реэкстракцию раствором сернистой кислоты (H_2SO_3) с одновременным восстановлением ^{201}Tl до одновалентного состояния. Полученную водную фазу упаривают и растворяют в требуемом объеме физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl), получая в результате препарат «Таллия хлорид, ^{201}Tl ».

Помимо приведенной экстракционно-реэкстракционной технологии используется сублимационная методика переработки таллиевых мишеней, основанная на различии летучести сульфидов таллия и свинца. Независимо от выбранных технологических путей, средняя продолжительность получения препарата таллия-201 составляет около 2-х суток.

При получении ^{201}Tl из свинцовых мишеней по реакции (4.3) используются протоны с энергией до 100 МэВ. Несмотря на то что природный свинец имеет 4 изотопа с массами 204, 206, 207 и 208, из которых по конкурирующим реакциям помимо основного материнского $\text{Pb} - ^{201}\text{Bi}$ – образуются примеси ^{200}Bi и ^{202}Bi , генерирующие, в свою очередь, примеси ^{200}Tl и ^{202}Tl , основная привлекательность такого способа состоит в следующем:

- выделение ^{201}Tl из облученной мишени проводят в одну стадию;
- исключаются потери ^{201}Tl , образующегося непосредственно в процессе облучения по цепочке $^{201}\text{Bi} \xrightarrow{1,77\text{ч}} ^{201}\text{Pb} \xrightarrow{9,4\text{ч}} ^{201}\text{Tl}$;
- исключается загрязнение препарата ^{201}Tl следами стабильного таллия.

Для снижения примеси ^{200}Tl обычно используются обогащенные мишени, например по ^{206}Pb (95 %) или ^{204}Pb (> 55 %), а также варьируется начальная энергия протонов. Экспериментальные исследования показали, что хорошая радионуклидная чистота и выход целевого изотопа ^{201}Tl (до 8 мКи/мкА · ч) достигается и при облучении многослойной мишени, составленной из слоев ^{208}Pb , ^{207}Pb , ^{206}Pb , обращенных в указанном порядке к пучку протонов с начальной $E_p = 76$ МэВ.

Для выделения ^{201}Tl из свинцовых мишеней (после их выдержки в течение 30–40 часов) может быть применен, например, термодиффузионный или сорбционный метод, а также осадительно-экстракционные или полностью экстракционные методики. Суть последних состоит в первоначальном отделении прямых радионуклидных примесей таллия от матричного свинца, а затем накопленного ^{201}Tl от свинца. При хроматографическом отделении таллия в качестве сорбента может быть использована смесь порошка фторопласта с бутилацетатом. Предварительно Tl (I) переводят в Tl (III), а затем вновь восстанавливают в процессе вымывания из колонки.

При прямом получении ^{201}Tl из ртути по реакции (4.4) используются мишени, обогащенные по изотопу ^{202}Hg до 95 %. Для предотвращения образования примеси таллия-202 по конкурирующей реакции $^{202}\text{Hg}(p, n) ^{202}\text{Tl}$ начальную энергию протонов подбирают близкой к значению пороговой энергии образования ^{202}Tl (17,3 МэВ). Для снижения примеси таллия-200 рекомендуется использовать тонкие мишени. Величина выхода ^{201}Tl по такой реакции составляет 1,2 мКи/мкА · ч, что сопоставимо с выходом реакций на изотопах таллия и свинца. При радиохимическом выделении ^{201}Tl из ртутных мишеней, так же как и во всех рассмотренных выше случаях, используется многостадийный процесс с применением соответствующих методик растворения мишеней и последующей экстракцией и реэкстракцией таллия.

Из приведенного сравнения методов получения и выделения ^{201}Tl следует, что производство этого РН возможно только при использовании высокоэнергетичных ускорителей. Процесс его выделения связан с необходимостью разрушения обогащенных мишеней, включает до 10 радиохимических операций при общей их продолжительности до 2-х суток. Активность образующихся жидких и твердых отходов на порядки превышает активность целевого продукта. Все это приводит к высокой себестоимости РФП (30 долларов США за 1 мКи и более).

4.3. Получение препаратов на основе таллия-199

Вопросы получения и использования ^{199}Tl в качестве альтернативной замены ^{201}Tl обсуждались еще в начале 70-х годов. Основным аргументом в пользу такой замены является возможность его наработки на средних циклотронах типа У-120 по реакции $^{197}\text{Au}(\alpha, 2n) ^{199}\text{Tl}$ путем облучения металлического золота α -частицами с энергией более 19 МэВ.

Спектр гамма- и рентгеновского излучения таллия-199 имеет наиболее интенсивные линии с энергией:



0,072 МэВ (КХ, 94,5 %) и 0,158 МэВ (4,9 %);
 0,208 МэВ (12,8 %);
 0,247 МэВ (9,2 %);
 0,455 МэВ (12,3 %).

Несмотря на присутствие в спектре излучения ^{199}Tl жесткой линии 455 кэВ, суммарная эквивалентная доза от этого РН значительно ниже, чем от ^{201}Tl за счет малого периода полураспада (см. табл. 4.1). Основная проблема получения «чистого» ^{199}Tl связана с образованием по конкурирующим реакциям (α, n) и $(\alpha, 3n)$ примесей ^{200}Tl и ^{198}Tl ($^{198\text{m}}\text{Tl}$, $^{198\text{g}}\text{Tl}$). Снижение уровня примеси ^{198}Tl в целевом продукте возможно за счет ограничения начальной энергии α -частиц до 28 МэВ. На рис. 4.2 приведены экспериментальные зависимости изменения содержания РН ^{199}Tl и ^{200}Tl по толщине золотой мишени, собранной из пакета золотой фольги толщиной 5...10 мкм.

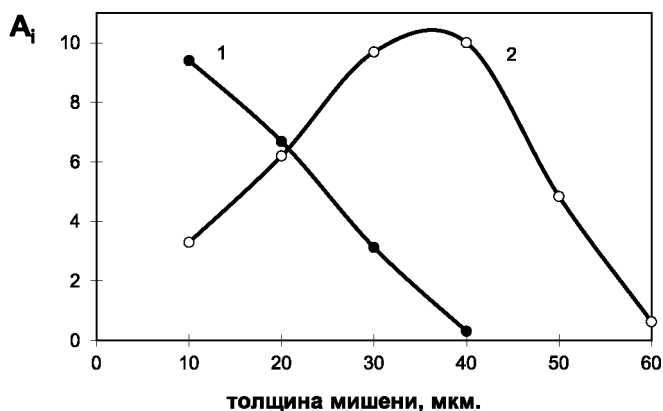


Рис. 4.2. Изменение активности A_i радионуклидов ^{199}Tl и ^{200}Tl в слоях золота ($E_\alpha = 27,2$ МэВ): 1 — $A_1(^{199}\text{Tl}) \times 10^4$ имп/мин; 2 — $A_2(^{200}\text{Tl}) \times 10^2$ имп/мин

Приведенные на рис. 4.2 кривые показывают, что максимум концентрации ^{199}Tl достигается непосредственно у поверхности золотой мишени. В слое золота толщиной 40 мкм интегральная примесь ^{200}Tl достигает 2 % и возрастает до 3 % и более на глубине 60 мкм. Отсюда следует два практически важных вывода:

1) тепловая нагрузка на мишень должна быть минимальной для снижения потерь ^{199}Tl за счет его испарения с поверхности при облучении;

2) для получения препарата ^{199}Tl с содержанием примеси ^{200}Tl не более 1,5 % продукт должен выделяться из слоя мишени глубиной не более 30...35 мкм. Указанный предел по примеси ^{200}Tl в основном обусловлен ухудшением качества скинтиграфического изображения.

Исследования по созданию технологии получения «чистого» таллия-199 из толстых (до 500 мкм) золотых мишеней впервые были проведены в НИИ ЯФ при ТПУ (г. Томск) [9]. Для снижения тепловых нагрузок проводилось механическое вращение мишеней с одновременным отклонением пучка α -частиц от их центра. Получающееся распределение пучков в статических условиях облучения и при вращении мишеней показано на снимках рис. 4.3.



Рис. 4.3. Активация поверхностей золотых мишеней α -частицами в статическом режиме облучения (а) и при их вращении (б, в) с одновременным отклонением пучка от центра мишеней

В результате «размазывания» пучка по всей поверхности мишени (случай в) наблюдается снижение уровня потерь ^{199}Tl до 50 %.

Наиболее простым и эффективным методом выделения ^{199}Tl из золотых мишеней является метод термодесорбции, состоящий в нагревании мишени с одновременной конденсацией выделяющихся паров окиси таллия (Tl_2O) на охлаждаемом конденсоре. Общая схема сублимационной установки приведена на рис. 4.4. Ее основными узлами являются камера 1 с нагревающим элементом 2, конденсор 3 с уплотняющим кольцом 4, шприц 5, подсоединенный через двухходовой вентиль 6 к емкости для смыва конденсата 7 и флакону-сборнику 8 с иглами 9 и 10.

Согласно схеме облученную мишень 11 помещают на дно камеры 12, предварительно нагретой до 715...720 °С (позиция I). Над ней устанавливают охлаждаемый водой конденсор. По окончании сублимации конденсор с осажденным на нем ^{199}Tl переносят в емкость 7 (позиция II), где радионуклид смывают физиологическим раствором. Полученный раствор, который представляет собой фактически готовый препарат «Таллия хлорид, ^{199}Tl », переводят во флакон-сборник 8 и стерилизуют.

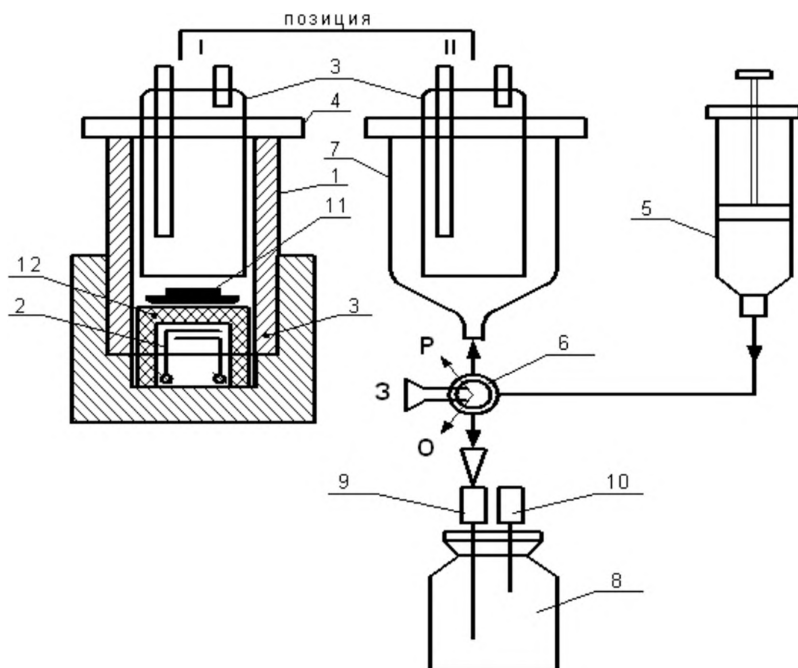


Рис. 4.4. Схема установки для сублимационного выделения таллия-199

Следует отметить, что стадии возгонки паров Tl_2O с поверхности мишени предшествует стадия термодиффузии атомарного таллия в слое золота. В соответствии со статической картиной распределения РН таллия по глубине мишени (рис. 4.2) в первоначальный момент времени с поверхности золота выделяется в основном ^{199}Tl , и лишь затем начинает выделяться продукт с нарастающим содержанием ^{200}Tl . Экспериментальные кривые накопления примеси ^{200}Tl в сублимате в процессе выделения ^{199}Tl из толстой мишени показаны на рис. 4.5.

Из представленных зависимостей следует, что предельно допустимое содержание примеси ^{200}Tl в сублимате 1,5 % достигается при общей величине выхода таллия-199 из вращаемой мишени около 62 % и 50 % в статических условиях облучения. Отсюда следует возможность исходя из начальной активности мишени, измеренной, например, радиометром, расчетным путем определять требуемую ее конечную активность для получения заданного примесного состава сублимата.

Приведенная технология обеспечивает возможность наработки препарата таллия-199 в количестве до 100 мКи за 4–5-часовую смену

работы циклотрона Р-7М, что достаточно для обследования 20 человек. При этом золотые мишени могут быть использованы многократно. В отличие от препаратов на основе ^{201}Tl , средняя продолжительность изготовления РФП «Таллия хлорид, ^{199}Tl » не превышает 45 мин при практически полном отсутствии радиоактивных отходов.

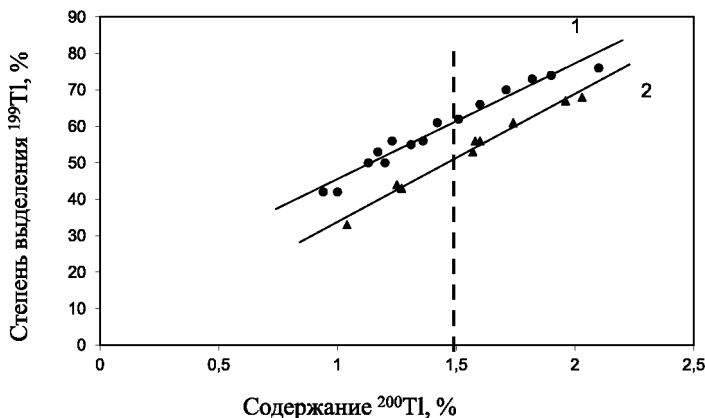


Рис. 4.5. Изменение содержания примеси ^{200}Tl в сублимате в зависимости от степени выделения таллия-199 из мишени толщиной 500 мкм:
1 – с вращением мишени при облучении; 2 – без вращения

Кроме кардиологии РФП «Таллия хлорид, ^{199}Tl » используется для диагностики гнойных воспалений. Как показали исследования, накопление радионуклида в пораженных областях превышает его накопление в здоровых участках тела более чем на 240 %.

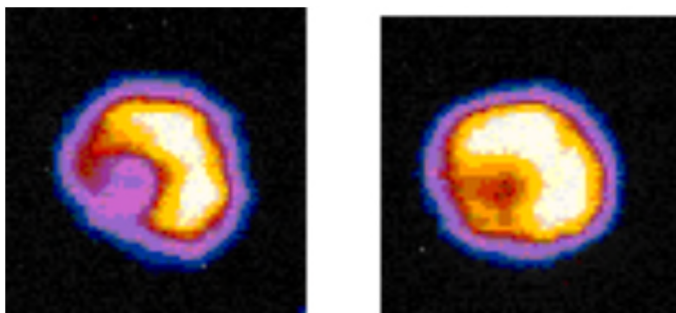


Рис. 4.6. Сцинтиграммы сердечной мышцы больного ишемией (тесты нагрузка-покой), полученные с использованием РФП «Таллия хлорид, ^{199}Tl »

С учетом того, что ^{199}Tl обеспечивает в 5–10 раз меньшую дозовую нагрузку на критические органы по сравнению с долгоживущим ^{201}Tl , на его основе был разработан препарат «Диэтилдитиокарбамат, ^{199}Tl » для диагностики нарушения системы кровоснабжения головного мозга [10]. Исходным реагентом для его получения служит трехводная натриевая соль диэтилдитиокарбамата (ДДК), полуструктурная формула которой имеет вид:

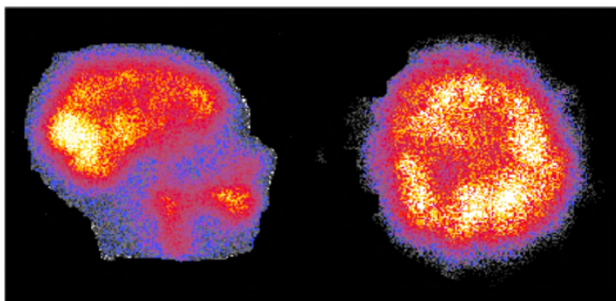
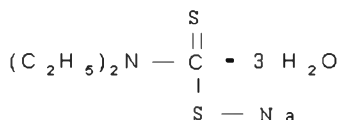


Рис. 4.7. Томографические сцинтиграммы головного мозга с РФП «ДДК, ^{199}Tl »

Суть синтеза состоит в проведении реакции замещения иона Na^+ в структуре ДДК на одновалентный ион $^{199}\text{Tl}^+$. В качестве метящего агента используется РФП «Таллия хлорид, ^{199}Tl ». Для проведения меченая натриевую соль ДДК предварительно очищают перекристаллизацией в этиловом спирте при температуре 60...70 °С с последующим охлаждением и отделением фильтрацией матричного вещества. После просушивания реагент фасуют во флаконы по 10 мг и стерилизуют в автоклаве. Последующее приготовление препарата проводят путем введения во флаконы по 2 мл стерильного РФП «Таллия хлорид, ^{199}Tl » с общей активностью 7 мКи и выдерживанием смеси в течение 12...15 мин на водяной бане при температуре 80 °С.

4.4. Методы получения йода-123 и его препаратов

Возможность использования радиоактивных изотопов йода в ядерной медицине во многом обусловлена тем, что йод как химический элемент входит в состав тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина), вырабатываемых щитовидной железой и оказывающих многофунк-



циональное воздействие на рост, развитие и обмен веществ живого организма. Поэтому применение такого радиоактивного органогена для синтеза меченых биологически активных соединений позволяют, с одной стороны, осуществлять их точную доставку в целевой орган, а с другой – получать правильную информацию о его функционировании, метаболизме, причине и степени поражения.

По своим ядерно-физическим и медико-биологическим свойствам одним из наиболее удобных для проведения диагностических исследований радиоизотопов йода является йод-123. Впервые он был получен в 1949 г. (I. Perlman) и предложен для использования в медицине в 1962 г. (W.G. Myers, H.I. Anger).

Из более 10 радиоактивных изотопов йода практическое применение в ядерной медицине нашли ^{131}I , ^{125}I (брахитерапия, радиоиммунологический анализ) и ^{123}I . Предлагается также использовать короткоживущие ^{121}I и ^{122}I . Сравнительные характеристики различных радиоизотопов йода приведены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Ядерно-физические характеристики изотопов йода [11]

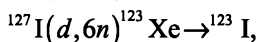
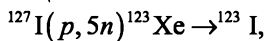
Радионуклид	$T_{1/2}$	Вид излучения	Энергия γ -квантов, МэВ	Выход γ -квантов, %
^{120}I	81 мин	ЕС*, β^+	0,5603 0,5110	82,0 90,0
^{121}I	2,12 ч	ЕС	0,5110 0,2125	22,0 84,5
^{122}I	3,62 мин	ЕС, β^+	0,5640 0,5110	17,7 15,2
^{123}I	13,3 ч	ЕС	0,5290 0,1591	1,05 83,0
^{124}I	4,17 сут.	ЕС, β^+	0,6027 0,5110	62,0 51,0
^{125}I	60,14 сут.	ЕС	0,0354	6,75
^{126}I	12,8 сут.	ЕС, β^+ , β^-	0,6620 0,3838	32,6 35,4
^{130}I	12,5 ч	β^-	0,7394 0,6684 0,5361	80,8 94,0 99,8
^{131}I	8,04 сут.	β^-	0,6369 0,3644 0,2843	6,9 82,4 5,8

* – электроны конверсии.

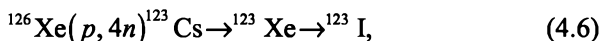
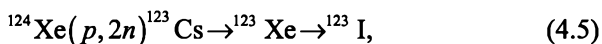


Введение в диагностическую практику препаратов йода-123 взамен широко применяемых ранее аналогичных РФП на основе ^{131}I позволило снизить дозу облучения пациента в 100 раз. Из перечня РН, представленных в табл. 4.3, наиболее радиотоксичными (помимо ^{131}I) являются изотопы ^{124}I , ^{125}I и ^{130}I , и их присутствие в препаратах йода-123, даже в количествах до 1 %, приводит к значительному повышению лучевой нагрузки.

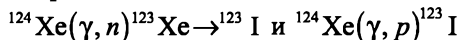
Для получения йода-123 предлагается более 25 ядерных реакций, которые можно условно разделить на две группы: прямые, в результате которых непосредственно образуется ^{123}I , и косвенные (непрямые), протекающие через образование короткоживущих предшественников, например ^{123}Xe ($T_{1/2} = 2,08$ ч) и ^{123}Cs (1,6 с). Косвенные методы, примером которых могут служить реакции



а также



позволяют получать йод-123 с высокой радионуклидной чистотой. Основной примесью здесь является ^{125}I в количестве 0,2...0,5 %. Вместе с тем такие процессы требуют использования ускорителей с высокой энергией протонов. Например, для реакции (4.5) предлагается диапазон энергии протонов 20...65 МэВ, а для реакции (4.6) – 65...42 МэВ. Большие перспективы для крупномасштабного производства йода-123 имеют фотоядерные реакции



при использовании высокообогащенных (вплоть до 99,9 %) мишеней ^{124}Xe . Например, с помощью таких реакций на сильноточном ускорителе электронов «Факел» (РНИЦ «Курчатовский институт») были получены опытные партии ^{123}I с активностью 830 ± 50 мКи и с суммарным содержанием примеси других РН около 0,02 %. Облучение ксеноновых мишеней проводилось тормозным γ -излучением от электронного пучка с энергией 30 МэВ и плотностью тока 350 мкА. При использовании таких мишеней ксенон после облучения извлекают потоком гелия, вымораживают в ловушках и выдерживают для накопления ^{123}I , который затем смывают водой с добавлением восстанавливающих агентов или раствором щелочи.

Прямые реакции могут быть реализованы на циклотронах средней и малой мощности. Это главным образом реакции, протекающие на раз-

личных обогащенных изотопах теллура под воздействием ускоренных протонов и дейтронов:



К их основным недостаткам следует отнести возможность образования по конкурирующим реакциям примесей ^{124}I , ^{125}I , ^{126}I и ^{130}I из соответствующих изотопных примесей теллура с массовыми числами 124–130 в материале исходной мишени. При их общем содержании на уровне 3 % суммарная примесь различных радиоизотопов йода в целевом продукте обычно составляет 0,6...1,5 %.

Из приведенных прямых реакций только реакция (4.7) используется для коммерческого производства йода-123. Теоретический выход ^{123}I по этой реакции составляет 6,5 мКи/мкА·ч при начальной энергии протонов $E_p = 22,4$ МэВ. Реакция (4.8) имеет реальный выход около 0,5 мКи/мкА·ч и может быть реализована на средних циклотронах (Р-7М, У-120). Реакция (4.9) достаточно эффективна для использования на малых циклотронах МГЦ-20, СС-18/9 (теоретический выход 3,2 мКи/мкА·ч; $E_p = 15$ МэВ) и позволяет получать до 350 мКи йода-123 за один цикл облучения. Следует отметить, что поскольку элемент теллур в естественном составе содержит всего 0,89 % изотопа ^{123}Te , это обстоятельство делает метод достаточно дорогостоящим. Тем не менее, на сегодняшний день в России именно по этой реакции нарабатывается большая часть йода-123 (г. Санкт-Петербург).

Теллуровые мишени, в отличие от газовых и йодных (прессованный порошок NaI), представляют собой стеклообразную массу, приготовленную из расплава соответствующего оксида TeO_2 и осажденную, как правило, на платиновую подложку. Вследствие плохой теплопроводности такие мишени требуют особых условий для их охлаждения в процессе облучения. Чаще всего применяют комбинацию двух хладагентов: воды – со стороны подложки – и газообразного гелия – со стороны оксида. Обычно при облучении теряется до 1 % массы теллура.

Последующее выделение йода-123 из оксида теллура проводят методом сухой дистилляции в диапазоне температур 715...750 °С с одновременным поглощением газообразного продукта щелочным раствором (например, 0,01 М раствором NaOH). Методики эти широко известны и не имеют существенных отличий. Средний выход сублимата находится в пределах 90 %. Схема одной из таких установок с вертикальной загрузкой мишени приведена на рис. 4.8.

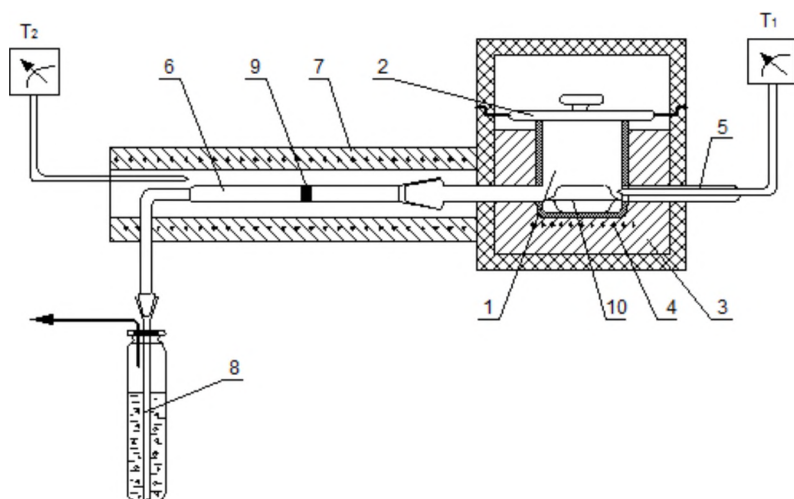
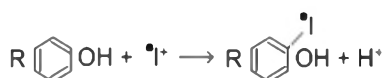


Рис. 4.8. Схема установки для термодистилляции йода-123 из мишеней TeO_2 : 1 – загрузочная камера с крышкой 2; 3 – термостатирующая рубашка; 4, 7 – нагревательные элементы; 5, 6 – трубки для подачи воздуха и транспортировки паров ^{123}I ; 8 – реакционный сосуд; 9 – фильтр для поглощения паров теллура; 10 – мишень; T_1, T_2 – термопары

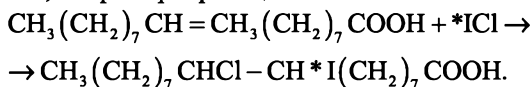
В настоящее время в мировой диагностике используется достаточно много высокоинформативных РФП, меченных йодом-123. Следует отметить, что выбор метода введения радиоактивной метки в структуру того или иного соединения зависит от природы его активных групп, способных йодироваться. Важно также, чтобы при йодировании не происходило значительных изменений в биологическом поведении молекулы. Например, известно, что при избытке атомов йода в молекуле белка происходит его денатурация. И здесь лучший результат достигается, когда один атом йода приходится на одну молекулу белка.

Для введения метки радиоактивного йода в органические молекулы на практике используются два основных метода: электрофильное (S_E или A_E) замещение и нуклеофильное (S_N) радиойодирование. Метод S_E основан на взаимодействии активированных соединений, таких как фенолы, элементоорганические соединения, анилины и др., с реагентами, содержащими радиоiod ($^*\text{I}$) в состоянии окисления +1 (хлорамин, йодоген, ICl и т. д.) [1]:



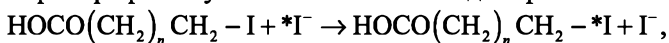
Наиболее часто данный метод применяют для мечения белков.

В отличие от S_E , метод A_E подразумевает ионное присоединение *I по двойной связи, например в реакции с олеиновой кислотой:



Нужно отметить, что для проведения таких реакций необходимо генерировать электрофил, используя монохлорид йода ICl с полярной связью $I \rightarrow Cl$ в смеси с Na^*I без носителя.

По механизму S_N обычно происходят реакции изотопного обмена стабильного йода, входящего в состав исходных йодорганических соединений, на радиоизотоп йода, присутствующего в растворе иодида натрия ($Na^{123}I$). Он применяется для получения РФП как алифатического, так и ароматического ряда. В алифатическом ряду обмен протекает при небольшом нагревании смеси реагентов в ацетоновом или спиртовом растворах, например при получении меченных ω -йодалифатических кислот:



где $n = 1 \dots 16$.

В ароматическом ряду реакция нуклеофильного обмена идет, как правило, только в жестких условиях, при температурах, близких к температурам разложения органических веществ. Исключение составляет изотопное замещение йода, стоящего в ортоположении, например в o -йодгиппуровой кислоте, протекающее в относительно мягких условиях ($80 \dots 100^\circ C$). Жесткость условий изотопного обмена, обусловленного большой прочностью связи углерод-йод в мета- и пара-йодпроизводных фенолов, анилинов, модифицированных жирных кислот и т. д., удается уменьшить путем применения катализатора – $Si(I)$ одновалентной меди, снижающей энергию активации реакции. Этот метод впервые был предложен в Институте биофизики МЗ СССР.

Получение РФП «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгиппурат, ^{123}I »

Препараты «Натрия йодид, ^{123}I » и «О-йодгиппурат, ^{123}I » используются, соответственно, для диагностики заболеваний щитовидной железы и почек. РФП «Натрия йодид, ^{123}I » получают путем прямого поглощения паров йода-123 $0,01 M$ раствором $NaOH$ с последующим его разведением физиологическим раствором до требуемой объемной активности.

Суть синтеза РФП «О-йодгиппурат, ^{123}I » состоит в нуклеофильном замещении стабильных атомов ^{127}I орто-йодгиппуровой кислоты на ^{123}I (см. рис. 4.9).

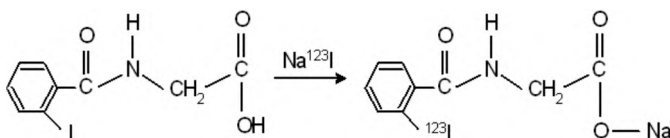


Рис. 4.9. Схема реакции получения меченного ^{123}I натрия о-йодгиппурата

Препарат чаще всего получают в две стадии. На первой проводят термодесорбцию йода-123 в 0,01 М раствор NaOH, получая тем самым натрия йодид, ^{123}I , а на второй – метят о-йодгиппуровую кислоту. С этой целью натрия йодид, ^{123}I упаривают досуха с последующим добавлением к сухому остатку раствора, содержащего смесь о-йодгиппуровой кислоты, натрия хлорида и натрия ортофосфата. Сюда же дополнительно вводят спирт бензиловый для поддержания стерильности. Средняя продолжительность получения РФП при этом составляет 2–3 ч.

Известна и другая, более экспрессная методика. Здесь в реакционный сосуд перед проведением термодистилляции ^{123}I вводят требуемое количество о-йодгиппуровой кислоты в присутствии небольшого количества ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) Cu (I), pH = 4. После завершения отгонки ^{123}I полученный раствор кипятят в течение 10 мин на водяной бане с последующим введением в него смеси, содержащей NaOH, NaCl и натрия ортофосфат однозамещенный. Общая продолжительность синтеза по приведенной методике составляет 45–50 мин.

Определение радиохимической чистоты препарата проводят методом нисходящей хроматографии на бумаге в системе *бензол–кислота уксусная–вода* ÷ 2–2–1. На хроматограмме о-йодгиппурату (точнее, аминокислоте) соответствует область с $R_f = 0,35 \pm 0,05$. Радиохимическая чистота препарата (РХЧ) должна быть не менее 97 %.

На рис. 4.10 представлены сравнительные сцинтиграммы почек кролика, полученные с использованием РФП «О-йодгиппурат, ^{123}I » и аналогичного препарата на основе йода-131. Из них следует, что препарат с ^{123}I , имеющим в спектре γ -излучения практически одну линию с энергией 159 кэВ, обеспечивает более четкое изображение, чем препарат с ^{131}I , у которого в спектре присутствует три жесткие γ -линии.

Получение РФП «m-йодбензилгуанидин, ^{123}I » («МИБГ, ^{123}I »)

Радиофармацевтический препарат МИБГ, ^{123}I применяют для диагностических исследований в кардиологии, в эндокринологии для визуализации надпочечников, а также для определения опухолевых заболеваний мозга (нейробластом).

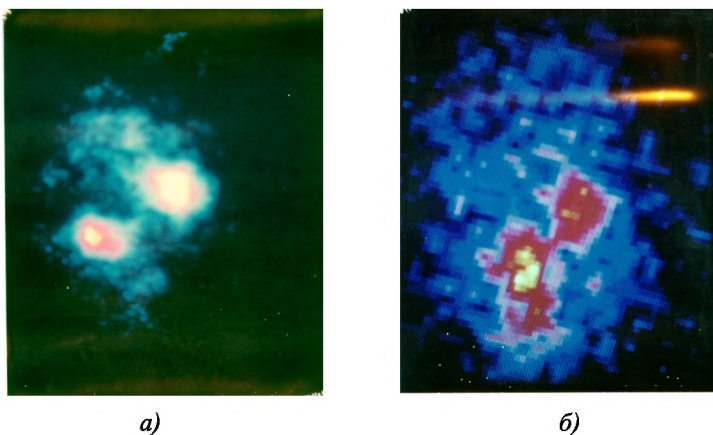


Рис. 4.10. Сцинтиграммы почек кролика с использованием радиофармпрепаратов «О-йодгиппурат, ^{125}I » (а) и «О-йодгиппурат, ^{131}I » (б)

Здесь также для мечения исходной субстанции – мета-йодбензил-гуанидина сульфата – используется ^{123}I из раствора натрия йодида, ^{123}I . При этом проводят изотопное замещение атомов йода-127, расположенных в метаположении фенольного кольца. Схема изотопного замещения приведена на рис. 4.11.

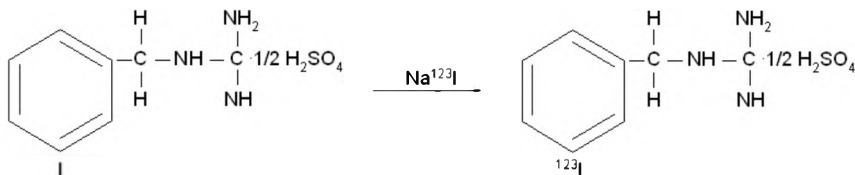


Рис. 4.11. Схема синтеза меченного йодом-123 мета-йодбензилгуанидина

Реакция проводится в условиях твердофазного замещения. С этой целью в реакционный сосуд с навеской МИБГ-сульфата (~ 5 мг) вводят аммония сульфат (по разным методикам в соотношении от 1 : 1 до 1 : 7), а затем до 1 мл раствора Na^{123}I . В последующем реакционную смесь помещают в сосуд, закрытый пробкой с вмонтированной в нее трубкой для отвода паров в поглотитель (см. схему рис. 4.12), и полученную смесь упаривают досуха в течение 40 мин при температуре 150 °С. После охлаждения сухой остаток растворяют в требуемом объеме физиологического раствора и стерилизуют в автоклаве.

Объемная активность препарата при этом должна быть не менее 150...300 МБк/мл. Для оценки радиохимической чистоты полученного

РФП и содержания в нем примеси непрореагировавшего ^{123}I используется метод восходящей хроматографии на полосках силуфола UV 254 в растворе NH_4OH (2М)– NH_4NO_3 –метанол ÷ 2–1–27. При этом меченому МИБГ, ^{123}I на радиохроматограмме соответствует область с $R_f \approx 0,4$. Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 95,0 %.

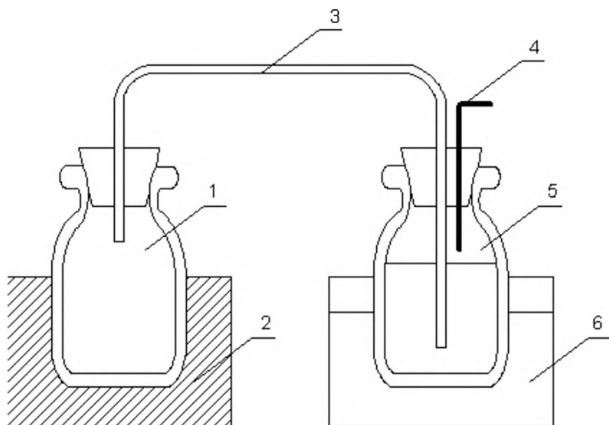


Рис. 4.12. Схема установки для получения МИБГ, ^{123}I :
 1 – реакционный сосуд; 2 – нагревательный элемент; 3 – отводящая трубка;
 4 – игла; 5 – поглотитель йода-123; 6 – охлаждающая емкость

С целью снижения радиохимической примеси в некоторых случаях применяется методика, включающая введение в исходную реакционную смесь наряду с сульфатом аммония натрия сернистокислородной и последующую хроматографическую очистку продукта синтеза на колонке, содержащей серебро хлористое на носителе – силикагеле.

Кроме приведенных реакций изотопного обмена для получения МИБГ, ^{123}I может быть использована реакция электрофильного замещения [12]. Здесь для проведения синтеза в качестве исходного вещества используется, например, триметилсилил-*m*-бензилгуанидин (ТМСБГ). Суть метода состоит в замещении триметилсилильной группы $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, стоящей в метаположении, на йод-123 в присутствии окисляющего его агента хлорамина-Т.

Для проведения реакции готовится реакционная смесь: 0,5 мг ТМСБГ, растворенного в 200 мкл трифторуксусной кислоты, 1 мг хлорамина-Т и раствор Na^{123}I . Процесс проводят при комнатной температуре в течение 15 мин, затем в полученный продукт вводят 400 мкл 10 М спиртового раствора NH_4OH .

Получение меченой йодом-123 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты и препарата «ИФМПК, ¹²³I»

Известно, что жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая и пр.) являются основным источником энергии для нормально функционирующего миокарда. В связи с этим введение радиоактивной метки в такие соединения или их модифицированные аналоги дает уникальную возможность исследовать жизнеспособность сердечной мышцы [13]. В последние годы основное внимание исследователей было сфокусировано на использовании меченой йодом-123 15-(*p*-йодфенил)-пентадекановой кислоты (ИФПК), имеющей линейную углеродную цепь, и ее модифицированного аналога 15-(*p*-йодфенил)-3-*R,S*-метилпентадекановой кислоты (ИФМПК) с разветвленной цепью (рис. 4.13). За счет этого обеспечивается замедленный энергетический обмен, что позволяет получать более достоверную информацию о состоянии сердечной мышцы. Препарат «ИФМПК, ¹²³I» производится как коммерческий РФП в Европе и Японии, завершены его клинические испытания в Канаде. В настоящее время начато его серийное производство и в России (НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина», ФТИ ГПУ).

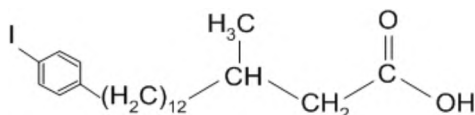


Рис. 4.13. Структурная формула 15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановой кислоты

Для получения РФП может быть использован раствор Na^{123}I в этаноле, полученный прямой дистилляцией паров ^{123}I в 96%-й этиловый спирт с последующим введением в полученный продукт 0,1 М раствора NaOH (0,05 мл) для перевода поглощенного йода в йодид-ионы, или же Na^{123}I в 0,01 М растворе NaOH . Изотопный обмен проводится в присутствии катализирующей добавки меди и восстанавливающего агента – аскорбиновой кислоты. Смесь, содержащую ИФМПК (2...3 мг), аскорбиновую кислоту (5 мг), $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,4 мг) и раствор Na^{123}I (до 1 мл) термостатируют в герметичном сосуде при температуре 140...150 °C в течение 20–30 мин. На второй стадии проводят хроматографическую очистку полученного продукта от остатков непрореагировавшего йода-123, аскорбиновой кислоты и восстановленной меди на колонке с сорбентом, например «Октадецил С-16». Радиохимическую чистоту препарата оценивают методом восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах силуфола в системе *хлороформ–этанол – уксусная кислота*.

Пик «ИФМПК, ^{123}I » на радиохроматограмме располагается в области $R_f = 0,65 \pm 0,5$. РХЧ препарата должна быть не менее 95,0 %.

Препарат «ИФМПК, ^{123}I » представляет собой спиртовой раствор, что не позволяет его использовать непосредственно для внутривенного введения. С этой целью его разводят сывороткой человеческого альбумина, в которой жирная кислота не образует коллоидных частиц.

В качестве иллюстрации дополнительных возможностей, которые предоставляются для уточнения диагноза при использовании «ИФМПК, ^{123}I », на рис. 4.14 приведены сравнительные томосцинтиграммы миокарда у больного с ишемической болезнью сердца, полученные с широкодоступным технециевым препаратом «Технетрил, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (а) и «ИФМПК, ^{123}I » (б, в). Стрелкой на сцинтиграммах обозначена область сердца с нарушенным кровоснабжением. Мы видим, что если сцинтиграмма (б), полученная через 15 минут после введения препарата, практически идентична сцинтиграмме (а), то более поздняя сцинтиграмма (в) (получена через 90 мин) показывает, что в интересующей области все же осуществляется захват препарата (замедленный метаболизм) и, значит, она сохранила свою жизнеспособность. В соответствии с этим стратегия лечения больного может быть кардинально изменена.

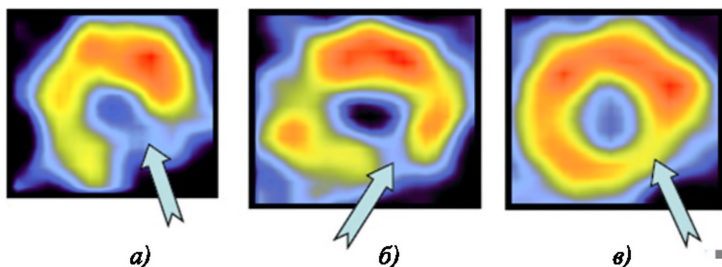


Рис. 4.14. Сравнительные томосцинтиграммы миокарда с препаратами «Технетрил, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (а) и «ИФМПК, ^{123}I » (б, в)

4.5. Получение галлия-67 и препарата «Галлия цитрат, ^{67}Ga »

Галлий-67 в виде препарата «Галлия цитрат, ^{67}Ga » применяется для диагностики системных злокачественных новообразований первичных и метастатических опухолей легких и мягких тканей, а также при диагностике костных заболеваний.

Радионуклид ^{67}Ga распадается путем электронного захвата (100 %) с периодом полураспада 78,26 ч. Основные линии его гамма-спектра имеют энергии: 93,3 кэВ (38,7 %), 184 кэВ (20,4 %) и 300,2 кэВ (16,6 %). Для получения ^{67}Ga на циклоне чаще всего используются ядерные реакции



которые могут быть реализованы на сильноточных низкоэнергетических циклотронах при облучении обогащенных цинковых мишеней протонами с начальной энергией 42 и 22 МэВ соответственно. Чаще всего изотопнообогащенный цинк электролитически наносят на медную подложку мишени.

Реакция (4.10) имеет достаточно высокий выход из толстой мишени (более 4 мКи/мкА · ч), но вместе с тем накладывает жесткие ограничения на присутствие в стартовом материале примеси цинка-66, из которого по реакции (p, n) образуется долгоживущий ${}^{66}\text{Ga}$ ($T_{1/2} = 9,4$ ч). Поэтому обычно используют мишени цинка-67 (в виде прессованных таблеток) с обогащением свыше 90 %, в которых примесь изотопа цинка-66 не превышает 3 %. После облучения мишень выдерживают в течение четырех суток для распада ${}^{66}\text{Ga}$.

Для получения ${}^{67}\text{Ga}$ также могут быть использованы реакции, протекающие на дейтронах с энергией 18...21 МэВ:



однако выход этих реакций невелик. Кроме того, применение высокообогащенных мишеней цинка-66 по реакции (4.11) не приводит к снижению примеси ${}^{66}\text{Ga}$ в целевом продукте, поскольку она образуется по конкурирующей реакции $(d, 2n)$ из того же изотопа цинка ${}^{66}\text{Zn}$.

Последующее выделение ${}^{67}\text{Ga}$ из облученных цинковых мишеней производят путем их растворения в 10...11 М НСl. На стадии отделения радионуклида от полученных матричных растворов могут быть использованы методы экстракции или ионообменной хроматографии. В первом случае в качестве экстрагентов используют эфиры (аллиловый, диизопропиловый, диэтиловый). Перед проведением экстракции концентрацию НСl снижают до 7...8 М. В этих условиях цинк и медь не экстрагируются. Полученный экстракт обрабатывают 7...8 М раствором НСl, упаривают примерно в 15–20 раз и для понижения коэффициента распределения галлия разбавляют CCl_4 или CHCl_3 . Затем ${}^{67}\text{Ga}$ реэкстрагируют раствором натрия цитрата или же выделяют двойной реэкстракцией 0,2 М раствором НСl с последующим переводом в цитрат. Радионуклидная чистота препарата, получаемого по этой методике, превышает 99,99 % при средней величине выхода 97–98 %.

По второй методике матричный раствор пропускают через хроматографическую колонку с Dawex 50 × 8, с которой адсорбированный радионуклид после промывки колонки 10 М раствором HCl элюируют 4 М HCl, упаривают досуха, а затем также переводят в цитрат.

4.6. Получение позитрон-излучающих радионуклидов и РФП для ПЭТ

Основные позитрон-излучающие РН, которые нашли применение в ПЭТ-диагностике или имеют такую перспективу, приведены в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Радионуклиды – излучатели позитронов

Радионуклид	$T_{1/2}$	Радионуклид	$T_{1/2}$	Радионуклид	$T_{1/2}$
^{11}C	20,4 мин	^{51}Mn	46,2 мин	^{77}Kr	74,7 мин
^{13}N	9,96 мин	$^{52\text{m}}\text{Mn}$	21,1 мин	^{82}Rb	1,3 мин
^{14}O	70,8 с	^{60}Cu	23,2 мин	^{87}Zr	1,6 ч
^{15}O	2,03 мин	^{61}Cu	3,4 ч	^{89}Zr	78,43 ч
^{18}F	109,8 мин	^{62}Cu	9,8 мин	^{92}Tc	4,44 мин
^{19}Ne	17,2 с	^{64}Cu	12,7 ч	^{93}Tc	2,75 ч
^{30}P	2,5 мин	^{63}Zn	38,1 мин	$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 мин
$^{34\text{m}}\text{Cl}$	32 мин	^{68}Ga	68 мин	^{110}In	69 мин
^{38}K	7,6 мин	^{75}Br	98 мин	^{120}I	81 мин
^{45}Ti	3,08 ч	^{76}Br	16,2 ч	^{122}I	3,6 мин
^{49}Cr	42 мин			^{124}I	4,15 сут.

Из них наиболее широко используются так называемые органические или биогенные РН (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), способные включаться в состав биомолекул или соединений, не меняя их структуры и химических свойств [14]. В эту же группу можно внести с некоторыми оговорками и ^{18}F , имеющий соизмеримую величину вандерваальсова радиуса с группой OH^- . Ядерные реакции получения биогенных РН приведены в табл. 4.5 [5].

Немаловажным преимуществом этих четырех изотопов является то, что их можно производить на сравнительно дешевых, неперестраиваемых по энергии циклотронах с невысокой энергией протонов (от 10 до 20 МэВ). В странах с развитой ПЭТ-диагностикой суммарный объем их производства составляет несколько Ки в неделю. Еще одним досто-



инством органических изотопов является то, что их позитронное излучение имеет относительно небольшой пробег в ткани, что облегчает проведение исследований участков с небольшими линейными размерами (истончённая сердечная перегородка, атеросклеротические бляшки, тромбы, мелкие новообразования и т. п.).

Таблица 4.5

Получение «биогенных» УКЖ радионуклидов

Ядерные реакции	Степень обогащения, %	Энергия частиц, МэВ	Выход «толстой» мишени, мКи/мкА·ч
^{11}C (β^+ – 99,8 %, ЭЗ – 0,2 %, макс. E_{β^+} = 960 КэВ; $T_{1/2}$ = 20,38 мин)			
$^{14}\text{N}(p, \alpha)$	> 99	15	280
$^{11}\text{B}(p, n)$	80	22	756
$^{10}\text{B}(d, n)$	20	7,5	3
$^{11}\text{B}(d, 2n)$	80	11,5	10
^{13}N (β^+ – 99,8 %, ЭЗ – 0,2 %, макс. E_{β^+} = 1190 КэВ; $T_{1/2}$ = 9,97 мин)			
$^{16}\text{O}(p, \alpha)$	> 99	18	24
$^{12}\text{C}(d, n)$	98,9	7/5	100
$^{14}\text{N}(p, pn)$	96,63	22	460
^{15}O (β^+ – 99,9 %, ЭЗ – 0,1 %, макс. E_{β^+} = 1723 КэВ; $T_{1/2}$ = 2,03 мин)			
$^{14}\text{N}(d, n)$	99,63	15	65
$^{12}\text{C}(^4\text{He}, n)$	98,9	25	
$^{16}\text{O}(p, pn)$	99,76	33	25
^{18}F (β^+ – 96,9 %, ЭЗ – 3,1 %, макс. E_{β^+} = 635 КэВ; $T_{1/2}$ = 109,8 мин)			
Прямые реакции			
$^{18}\text{O}(p, n)$	0,2	15	56
$^{20}\text{Ne}(d, ^4\text{He})$	90,51	76	15
$^{16}\text{O}(^4\text{He}, pn)$	99,76	40	11
$^{16}\text{O}(^3\text{He}, p)$	99,76	20	9
Косвенные реакции: $^{18}\text{Ne} \xrightarrow{1,67\text{с}} ^{18}\text{F}$ β^+			
$^{20}\text{Ne}(^3\text{He}, ^4\text{He}n)$	90,51	31	~ 7
$^{16}\text{O}(^4\text{He}, 2n)$	99,76	40	14
$^{16}\text{O}(^3\text{He}, n)$	99,76	36	10

Общая схема получения УКЖ РН-препаратов приведена на рис. 4.15.

В связи с коротким периодом полураспада УКЖ РН общая продолжительность цикла от момента их получения до введения пациенту готового РФП должна быть минимальной, что требует полной автоматизации процессов на всех стадиях и компактного сосредоточения всего



технологического и медицинского оборудования в едином комплексе, включающем ускоритель, защитное оборудование, блоки радиохимического синтеза с системой дозировки и контроля качества РФП, горячие камеры и пр. (рис. 4.16).

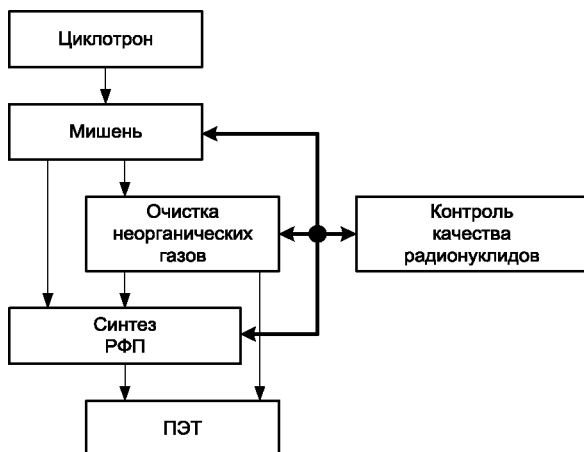


Рис. 4.15. Схема получения меченых соединений для ПЭТ-исследований

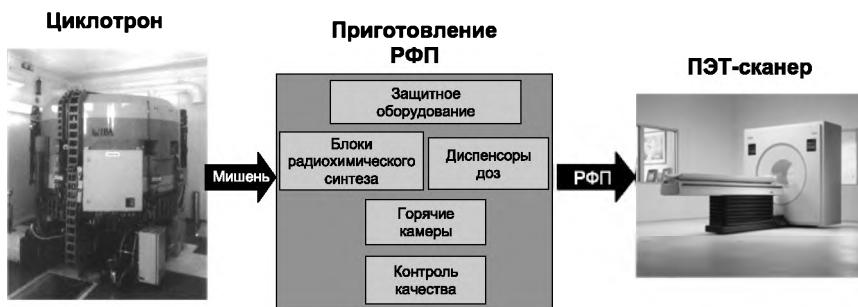


Рис. 4.16. Структурная схема ПЭТ-комплекса

Важнейшим звеном технологии является блок радиохимического синтеза, который должен обеспечивать высокую воспроизводимость получения РФП с одновременной гарантией их качества. Все это требует абсолютной стандартизации методик и проведения технологических приемов без ручного вмешательства со стороны оператора.

Существуют две основные концепции автоматизации процессов синтеза РФП [8]. Первая состоит в использовании полностью автоматизированных и компьютеризированных модулей «черных ящиков», заря-



жаемых одноразовыми картриджами, содержащими полный набор всех компонентов синтеза: предшественники, реагенты, растворы и пр. (например, FDG-модуль фирмы GE Healthcare, Швеция, показанный на рис. 4.17).



Рис. 4.17. Модуль кассетного типа FASTlab для получения $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$

Вторая концепция предполагает использование программируемого под заданный синтез робототехнического устройства. Преимуществом этого пути является высокая технологическая гибкость и возможность применения устройства в исследовательских программах по синтезу новых РФП.

Применимость ^{13}N и ^{15}O в ПЭТ-диагностике ограничено главным образом исследованиями миокардиального и церебрального кровотока с наиболее простыми трейсерами: $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$ и $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Более долгоживущие ^{11}C и ^{18}F используются значительно чаще, поскольку их периоды полураспада дают запас времени для проведения радиохимического синтеза более сложных соединений и для более детального изучения поведения фармпрепаратов в организме.

К числу достаточно распространенных РФП на основе ^{11}C относятся: ^{11}C – пальмитиновая кислота, ^{11}C –метионин, ^{11}C –глюкоза, ^{11}C – бензамидные соединения, ^{11}C – жирные кислоты (кардиологические исследования). Кроме того, часто непосредственно используются газообразные изотопные соединения углерода ^{11}CO , $^{11}\text{CO}_2$, C^{15}O , C^{15}O_2 .



Следует отметить, что углерод-11, стабилизированный в химической форме $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, широко применяется в реакциях карбоксилирования, где субстратом обычно служит реактив Гриньяра (CH_3MgCl – метилмагний хлорид). В качестве примера такого синтеза на рис. 4.18 приведена реакция получения 1- $[^{11}\text{C}]$ ацетата, который используется для оценки окислительного метаболизма в миокарде, а также в последнее время и при диагностике различных видов опухолей, в том числе рака предстательной железы. Образующийся в результате реакции промежуточный меченый комплекс разлагают водой или водным раствором соляной кислоты, а препарат выделяют очисткой на одноразовых катионообменных (PS-H^+) и анионообменных (SAX-Cl^-) картриджах [6, Красикова Р.Н.].

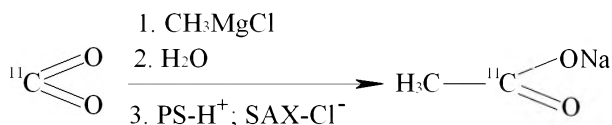


Рис. 4.18. Схема синтеза 1- $[^{11}\text{C}]$ ацетата [6]

Для обеспечения клинических потребностей в данном РФП разработаны современные автоматизированные модули, где процесс ^{11}C -карбоксилирования проводят в реакторе очень малого объема, представляющего собой петлю из фторопластовой трубки, на внутреннюю поверхность которой нанесен реактив Гриньяра. Преимуществом этой технологии является быстрота синтеза (порядка 8–10 мин), использование малых объемов реагентов, возможность полной автоматизации с использованием стерильных одноразовых компонентов (трубок). Помимо приведенного примера реакция карбоксилирования применяется для введения метки в молекулы жирных кислот, бета-аминокислот и некоторых других соединений, содержащих углерод-11 в карбоксильной группе.

Другим широко распространенным методом введения метки ^{11}C в различные молекулы являются реакции N-, O- или S-метилирования с помощью меченого метилиодида, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$. Этот метилирующий агент получают двумя способами. Первый, так называемый мокрый метод, основан на реакции восстановления $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ литий алюминий гидридом (LiAlH_4) с последующим преобразованием промежуточного комплекса в $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ путем нагревания с 57 % иодистоводородной кислотой (HI) (рис. 4.19) или другими твердыми иодирующими агентами – производными фосфора.



Рис. 4.19. Схема получения $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ «мокрым» методом

Рассмотренный метод был использован в первых работах по синтезу L- $[^{11}\text{C}$ -метил] метионина, наиболее распространенного РФП класса аминокислот для диагностики опухолей мозга. Метод обеспечивает высокий радиохимический выход продукта, однако применение агрессивных реагентов (HI) осложняет его автоматизацию.

Альтернативным методом получения метилирующих агентов является «газофазный» метод, где целевой продукт $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ образуется в результате реакции ^{11}C -метана, полученного либо в реакции $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ с водородом, либо непосредственно в мишени циклотрона с кристаллическим йодом, находящимся при температуре реакции (730°C) в виде паров.

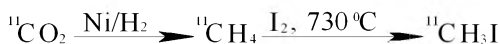


Рис. 4.20. Схема получения $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ газофазным методом

Для увеличения выхода продукта процесс многократно повторяют путем циркуляции при непрерывном извлечении полученного меченого продукта адсорбцией на твердом носителе типа Porapak при температуре -196°C .

Еще более эффективным метилирующим агентом, чем $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, является метилтрифлат – $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$, получаемый в реакции $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ с трифлатом серебра. Взаимодействие этого агента с большинством субстратов протекает при комнатной температуре, что существенно упрощает условия проведения синтеза РФП с одновременным снижением количества дорогостоящих субстратов. В настоящее время практически все коммерческие модули для ^{11}C -метилирования снабжены дополнительным нагревательным блоком для онлайн-трансформации $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ в $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$.

Наиболее часто используемым соединением на основе ^{18}F является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Применяются также 6- ^{18}F -L-ДОФА (визуализация дофаминовых рецепторов) и др.

Короткое время жизни УКЖ РН обуславливает ряд особенностей проведения синтеза РФП. Чаще всего радионуклид вводится в молекулу РФП по возможности на завершающих стадиях процесса мечения. При этом стратегия многостадийных синтезов оказывается не всегда пригодной (за исключением относительно долгоживущего ^{18}F), хотя в литературе имеются примеры таких синтезов и с ^{11}C .

В большинстве случаев РФП перед введением пациенту должен быть отделен от компонентов реакционной смеси. С этой целью широко применяются экспрессные методы твердофазной экстракции, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или комбинация этих двух методов. Выделение целевого соединения из элюента ВЭЖХ и кондиционирование его в подходящем разбавителе проводят либо методами твердофазной экстракции, либо путем удаления остатков растворителя в вакууме или нагреванием.

Методы синтеза препаратов на основе ^{18}F зависят от химической формы получаемого ^{18}F , которая, в свою очередь, зависит от исходного материала мишени и способа выделения РН. Для проведения реакций электрофильного введения фтора (на электронно-избыточные позиции) применяют газообразные мишени $^{18}\text{O}_2$ или ^{20}Ne . В первом случае мишень представляет собой трубку с посеребренными внутренними стенками, из которой кислород после облучения выдувают, а ^{18}F смывают со стенок водой или же газообразной смесью ($\text{Kr} + 1\% \text{F}_2$). Во втором случае в качестве мишени используется газовая смесь ($^{20}\text{Ne} + 0,5\% \text{F}_2$) в никелевом корпусе. Облучаемый газ циркулирует через раствор, поглощающий ^{18}F .

Для получения нуклеофильных (электрон-избыточных) ионов ^{18}F мишенью служит вода, обогащенная по ^{18}O . Для отделения ^{18}F от матрицы обычно используется метод ионообменной хроматографии с последующим получением нуклеофильных фторирующих агентов. При этом введение РН в структуру фторируемых соединений осуществляют при каталитическом участии аминополиэфира, криптоанда или криптофикса (метод предложен Хамахером с соавторами в 1986 г.).

В качестве примера проведения такого синтеза рассмотрим процесс получения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (см. схему рис. 4.21).

Методика применяется в лаборатории радиохимии Института мозга человека РАН (Санкт-Петербург). Препарат является фторированным аналогом Д-глюкозы (2-фтор, ^{18}F -2-дезоксид-Д-глюкоза) и используется для оценки жизнеспособности миокарда, а также при диагностике опухолей различных органов.

В основе синтеза препарата лежит нуклеофильное радиофторирование субстрата 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-маннопиранозы (ТАТМ) в присутствии межфазового катализатора, циклического аминополиэфира (криптофикса 2.2.2) и карбоната калия. Второй этап синтеза представляет собой гидролиз полученного ацетилированного производного глюкозы под действием раствора щелочи.

Перед введением фторид-аниона, ^{18}F в ТАТМ его предварительно отделяют от мишенной воды на микроколонке, заполненной смолой



QMA Accel Waters или другой анионообменной смолой с аналогичными свойствами. Десорбцию фторида с колонки осуществляют элюентом следующего состава: 0,025 мМ криптофика 2.2.2; 0,012 мМ карбоната калия; 95 мкл деионизованной воды и 2 мл ацетонитрила. В результате получают комплекс фторид-иона с катализатором (криптофиксом 2.2.2) в смеси ацетонитрил/вода, который перед проведением фторирования отгоняют в виде азеотропной смеси в токе азота.

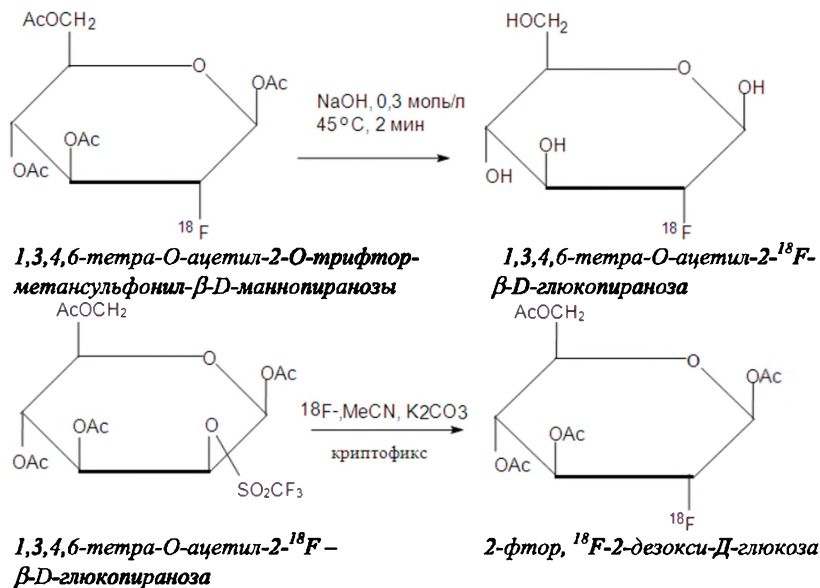


Рис. 4.21. Схема нуклеофильного синтеза 2-фтор, ¹⁸F – 2-дезоксид-Д-глюкозы

Реакция замещения трифлатной группы в ТАТМ на ион фтор-18 проводится в растворе ацетонитрила (1...2 мл) при температуре 80 °С. Радиоактивным продуктом ее является 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-¹⁸F-β-D-глюкопираноза (см. схему рис. 4.21).

Гидролиз реакционной массы проводят при щелочном катализе (раствор 0,3 М NaOH) при 40...45 °С в течение 2 мин. При этом получается искомый продукт 2-фтор, ¹⁸F-2-дезоксид-Д-глюкоза. После нейтрализации смеси 0,5 М раствором HCl ее нагревают в реакционном сосуде до 120 °С и в токе азота удаляют следы ацетонитрила в течение 3...4 мин.

Разбавленную водой реакционную массу переносят на очистительную колонку, заполненную катионообменной смолой Supelclean LC-SCX, Supelco и нейтральным оксидом алюминия. После очистки изотопность полученного препарата достигают его смешиванием с водным

раствором натрия хлорида такой концентрации, чтобы содержание NaCl в 1 мл готового РФП составляло 8...10 мг. Затем проводят его стерилизацию путем пропускания через стерилизующий фильтр Millipore с диаметром пор 0,22 мкм. Все перечисленные химические операции могут быть выполнены с помощью лабораторного робота RB-86 Anatech (Scanditronix, Швеция).

В настоящее время достигнут такой высокий уровень автоматизации при синтезе [^{18}F]ФДГ, что весь процесс можно проводить в одноразовой кассете с заранее упакованными в асептических условиях реагентами и картриджами. Задача оператора сводится к установке кассеты в аппарат и подсоединению к линии доставки ^{18}F из мишени. Для управления синтезом не нужен высококвалифицированный радиохимик, а достаточно обычного технолога. Вместе с тем следует отметить, что в целом производство [^{18}F]ФДГ на модулях кассетного типа является более дорогостоящим. Однако эти затраты окупаются практически гарантированным высоким радиохимическим выходом и качеством РФП, поскольку весь процесс полностью соответствует требованиям GMP. Тем не менее, контроль качества РФП до введения пациенту является обязательным, а выпуск партии препарата находится под контролем радиофармацевта.

Один из первых модулей кассетного типа, получивший широкое признание, был разработан небольшой французской фирмой Coincidence. В настоящее время создан более современный, но и более дорогой модуль GE FastLab, стоимость одноразовой кассеты для которого составляет около 300 евро. Кроме того, многие радиохимические лаборатории имеют собственные разработки в области автоматизации. Подробнее с особенностями различных модулей можно ознакомиться на сайтах фирм-производителей: GE Healthcare (Швеция), BIOSCAN Inc. (США), IBA Molecular Imaging (Бельгия) и т. д.

Хотя спектр физиологических процессов, которые могут быть изучены с биогенными РН, весьма широк, в некоторых случаях бывает необходимым применение других позитрон-излучающих РН. Так, например, *in vivo* – исследования потоков катионов требуют катионных трейсеров, например $^{82}\text{Rb}^+$, как аналога K^+ . Точно так же при исследовании медленных биохимических процессов, работе с моноклональными антителами, изучении дифференциации стволовых клеток, мониторинге радиоиммунотерапии и генной терапии применение долгоживущих изотопов, таких как ^{52}Mn ($T_{1/2} = 5,6$ сут.), ^{55}Co (17,5 ч), ^{72}As (1,08 сут.), ^{76}Br (16,2 ч) и др., может оказаться более предпочтительным.



Начиная с 90-х годов прошлого века исследуется возможность получения высокочистого позитронного эмиттера ^{94m}Tc , имеющего период полураспада $T_{1/2} = 52$ мин, энергию $E_{\beta^+} = 2,47$ МэВ и выход частиц β^+ – 70 %. Этот РН, с учетом изученности химического и биологического поведения технеция и наличия большого количества реагентов для синтеза различных препаратов на основе аналога – ^{99m}Tc , имеет большие перспективы для позитронной томографии. Нарabотка технеция-94м может быть проведена на циклотроне по реакции $^{94}\text{Mo}(p, n)^{94m}\text{Tc}$ с использованием высокообогащенного изотопа ^{94}Mo (~ 94 %). Максимальное сечение реакции 480 мб наблюдается при энергии протонов 12 МэВ. Выход из толстой мишени составляет 2 Гбк (54 МКи)/мкА · ч.

Генераторы позитрон-излучающих радионуклидов

Некоторые катионные радионуклиды (рубидий-82, медь-62, галлий-68, марганец-52м, индий-110) могут быть получены из **генераторов**, транспортируемых на значительные расстояния от мест их производства. Использование таких генераторов создает возможность для организации мобильных ПЭТ-центров (не «привязанных» к циклотрону). Так, например, генераторную пару $^{82}\text{Sr}(25,6 \text{ сут.}) \rightarrow ^{82}\text{Rb}(1,27 \text{ мин})$, приготовленную на ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск) с использованием реакции $^{85}\text{Rb}(p, 4n)^{82}\text{Sr}$ ($E_p = 70$ МэВ), доставляют в Лос-Аламос (США), где после заправки ^{82}Sr в генераторные устройства их поставляют в госпитали Северной Америки и Европы. В России подобный генератор разработан в ЦНИРПИ (г. С.-Петербург). Для изготовления $^{82}\text{S}/^{82}\text{Rb}$ -генератора $^{82}\text{SrCl}$ адсорбируют на гидратированном диоксиде олова SnO_2 . Элюирование генератора проводят 0,9 % раствором NaCl . При этом скорость элюирования регулируется автоматически по активности выделенной дозы. В таком автоматическом режиме пациенту может быть введено до 2 Гбк ^{82}Rb каждые 5...10 мин. Препарат используется для ПЭТ-исследований миокарда.

Весьма перспективным представляется применение галлия-68 ($T_{1/2} = 68,1$ мин), являющегося дочерним нуклидом германия-68 ($T_{1/2} = 288$ сут.). Радионуклид ^{68}Ga является практически чистым позитронным излучателем (β^+ – 90 %, $E_{\beta^+} = 1190$ кэВ). Он образует различные комплексы без присутствия восстанавливающего агента и поэтому является удобной меткой для изготовления РФП, которые применяются для сцинтиграфии мозга, диагностики эндокринных опухолей (DOTATATE, ^{68}Ga , DOTATOC, ^{68}Ga и др.), визуализации скелета (хелатные комплексы), исследования функции печени, почек и других органов.

Принципиальная схема генератора показана на рис. 4.22.



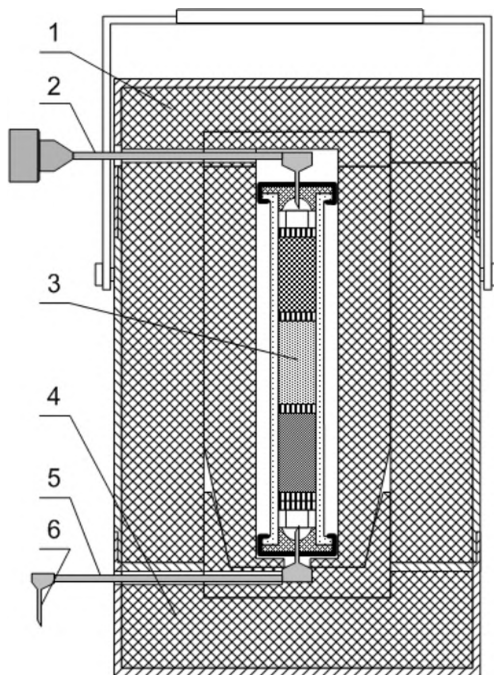


Рис. 4.22. Схема генератора $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$:

1 – верхняя крышка; 2 – воронка для подачи элюента; 3 – генераторная колонка;
4 – нижняя крышка; 5 – линия элюата; 6 – угловая игла

Материнский изотоп германий-68 может быть получен на циклотроне по реакциям:



Для его отделения от галлиевой мишени может быть использован метод экстракции. С этой целью галлий выплавляют из подложки при температуре 30 °С, растворяют в 5 М HNO_3 , вводят HCl до концентрации 8...9 М и проводят экстракцию германия четыреххлористым углеродом CCl_4 . Экстракт промывают 8М HCl , а ^{68}Ge реэкстрагируют 0,2 М соляной кислотой. Радионуклидная чистота полученного продукта составляет более 99 %.

В соответствии с другим способом, облученную мишень растворяют в соляной кислоте, а радионуклид отгоняют в виде хлорида GeCl_4 . Возможно также его отделение путем добавления в солянокислый раствор ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) до концентрации

0,005 М при $\text{pH} = 7$. За тем проводят сорбцию ^{68}Ge на хроматографической колонке с оксидом алюминия, получая тем самым $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератор.

Срок годности генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ превышает 1 год, что, в принципе, обеспечивает возможность работы ПЭТ-сканера даже в отсутствие циклотрона. Первый такой генератор был разработан Greene и Tucker. В качестве его основного недостатка отмечалось падение выхода ^{68}Ga в элюате от 70 до 10...15 % после шести месяцев эксплуатации колонки. В этой связи в последующем были испытаны генераторы с различными сорбентами: силикагелем (элюент 10 М HCl), ZrO_2 и TiO_2 / 5 % ZrO_2 (0,1 М HCl), $\beta\text{-SnO}_2$ (1 М HCl), $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (0,01 М HCl) и др. В настоящее время за счет соответствующей подготовки сорбентов удалось создать генератор, обеспечивающий выход ^{68}Ga на уровне 60–90 % на начало эксплуатации и около 40 % – к концу срока годности. Такой генератор на основе оксида Al_2O_3 , создан, например, в ИЯФ АН РУз (г. Ташкент). Сорбент предварительно обрабатывают 0,1 М раствором NaOH с последующей его промывкой 0,1 М HCl . Адсорбцию ^{68}Ge проводят из щелочного раствора (pH 10...12). Элюирование ^{68}Ga из генератора осуществляют путем пропускания через колонку 0,1 М раствора HCl . Полученный продукт собирают во флакон-сборник, подсоединенный к угловой игле.

В России генераторы галлия-68 серийно производит ЗАО «Циклотрон». Здесь в качестве сорбента используют модифицированную двуокись титана. Выход галлия-68 в 5 мл элюата (0,1 М HCl) составляет не менее 70 % в начальный период работы и не менее 45 % через 3 года или после 400 элюирований генератора. Генераторы поставляются с номинальной активностью германия-68 от 10 до 100 мКи.

4.7. Контрольные вопросы

1. Перечислите основные типы циклотронных мишеней, используемых для получения медицинских РН. Приведите конкретные примеры.
2. Какие технические приемы и устройства используются для снижения тепловых нагрузок при облучении циклотронных мишеней?
3. Какие основные стадии включают технологические процессы получения циклотронных РФП?
4. Приведите примеры прямых и косвенных реакций образования таллия-201. В чем отличие технологий изготовления РФП «Таллия хлорид, ^{201}Tl » при выделении таллия-201 из таллиевых и ртутных мишеней?



5. Напишите реакцию получения ^{199}Tl из золота. Какие примеси образуются по конкурирующим реакциям (α , χ l)? Приведите схему установки и последовательность операций получения препарата «Таллия хлорид, ^{199}Tl ».
6. Приведите примеры прямых и косвенных ядерных реакций, используемых для получения йода-123. Какой основной технологический прием применяется для выделения РН из теллурических мишеней? Нарисуйте схему установки.
7. Приведите примеры РФП на основе йода-123. В чем состоит отличие методик синтеза РФП при проведении нуклеофильного замещения изотопов йода в орта-, мета- и параположениях ароматических соединений?
8. Опишите последовательность операций при проведении синтеза меченного йодом-123 метайодбензилгуанидина.
9. Какие мишени и какие ядерные реакции используются для получения галлия-67? Примеси каких РН при этом образуются? Опишите последовательность технологических операций при получении РФП «Галлия цитрат, ^{67}Ga ».
10. Охарактеризуйте основные проблемы, связанные с производством РФП на основе биогенных УКЖ РН. Приведите общую схему их получения. Какие методы применяются для экспрессной очистки препаратов от полупродуктов и компонентов реакционной смеси?
11. Приведите схему генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Какие проблемы возникают при эксплуатации таких генераторов и какие сорбенты используются в технологии их изготовления?



5. ПОЛУЧЕНИЕ РЕАКТОРНЫХ РАДИОНУКЛИДОВ И РФП

В табл. 5.1 приведен перечень основных медицинских радионуклидов, получаемых на ядерном реакторе для целей диагностики и радиотерапии [5].

Таблица 5.1

Реакторные РН для ядерной медицины

Изотоп	$T_{1/2}$	Изотоп	$T_{1/2}$
^{32}P	14,3 сут.	^{125}I	60,1 сут.
^{35}S	87,4 сут.	^{131}I	8,0 сут.
^{45}Ca	162,6 сут.	^{132}I	2,3 ч
^{47}Sc	3,4 сут.	^{133}Xe	5,2 сут.
^{51}Cr	27,7 сут.	^{145}Sm	340 сут.
^{55}Fe	2,7 лет	^{153}Sm	46,7 ч
^{59}Fe	44,5 сут.	^{153}Gd	241,6 сут.
^{60}Co	5,3 лет	^{165}Dy	2,35 ч
^{75}Se	119,8 сут.	$^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$	81,5 ч / 26,2 ч
^{86}Rb	18,8 сут.	^{170}Tm	128,6 сут.
^{85}Sr	64,8 сут.	^{175}Yb	4,2 сут.
^{89}Sr	50,6 сут.	^{177}Lu	6,71 сут.
$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	28,6 лет / 63,4 ч	^{186}Re	90,6 ч
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	66 ч / 6 ч	$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	69 сут / 16,9 ч
^{103}Pd	16,7 сут.	$^{191}\text{Os}/^{191}\text{Ir}$	15,4 сут / 4,9 с
^{109}Pd	13,7 ч	^{192}Ir	74 сут.
^{103}Ru	39,4 сут.	$^{195\text{m}}\text{Pt}$	4 сут.
^{115}Cd	53,5 ч	^{198}Au	2,6 сут.
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13,6 сут.	^{199}Au	3,2 сут.

Из приведенного списка наиболее значимыми РН для медицинской диагностики является ^{99}Mo , используемый для производства генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Кроме него достаточно часто (особенно в России) применяется йод-131, например в виде РФП «Натрия йодид», и «О-йодгиппурат» для сцинтиграфии щитовидной железы и почек, а также ^{51}Cr (натрия бихромат) для меченая эритроцитов с целью определения их объема и объема крови.

Основное применение реакторные РН находят в радиотерапии (см. табл. 1.2), поскольку большинство из них являются нейтронно-избыточными и распадаются с испусканием β^- -частиц. Исключение



составляет ^{117m}Sn , при распаде которого образуются конверсионные электроны с низкой энергией, а также ^{103}Pd и ^{125}I , распадающиеся путем электронного захвата.

5.1. Получение терапевтических радионуклидов

К настоящему времени исследован достаточно большой ряд метастатически-направленных РФП с различными радионуклидами. В последние годы наибольшее признание получили: ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re и ^{188}Re . Наряду с ними традиционно используется ^{131}I (в виде изотонического раствора натрия йодида или капсул) для лечения доброкачественных заболеваний и опухолей щитовидной железы, а также фосфор-32 (натрия фосфат) для лечения костных метастаз и заболеваний, локализованных на поверхности (кожные аппликаторы). В достаточно больших объемах производятся ^{125}I , ^{103}Pd и ^{131}Cs , из которых изготавливаются микроисточники для брахитерапии рака простаты. Эти источники представляют собой микрокапсулы в графитовой, титановой или другой оболочке диаметром $\sim 0,7$ мм, которые через полую иглу вводятся непосредственно в опухоль на срок до нескольких месяцев.

Все перечисленные радионуклиды могут быть получены на исследовательских реакторах по реакции радиационного захвата, за исключением рения-188, который генерируется из реакторного вольфрама-188 [15]. При этом ^{32}P , ^{90}Y , ^{103}Pd , ^{125}I , ^{153}Sm , ^{186}Re могут быть наработаны в достаточных количествах на среднеэнергетических реакторах, имеющих поток тепловых нейтронов $\sim 1 \cdot 10^{14}$ н/см²·с. Расчетные значения удельных активностей L этих РН для времени облучения стартовых мишеней 120 ч приведены в табл. 5.2. Для производства ^{89}Sr , ^{117m}Sn , ^{131}I , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ требуются реакторы с более высоким потоком нейтронов.

Таблица 5.2

Получение терапевтических РН на среднеэнергетическом реакторе

Мишень	Содержание, %	Сечение реакции (n, γ), мб	Целевой нуклид	L , Ки/г
^{31}P	100	172 ± 6	^{32}P	2,2
^{89}Y	100	1280 ± 20	^{90}Y	17,0
^{102}Pd	85,0	3400 ± 300	^{103}Pd	9,6
^{124}Xe	10,0	$137\,000 \pm 21\,000$	$^{125}\text{Xe} \rightarrow ^{125}\text{I}$	12,0
^{130}Te	33,80	270 ± 60	^{131}I	0,49
^{152}Sm	26,738	$20\,600 \pm 6000$	^{153}Sm	54,0
^{185}Re	100	$112\,000 \pm 3000$	^{186}Re	2188
^{176}Lu	2,58	$1\,778\,000 \pm 75\,000$	^{177}Lu	170

Список действующих исследовательских реакторов России представлен в табл. 5.3 (по данным на 01.01.11 г.).

Таблица 5.3

Исследовательские реакторы России

№ п/п	Название ИР	Предприятие	Место размещения	Год физ. пуска
1	СМ-3	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1961
2	РБТ-6	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1975
3	МИР.М1	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1966
4	РБТ-10/2	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1983
5	БОР-60	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1969
6	ВК-50	ОАО «ГНЦ НИИАР»	г. Димитровград	1964
7	БАРС-6	ГНЦ РФ-ФЭИ	г. Обнинск	1994
8	ИВВ-2М	ОАО «ИРМ»	г. Заречный	1966
9	БАРС-4	НИИП	г. Лыткарино	1980
10	КВ-1	НИТИ	г. Сосновый бор	1975
11	КВ-2	НИТИ	г. Обнинск	1995
12	ВВР-ц	НИФХИ	г. Москва	1964
13	ИРТ МИФИ	МИФИ	г. Москва	1967
14	ИРТ-Т	ФТИ ТПУ	г. Томск	1967
15	Гамма	РНЦ «КИ»	г. Москва	1981
16	Аргус	РНЦ «КИ»	г. Москва	1981
17	Гидра	РНЦ «КИ»	г. Москва	1971
18	Ф-1	РНЦ «КИ»	г. Москва	1946
19	ОР	РНЦ «КИ»	г. Москва	1988
20	ИР-8	РНЦ «КИ»	г. Москва	1981
21	ВВР-М	ПИЯФ	г. Гатчина	1959

Получение препаратов стронция-89 и самария-153

Радионуклид ^{89}Sr , являясь аналогом кальция, способен накапливаться в периферических регионах остеобластических метастазов и, как β^- -излучатель, за счет местного лучевого воздействия индуцировать их некроз с одновременным подавлением болевого синдрома. В Европе препарат в виде раствора стронция-89 хлорида распространяется под торговой маркой «Метастрон» компанией Amercham (Англия). В России аналогичный препарат «Стронция хлорид, ^{89}Sr » производится в ГНЦ РФ ФЭИ (г. Обнинск). Рыночная стоимость одной дозы этого РП в разных странах составляет от 1000 до 1500 долларов США, что обусловлено сложностью получения самого РН, который может быть



наработан на ядерном реакторе по реакциям, представленным в табл. 5.4, из мишеней, обогащенных по изотопу стронций-88 или из иттрия-89.

Таблица 5.4

Ядерные реакции получения ^{89}Sr

№ п/п	Исходный изотоп	Ядерная реакция	Сечение, мб	Радионуклид	$T_{1/2}$
1	^{88}Sr	(n, γ) 14 МэВ	5,8 2,0	^{89}Sr	50,6 д
2	^{89}Sr	(n, γ)	420	^{90}Sr	28,6 г
3	^{89}Y	(n, p) Н.с.д. 14 МэВ	0,31 24,5	^{89}Sr	

Из таблицы следует, что радионуклид ^{89}Sr образуется по реакциям (1) и (3) как на быстрых, так и на тепловых нейтронах при очень низких сечениях этих реакций. Главным осложняющим фактором является реакция (2), по которой ^{89}Sr в результате взаимодействия с тепловыми нейтронами превращается в стронций-90. Поскольку сечение этой реакции почти на 2 порядка превышает сечения реакций его образования, наработка ^{89}Sr возможна только на быстрых нейтронах в специализированных каналах или сборках, оборудованных кадмиевыми или другими фильтрами, отсекающими тепловые нейтроны.

Объемная активность ^{89}Sr в РФП «Стронция хлорид, ^{89}Sr » составляет около 40 МБк/мл (~ 1 МКи/мл) при общей концентрации неактивного носителя стронция хлорида порядка 15 мг/мл. Отсюда следует, что при облучении стронциевых мишеней удельная активность получаемого сырья должна быть не менее 115 МКи/г. Расчеты по уравнению активации (3.4, стр. 29) показывают, что требуемый уровень активности может быть достигнут только при плотности потока быстрых нейтронов $\sim 10^{15}$ н/см²·с, что не отвечает возможностям большинства исследовательских реакторов. В этом плане более предпочтительным оказывается использование иттриевых мишеней, поскольку из них ^{89}Sr может быть выделен без носителя с последующей его очисткой и концентрированием. Такая технология разработана и успешно используется в ГНЦ РФ НИИАР (г. Димитровград). Основной недостаток данного способа состоит в низкой удельной активности нарабатываемого радионуклида (до 10 МКи/г), что требует использования мишеней с большой массой иттрия оксида. Их последующая переработка основана на селективной адсорбции ^{89}Sr на сорбенте, содержащем 18-краун-6-эфир. Примесь стронция-90 в полученном продукте не превышает $0,5 \dots 1,0 \cdot 10^{-4} \%$.

Последующее изготовление препарата «Стронция хлорид, ^{89}Sr », по сути дела, сводится к введению радиоактивного ^{89}Sr в раствор,



содержащий стабильный стронция хлорид с требуемой концентрацией этого носителя.

На сегодняшний день возможностями для коммерческого производства ^{89}Sr обладают три реактора в мире: реактор на быстрых нейтронах БОР-60, высокоточный реактор СМ-3 (ГНЦ РФ НИИАР), а также реактор HFIR (Ок-Риджская национальная лаборатория, США).

С точки зрения получения более удобным аналогом ^{89}Sr по медико-биологическим характеристикам является самарий-153 (см. табл. 5.2), который также используется в радионуклидной терапии костных метастазов и подавлении болевого синдрома. За счет того, что он имеет меньший период полураспада, РФП на его основе (отечественный «Самарий оксабифор, ^{153}Sm » и зарубежный « $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ») могут применяться в сочетании с химиотерапией, а также при лечении артритов. Их дополнительное преимущество перед РФП стронция-89 состоит в возможности одновременной визуализации распределения введенного препарата по скелету и в пораженных метастазами местах за счет присутствия в спектре излучения ^{153}Sm , удобных для регистрации гамма-квантов с энергией 103,2 кэВ (28,3 %).

В основе получения препарата «Самарий оксабифор, ^{153}Sm » лежит реакция образования комплексного соединения при взаимодействии самария-153 хлорида с натрием оксабифором (окса-бис[этиленнитрило]-тетраметилефосфоновой кислоты тетранатриевая соль). С этой целью обогащенную мишень $^{152}\text{SmCl}_3$ массой 1–2 мг после ее облучения растворяют в солянокислом растворе и постепенно смешивают с раствором комплексообразователя, включающим натрия оксабифор и натрия хлорид. Получаемая объемная активность РФП составляет 240–1500 мБк/мл. Препарат разработан в РНЦ «Институт биофизики» и производится в филиале НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск). Для изготовления зарубежного аналога используется натриевая соль этилендиаминтриметилен фосфоновой кислоты (EDTMP).

Радионуклиды для брахитерапии

Одним из самых распространенных видов раковой опухоли у мужчин является рак простаты. Ежегодно только в США регистрируется около 230 000 новых случаев этого заболевания. Для его лечения на ранних стадиях наиболее эффективным методом является брахитерапия. При этом в предстательную железу имплантируются миниатюрные герметичные капсулы или зерна, содержащие радиоактивные изотопы ^{125}I , ^{103}Pd или ^{131}Cs . Характеристики этих РН представлены в табл. 5.5.

Впервые метод брахитерапии был предложен в конце 1950-х годов. Касаясь истории вопроса, следует отметить, что первоначально планировалось для изготовления микроисточников использовать изотоп ^{131}Cs ,

поскольку его ядерные характеристики – период полураспада (9,7 сут.) и энергия излучения (29 кэВ) – наиболее близки к оптимальным параметрам, обеспечивающим высокую эффективность лечения. Однако из-за отсутствия в тот период времени отлаженной технологии его получения и высокой стоимости использование этого РН не получило дальнейшего развития.

Таблица 5.5

Характеристики РН для брахитерапии

Радиоизотоп	Период полураспада, сутки	Энергия рентгеновского излучения, кэВ
^{131}Cs	9,7	29
^{125}I	60	28
^{103}Pd	17	20

Начиная с 1967 г. было организовано крупномасштабное производство миниатюрных источников на основе йода-125. В разработку таких технологий были вовлечены многие страны, включая Россию. Этот метод лечения стал по своей сути «методом выбора», потому что обеспечивал если и не более высокую эффективность по сравнению с другими методами лечения (хирургической простатэктомией и химиотерапией), то, во всяком случае, представлял гораздо меньший риск осложнений и рецидивов.

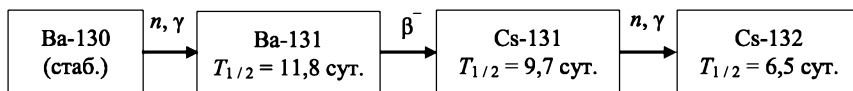
В 1990-х годах были предприняты усилия по замене ^{125}I -источников на источники палладия-103, имеющих более высокий лечебный эффект. Как следует из табл. 5.4, ^{103}Pd при распаде излучает более «мягкие» фотоны (энергия ~ 21 кэВ), но за счет того, что имеет в 3 раза меньший период полураспада (17 сут.), он обеспечивает более быструю доставку терапевтической дозы излучения к очагу воспаления. Так, для ^{125}I она составляет 0,069 Гр/ч, а для ^{103}Pd – 0,212 Гр/ч. Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность, применение источников палладия-103 в медицинской практике довольно ограничено из-за их значительно более высокой стоимости (5–7-кратной).

В конце 90-х годов компанией PNNL (США) была создана и запатентована технология производства радиоизотопа ^{131}Cs , а компанией IsoRay (Richland, Washington) в 1988 году осуществлено коммерческое производство микроисточников с ^{131}Cs для медицинских целей. Это явилось основным технологическим прорывом в брахитерапии за последние 18 лет. Использование ^{131}Cs , имеющего более короткий период полураспада и более высокую энергию фотонов, позволяет перейти к низкодозовой брахитерапии и минимизировать побочные эффекты при лечении рака простаты. Кроме того, уникальные свойства ^{131}Cs

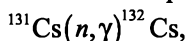


позволяют рассматривать его как перспективный радиоизотоп для лечения и других типов раковых опухолей.

Способ получения ^{131}Cs основан на облучении стабильного изотопа бария-130 тепловыми нейтронами реактора:



В результате образуется радиоактивный изотоп барий-131 с периодом полураспада 11,8 дней, из которого образуется ^{131}Cs . Основным осложняющим фактором здесь является вторичная реакция



по которой образуется радиоактивная примесь ^{132}Cs , ухудшающая радионуклидную чистоту целевого продукта.

В качестве исходной мишени для облучения обычно используют карбонат бария – BaCO_3 , содержащий в естественной смеси 0,1 % изотопа бария-130. Для выделения цезия-131 из облученной мишени проводят ее растворение в уксусной кислоте и последующее осаждение бария в виде его исходной нерастворимой соли BaCO_3 раствором карбоната аммония $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. При этом ^{131}Cs остается в растворе и после фильтрации может быть подвергнут очистке (методом экстракции) для удаления радиоактивных примесей. Очищенный ^{131}Cs затем может быть упарен досуха для получения готового продукта в виде его водорастворимой соли.

Процесс извлечения ^{131}Cs из одной и той же партии облученного карбоната бария может производиться от двух до четырех раз с периодичностью 1–2 недели. Затем отработанный карбонат поступает на 6–9 месяцев в емкость для выдержки и распада посторонних радиоактивных примесей и вновь используется в производственном цикле. Описанная технология обеспечивает чистоту ^{131}Cs по гамма-излучателям не хуже 99,99 %. В России она используется на реакторе ИВВ-2М (ОАО «ИРМ», г. Заречный), где средний объем производства ^{131}Cs порядка 20 Ки в неделю обеспечивается облучением одной сборки мишеней с общей массой 1 кг природного карбоната бария. За двухнедельный цикл облучения нарабатывается до 130...150 Ки материнского изотопа бария-131.

С учетом всей логистики из 1 Ки ^{131}Cs может быть изготовлен комплект зерен (70–100 шт.), требуемый для лечения одного пациента (в зависимости от размера опухоли).



Получение олова-117м

Как уже было отмечено, олово-117м распадается с испусканием конверсионных электронов. За счет низкой энергии эти электроны имеют очень ограниченный пробег и не разрушают клетки костного мозга, что наблюдается под действием β^- -частиц с высокой энергией. К преимуществам также следует отнести наличие в спектре излучения ^{117m}Sn гамма-квантов с удобной для регистрации энергией 159 кэВ (86 %). Основным препятствием для широкого использования этого РН является его высокая стоимость, поскольку для наработки ^{117m}Sn , как и в случае со стронцием-89, требуются высокопоточные реакторы (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Ядерные реакции получения ^{117m}Sn

№ п/п	Исходный изотоп	Ядерная реакция	Сечение, мб	Радионуклид	$T_{1/2}$
1	^{116}Sn	(n, γ)	6 ± 2	^{117m}Sn	13,6 д
2	^{117}Sn	$(n, n' \gamma) 14 \text{ МэВ}$	284 ± 32		

Исследования, проведенные на реакторе HFIR Ок-Риджской национальной лаборатории, показали, что при цикле облучения 24 дня из металлической порошковой мишени обогащенного ^{117}Sn по реакции (2) образуется ^{117m}Sn с удельной активностью 8...10 Ки/г. Для клинического использования препараты ^{117m}Sn применяются в виде комплекса Sn(IV) диэтиленпентауксусной кислоты.

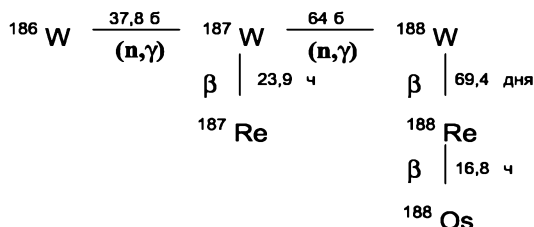
Получение рения-186. Генератор рения-188

Радионуклиды ^{186}Re ($T_{1/2} = 90,6 \text{ ч}$) и ^{188}Re ($T_{1/2} = 6,9 \text{ ч}$), являясь β^- -излучателями, так же как ^{153}Sm и ^{117m}Sn , имеют удобные для регистрации линии γ -спектра с энергиями 137 и 155 кэВ, соответственно. Как следует из табл. 5.2, получение ^{186}Re возможно на среднепоточных реакторах путем облучения нейтронами порошковых или металлических мишеней из обогащенного рения-185. Все это делает его достаточно доступным для медицины. Вместе с тем для его транспортирования на большие расстояния требуется наработка высоких удельных активностей радионуклида, что создает сложности при последующем получении требуемых дозированных количеств препарата в клинических условиях. После облучения порошковые мишени переводят в рениевую кислоту путем их растворения в азотной кислоте или перекиси водорода. Для вскрытия металлических мишеней применяют 30 % раствор перекиси. К числу известных препаратов на основе ^{186}Re относится его



комплексное соединение с натриевой солью 1-гидроксоэтилидин дифосфоновой кислоты (HEDP).

В отличие от ^{186}Re радионуклид рений-188 является генераторным продуктом β -распада ^{188}W и образуется в результате ядерных превращений:



Для наработки материнского радионуклида ^{188}W обычно применяют металлические порошковые мишени, а также мишени из окиси вольфрама, обогащенные по изотопу ^{186}W . В дальнейшем растворение металлических мишеней проводят в смеси (0,1 М NaOH и 30 % H_2O_2), а оксида вольфрама – в растворе (0,1 М NaOH и 5 % NaOCl).

С учетом того, что ^{188}W образуется в результате двух последовательных реакций (n, γ), его производство целесообразно только на реакторах, имеющих поток нейтронов не менее $5 \cdot 10^{14}$ н/см² · с. Расчет величины удельной активности ^{188}W , сделанный для такой цепочки превращений [16], показывает, что при потоке $5 \cdot 10^{14}$ н/см² · с и времени облучения 100 дней она составит около 1,5 Ки/г. На реакторах с потоком $2 \cdot 10^{15}$ н/см² · с достигается выход радионуклида ~ 10 Ки/г за 43 часа облучения.

Для отделения ^{188}Re от материнского изотопа и получения его без носителя используются хроматографические $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генераторы, где в качестве основного сорбента применяется оксид алюминия. На рис. 5.1 приведена схема генератора, разработанного в Ок-Риджской национальной лаборатории. Представленный генератор, помимо основной колонки с оксидом алюминия, имеет концентрирующие анионообменные колонки с катионитом и анионитом.

Генератор работает следующим образом: по коммуникации 1 шприцом через хроматографическую колонку, фильтр 2, катионообменную колонку с серебром 5, анионообменную колонку 3, пропускают 20 мл 0,155 М раствора NaCl, фильтруют и собирают в сборнике 9, снабженном воздушным фильтром 8. Хроматографическая и ионообменные колонки, а также сборник ^{188}Re расположены в защитных контейнерах. Трехходовые вентили 6 и 7 предназначены для проведения промывки

и регенерации ионообменной колонки. Выход рения-188 с радиохимической чистотой более 99,0 % составляет более 90 %. Содержание примеси материнского радионуклида ^{188}W в элюате не превышает $1 \cdot 10^{-4} \%$ от активности ^{188}Re .

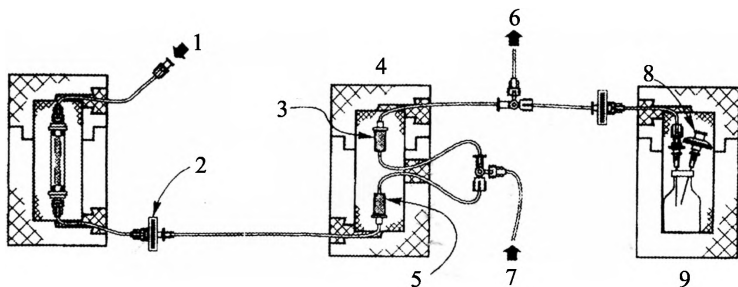


Рис. 5.1. Схема $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ генератора:

1 – подача элюента; 2 – фильтр; 3 – анионообменная колонка; 4 – ионообменная колонка; 5 – катионообменная колонка с серебром; 6 – трехходовой вентиль для отходов; 7 – трехходовой вентиль для промывочной воды и элюата; 8 – воздушный фильтр; 9 – общий сборник

Более простой и технологичный способ получения генератора рения-188 с высокой радионуклидной чистотой и объемной активностью целевого радионуклида был разработан в Институте ядерной физики АН Республики Узбекистан. Здесь для обеспечения высокой радионуклидной чистоты целевого продукта очистку от посторонних радионуклидных примесей проводят на предварительном этапе перед зарядкой генератора. С этой целью облученную мишень из металлического вольфрама, обогащенного по изотопу ^{186}W до 99,79%, растворяют в перекиси водорода. Перекисный раствор вольфрама подщелачивают до pH 10...12 и проводят очистку от радионуклидных примесей путем пропускания щелочного раствора через колонку с оксидом алюминия, обработанного непосредственно перед употреблением 0,01...0,10 М раствором щелочи. Полученный щелочной раствор вольфрамата собирают, подкисляют соляной кислотой до pH 3...4, дозируют и отправляют на зарядку генераторов. Адсорбцию поливольфрамат-ионов проводят на колонках высотой 7...10 см и диаметром 0,8...1,2 см, вмещающих до 5 г оксида Al_2O_3 , предварительно обработанного 0,1 М раствором HCl при нагревании в течение 5...10 мин. В нижней части колонки, кроме того, располагают фильтрующий слой из оксида алюминия в H^+ -форме.

Через 18 ч генераторы промывают 30 мл 0,9 % раствором NaCl с pH 3...4. Элюирование рения-188 осуществляют тем же раствором, но объемом 10 мл. При этом обеспечивается радиохимический выход

более 75,5 % и РХЧ препарата 99,9 %, pH 5,51. Содержание неактивных примесей Al, Fe, Cu не более 5 мкг/мл, радионуклидных примесей ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{65}Zn , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{140}Ba – менее 10^{-5} %, ^{188}W – менее 10^{-3} %.

Подобный генератор (ГРЕН-1) с активностью элюата рения-188 до 1 Ки был в 2006 году разработан в ГНЦ РФ ФЭИ. Медицинский соисполнитель – МРНЦ РАМН (г. Обнинск). Поставщиком сырья для производства этих генераторов является ОАО НИИАР (г. Димитровград). К настоящему времени на реакторе СМ-3 отработан режим облучения ^{186}W , при котором достигается удельная активность ^{188}W до 8 Ки/г.

Главное преимущество $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генераторов состоит в том, что они имеют длительный срок годности и предоставляют возможность получать элюат – натрия перренат, ^{188}Re с требуемой объемной активностью непосредственно в клиниках. Несмотря на более высокую энергию β -частиц по сравнению с ^{186}Re , относительно короткий период полураспада ^{188}Re обеспечивает возможность снижения болевого синдрома при отсутствии поражения костного мозга. Такой эффект отмечается, например, при использовании препарата ^{188}Re -HEDP взамен аналогичного РФП на основе ^{186}Re . Кроме того, при генераторном получении ^{188}Re появляется возможность для использования коммерчески доступных «реагентов», разработанных для диагностических РФП технеция-99m, например комплекса димеркаптоянтарной кислоты $\text{Re(V)}\text{-DMSA}$ (отечественный аналог «Карбомек»). За рубежом и в России проводятся исследования по получению меченных рением микросфер альбумина.

Генераторы иттрия-90

Радионуклид ^{90}Y ($T_{1/2} = 63,4$ ч) является «чистым» β^- -излучателем. Его использование для направленного лечения опухолей основано на хорошей локализации в этих областях и высокой энергии β^- -частиц ($E_\beta = 2,28$ МэВ). Несмотря на возможность прямого получения ^{90}Y по реакции радиационного захвата (см. табл. 5.2), основой для его производства является генераторный способ.

В частности, Министерством энергетики США (DOE) в 1996 г. был запатентован процесс получения ^{90}Y из отработанного ядерного топлива, содержащего материнский радионуклид ^{90}Sr . В России имеется опыт многолетнего использования экстракционного $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -генератора, разработанного в Институте физической химии РАН совместно с РНЦ «Институт биофизики». Генератор представляет собой систему двух последовательно соединенных центробежных экстракторов. В первом из них проводится экстракция ^{90}Y с помощью ДЭГФК в додекане из азотнокислого раствора ^{90}Sr с последующей промывкой органической фазы

0,5 М раствором HNO_3 . Во втором экстракторе ^{90}Y после промывки 0,1 М раствором HCl рекстрагируют в 6 М раствор HCl . Полученный продукт упаривают досуха и растворяют в 0,1 М растворе HCl для последующего приготовления РФП.

Одним из основных хелатирующих агентов (МБХА), прочно связывающих иттрий-90, является 1,4,7,10-тетра-азо-циклододекан-1,4,7,10-тетраил-уксусная кислота и ее производные. Обычно это 9-, 14-членные макроциклы, содержащие 3–4 атома азота, к которым присоединены ацильные группы. МБХА содержит боковую цепь с группой, способной соединяться с пептидом (рис. 5.2).

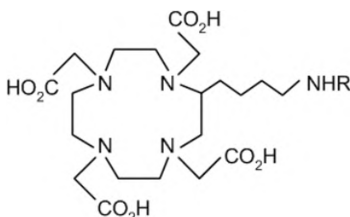


Рис. 5.2. ДОТА-1,4,7,10-тетра-азо-цикло-додекан-1,4,7,10-тетраилацетат

Кроме перечисленных выше β^- -излучающих РН, в последнее десятилетие в мире проводятся интенсивные исследования в области синтеза и медицинского применения биологически активных соединений, меченных α -излучающими радионуклидами, такими как ^{211}At , $^{212,213}\text{Bi}$, ^{223}Ra , ^{149}Tb , ^{225}Ac , ^{255}Fm .

5.2. Технологии получения молибдена-99

Как уже было отмечено, на сегодняшний день молибден-99 является наиболее значимым радионуклидом для ядерной медицины. К середине 90-х годов прошлого века объем его мирового производства приблизился к 10 кКи в неделю, а в последние годы превышает 12 кКи при постоянно растущем спросе.

Для получения молибдена на ядерных реакторах используются две основные реакции: реакция деления урана-235 – ^{235}U (n, f) ^{99}Mo и реакция радиационного захвата ^{98}Mo (n, γ) ^{99}Mo . Сечения этих реакций, соответственно, равны 582,6 и 0,136 барн.

При делении урана-235 помимо молибдена-99 (выход 6,1 %) образуется более 20 долгоживущих радионуклидов с периодами полураспада от 0,1 до 60 дней и с массовыми числами от 72 до 161. При этом наряду с γ -излучающими РН образуются α -излучающие изотопы трансурановых элементов (например, ^{239}Pu). Интегральная активность неиспользуемых

осколочных РН в сотни раз превышает активность целевого продукта. Так, например, на реакторе в Россендорфе (Германия) за 10 лет было произведено 230 кКи ^{99}Mo и одновременно с этим было накоплено 11 000 кКи жидких радиоактивных отходов с общим объемом 26 м³ [22]. Необходимость в последующей переработке и утилизации отходов наряду с операцией отделения от них урана для повторного использования приводит к большим экологическим проблемам, что послужило причиной закрытия ряда исследовательских реакторов Западной Европы (Карлсруэ, Россендорф и др.). По этой же причине в 2008 г. Министерство атомной энергетики Канады из-за нерешенных проблем с безопасностью приняло решение о прекращении дальнейших работ по вводу в эксплуатацию двух новых реакторов MAPLE, предназначенных исключительно для производства медицинских изотопов, хотя на их строительство было уже израсходовано 350 млн долларов.

До настоящего времени мировой рынок производства молибдена-99 был поделен между четырьмя основными производителями: MDS Nordion (облучение в тяжеловодном реакторе NRU, Канада) $\geq 40\%$; Mallinckrodt (облучение в реакторе HFR, Петтен, Голландия) $\geq 25\%$; IRE (Институт радиоактивных элементов, облучение в реакторе BR2, Бельгия) $\geq 15\%$ и NTP (Nuclear Technology Product, облучение в реакторе SAFARI-1, Южная Африка) $\geq 20\%$. Однако в связи с изношенностью реакторной базы мировой дефицит этого РН к 2010 г. достиг 30 %. Для решения данной проблемы в России реализуется проект по созданию производства ^{99}Mo на базе трех исследовательских реакторов НИИАР (г. Димитровград). Проектная мощность первой очереди составит 900 Ки в неделю, а после введения второй общий объем производства достигнет 2700 Ки в неделю, что позволит решить проблему на ближайшую перспективу.

Для получения «осколочного» ^{99}Mo , как правило, используют мишени из обогащенного ^{235}U в виде его сплавов с другими металлами (типа $^{235}\text{U-Al}_x$) либо в виде порошкообразной смеси двуокиси (UO_2) или закиси-окиси (U_3O_8) с окисью алюминия или цинка при соотношении 1 : 5. Подобные мишени применяются в России на реакторе ВВР-Ц филиала НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск). Обогащение урана-235 в используемых мишенях может быть различным: от 90 до 1,8...2,2 % (реактор HIFAR, Австралия). Расход ^{235}U за одно 5...10-суточное облучение составляет не более 1 %. После охлаждения мишеней в течение нескольких суток их растворяют в азотной или серной кислоте с последующей экстракцией ^{99}Mo , например Д2ЭГФК, дитиолом, трилауриламином и пр. На завершающих стадиях проводят тонкую очистку методами хроматографии и/или сублимации.



В последние годы как в России, так и за рубежом ведутся интенсивные поиски путей снижения объемов радиоактивных отходов. В частности, существенное их снижение обеспечивается новыми технологиями, основанными на использовании гомогенных ядерных реакторов с жидким топливом в виде водяного уранилсульфатного раствора или солевого расплава фторидов лития, бериллия, урана и других металлов. Наблюдаемый при этих процессах самопроизвольный выход ^{99}Mo из жидкосолевого топлива в газовую фазу в виде аэрозолей позволяет получать его с помощью герметичных петлевых установок, заполненных жидким топливом. В этих установках молибден-99 мигрирует к границе раздела *соль-газ* и переходит в газовую фазу, что позволяет его отделять от топлива.

Последующую очистку ^{99}Mo проводят на сорбентах или вымораживающих ловушках. Петлевая установка мощностью 100 кВт может обеспечить наработку до 1000 Ки ^{99}Mo . Примерно такое же количество может быть получено и на отечественной экспериментальной установке «Аргус» при работе ее растворного реактора (раствор уранилсульфата) на мощности всего 20 кВт. Здесь отделение ^{99}Mo от урана и остальных продуктов деления проводят на сорбенте (оксид титана).

Урановые технологии обеспечивают возможность получения ^{99}Mo с удельной активностью более 1000 Ки/г при практически полном отсутствии носителя в виде стабильных атомов молибдена (суммарный выход изотопов ^{95}Mo , ^{97}Mo и ^{100}Mo , образующихся при делении урана, не превышает 18,1 %). Это обстоятельство способствует созданию малогабаритных мобильных генераторов технеция-99m для их последующего применения в медицине. В то же время независимо от способов выделения (петлевые установки, водно-солевые, солевые расплавы и пр.) в конечном итоге требуется переработка и утилизация отходов.

При использовании для производства ^{99}Mo реакции радиационного захвата (n, γ) отходы практически не образуются. Основная проблема здесь состоит в низкой удельной активности получаемого целевого продукта. Так, при облучении природного молибдена, содержащего 24,13 % ^{98}Mo , в потоке тепловых нейтронов $1 \cdot 10^{14}$ н/см²·с в течение 100 ч выход ^{99}Mo не превышает 0,35 Ки/г. В тех же условиях на обогащенном молибдене-98 (степень обогащения > 95 %) расчетная активность насыщения составляет 8,47 Ки/г. Существенно большая активность (порядка 200 Ки/г) может быть получена на реакторах с потоком тепловых нейтронов $5 \cdot 10^{15}$ н/см²·с, однако таких реакторов в мире очень мало, и их строительство требует больших затрат.

Исследования, проведенные на реакторе ИРТ-Т НИИ ЯФ при ТПУ, показали, что удельная активность ^{99}Mo может быть повышена до 12...15 Ки/г за счет увеличения резонансной составляющей в нейтрон-



ном спектре реактора [17]. При этом величина сечения реакции может достигать 0,7 барн и более. Объясняется это следующим. В общем случае величина эффективного сечения ядерной реакции $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ определяется суммой двух составляющих:

$$\sigma^* = \sigma + \xi \gamma I. \quad (5.1)$$

Здесь $\sigma = 0,136$ б и $I = 6,9$ б – тепловое сечение и резонансный интеграл бесконечного разбавления ^{98}Mo , соответственно; ξ – коэффициент блокировки резонансного интеграла, зависящий от числа ядер ^{98}Mo в единице объема мишени и ее средней хорды L ; γ – жесткость спектра нейтронов. Второе слагаемое уравнения (5.1) определяет величину вклада в эффективное сечение резонансной составляющей спектра нейтронов, которая зависит от конкретных характеристик канала реактора.

Как известно [23], в диапазоне энергии нейтронов 0...1 кэВ имеется шесть резонансных областей. Зависимость изменения сечения реакции $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ в этой энергетической области представлена на рис. 5.3. Из нее следует, что, например, при энергии нейтронов, соответствующей четвертому резонансу, величина сечения реакции может достигать 389 барн; следовательно, при правильном формировании нейтронного спектра в зоне облучения Мо-мишеней представляется возможным получать высокую удельную активность молибдена даже на среднепоточных реакторах, достаточно широко распространенных в мире.

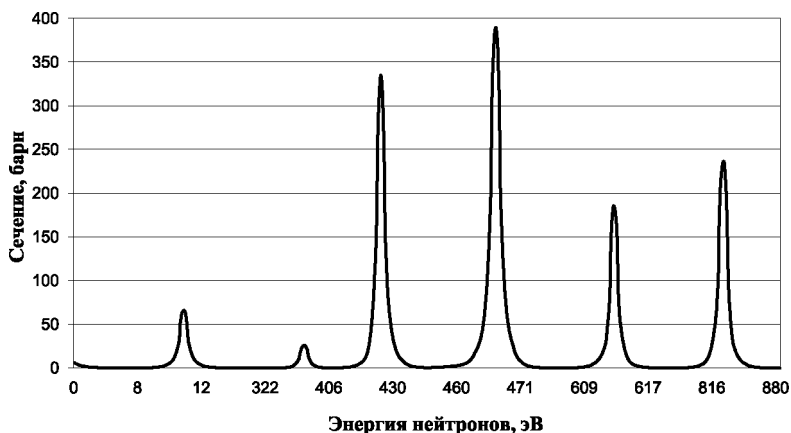


Рис. 5.3. Изменение сечения реакции $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ от энергии нейтронов

Для замедления быстрых нейтронов реактора до резонансного уровня используются нейтронные ловушки из различных материалов [24]. Основной задачей при их проектировании является достижение

максимальной плотности потока тепловых нейтронов при высоком значении качества по резонансным нейтронам в надтепловой области. Для водно-водяных реакторов с небольшим диаметром активной зоны, к которым относится реактор ИРТ-Т, наиболее оптимальным отражателем является бериллий. В этой связи в центре его активной зоны было установлено четыре бериллиевых блока с экспериментальными каналами (ЦК-1, ЦК-2 на рис. 5.4).

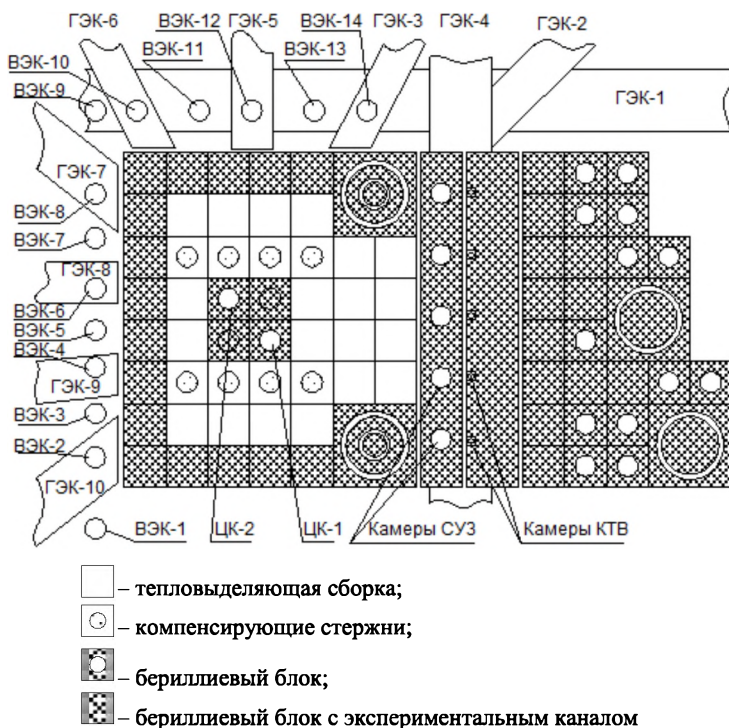


Рис. 5.4. Картограмма активной зоны реактора и экспериментальных устройств

Толщина слоя замедлителя между мишенью, находящейся в центральных каналах, и делящимся материалом активной зоны составляла от 20 до 90 мм при расчетной длине замедления нейтронов в бериллии около 100 мм. По краям зоны смонтирован бериллиевый отражатель с толщиной слоя бериллия 69 мм. Картограмма активной зоны реактора и экспериментальных устройств показана на рис. 5.4. При облучении молибденовых мишеней природного состава расход нейтронов на обра-



зование одного ядра ^{99}Mo примерно на 2 порядка больше, чем при облучении ^{98}Mo с обогащением 100 %. Причиной этого является относительно большое поглощение тепловых нейтронов побочными стартовыми нуклидами. Для расчета относительного вклада каждой из этих областей в накопление ^{99}Mo может быть использовано соотношение

$$\int_{E_{i1}}^{E_{i2}} C \cdot \sigma(E) dE,$$

где C – доля изотопа молибдена-98 в стартовой мишени.

Это же уравнение используется для проведения оценки конкурентного вклада других изотопов молибдена в процесс активации материала мишени с учетом соответствующих зависимостей σ, E в диапазонах энергий Δ_i . Результаты таких расчетов представлены в табл. 5.5. Здесь $\Delta_i = (E_{i2} - E_{i1})$ определяет ширину i -го резонанса для реакции $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$.

Анализ данных табл. 5.7 показывает, что конкурирующее поглощение нейтронов в тепловой области (0...1 эВ) в основном происходит на изотопах ^{95}Mo и ^{97}Mo и оно значительно выше, чем на ^{98}Mo . Поэтому в этих условиях предпочтительнее использовать для облучения обогащенный ^{98}Mo . Здесь за счет снижения эффекта блокировки может быть достигнут выигрыш в активности ^{99}Mo , превышающий коэффициент его обогащения.

В отличие от тепловой в резонансной области ситуация следующая. На первом резонансе (10...14 эВ) поглощение нейтронов другими изотопами молибдена составляет около 10 %. На втором резонансе – 35 %, на третьем – 1,5 %, на четвертом – около 3 %, на пятом – 1,5 % и на шестом – около 0,15 %. В целом можно констатировать, что экранировка ^{98}Mo другими изотопами в области резонансов не слишком велика. На основании этих данных можно ожидать, что, в отличие от тепловой области, при облучении молибденовых мишеней в потоке нейтронов с высокой резонансной составляющей выигрыш в удельной активности ^{99}Mo будет примерно пропорционален коэффициенту обогащения исходной мишени по ^{98}Mo . Отсюда следует, что для наработки равных активностей ^{99}Mo при использовании обогащенных мишеней и мишеней природного состава масса природных мишеней должна быть примерно в 4 раза больше.

Это обстоятельство делает их применение экономически целесообразным ввиду их несопоставимо низкой стоимости по сравнению с обогащенным молибденом. Такое сырье можно достаточно эффективно использовать для последующего получения высокоактивных препаратов

технеция-99m в сочетании с технологиями его концентрирования, например экстракционной или сублимационной. Себестоимость препаратов ^{99m}Tc при этом будет снижена в несколько раз по сравнению с препаратами из генераторов на основе «осколочного» ^{99}Mo .

Таблица 5.7

Расчетные значения величин поглощения нейтронов изотопами молибдена в областях Δ_i

Энергия нейтронов, эВ	Резонанс	$\int_{E_{i1}}^{E_{i2}} C \cdot \sigma(E) dE$ изотопов молибдена в областях Δ_i						
		^{98}Mo	^{92}Mo	^{94}Mo	^{95}Mo	^{96}Mo	^{97}Mo	^{100}Mo
0...1	—	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$9,5 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^{-5}$	0,285	$4,2 \cdot 10^{-3}$	0,045	$4,7 \cdot 10^{-3}$
10...14	1	3,652	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-3}$	0,312	0,018	0,012	$3,4 \cdot 10^{-3}$
399...403	2	6,832	$0,8 \cdot 10^{-3}$	$6,4 \cdot 10^{-5}$	0,080	$3,1 \cdot 10^{-3}$	2,880	0,040
425...435	3	96,980	$8,8 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	0,950	0,028	0,160	0,030
460...480	4	136,270	$9,8 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$	3,400	$3,9 \cdot 10^{-3}$	0,360	0,020
610...615	5	60,000	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$9,3 \cdot 10^{-5}$	0,830	$4,2 \cdot 10^{-4}$	0,050	$6,4 \cdot 10^{-4}$
814...821	6	94,100	$1,7 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$	0,010	$4,5 \cdot 10^{-4}$	0,160	$8,3 \cdot 10^{-4}$

5.3. Контрольные вопросы

1. Перечислите основные РН, получаемые на реакторе для диагностики и терапии. Какими основными свойствами должны обладать радионуклиды, используемые для радиотерапии? Приведите конкретные примеры.
2. Приведите ядерные реакции получения стронция-89. Какие основные проблемы связаны с получением этого РН и его препаратов?
3. Напишите реакции получения ^{186}Re и ^{188}Re из вольфрама-186. Приведите схему $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератора, опишите принцип действия установки.
4. Какие ядерные процессы и технологии используются для наработки ^{99}Mo ? В чем состоят их преимущества и недостатки?

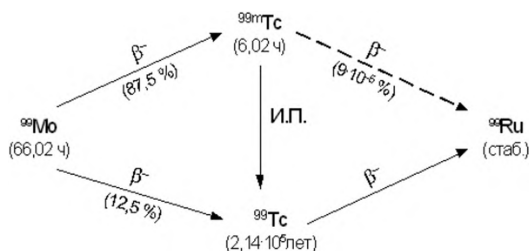


6. МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕХНЕЦИЯ-99М

В современной медицине короткоживущий ^{99m}Tc и его РФП используют для диагностики заболеваний практически всех важнейших органов человека. Его применяют в 80...85 % диагностических процедур с мечеными атомами. Только в США количество процедур с препаратами ^{99m}Tc достигает 12 млн в год. Годовой объём мирового рынка ^{99m}Tc оценивается в 1,5 млрд долларов, в то время как весь рынок диагностических РН оценивается в 2 млрд долларов США.

Высокая востребованность ^{99m}Tc обусловлена относительно коротким периодом его полураспада (6,02 ч) и низкой энергией гамма-излучения (0,1405 МэВ), обеспечивающих малую экспозиционную дозу (0,5...5,0% от допустимого уровня) и вместе с тем достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений. Кроме того, химические свойства ^{99m}Tc позволяют получать различные простые и сложные комплексные соединения, используемые в медицине.

Технеций-99m образуется в результате β -распада молибдена-99 по схеме:



При этом 87,5 % ядер ^{99}Mo превращается в ^{99m}Tc , а 12,5 % – в ^{99}Tc с последующим их переходом в стабильный рутений.

Для генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ выполняются следующие соотношения:

$$\begin{aligned}
 (N_2)_t &= \frac{0,875\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \\
 (A_2)_t &= \frac{0,875\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (A_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}),
 \end{aligned} \tag{6.1}$$

где N_1 , N_2 и A_1 , A_2 – количества ядер и активности ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, соответственно; λ_1 и λ_2 – постоянные распада ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$; t – время распада; $(A_1)_0$ – исходная активность ^{99}Mo . Продолжительность максимального накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в такой системе $t_{\text{max}} = 22,89$ ч, что и определяет периодичность его отделения от материнского изотопа.

Для отделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ от ^{99}Mo используются специальные устройства, называемые генераторами технеция. Исходя из применяемого метода разделения генераторы подразделяются на три основных типа: сорбционные (хроматографические), сублимационные и экстракционные.

6.1. Хроматографические генераторы технеция-99m

По объему выпуска и применения в мировой медицине эти генераторы занимают лидирующие позиции, что обусловлено их компактностью и возможностью безопасной транспортировки на большие расстояния от мест производства. Кроме того, они отличаются стабильным выходом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на уровне 80...90 % в сочетании с простотой эксплуатации.

Хроматографический генератор разработал Tucker D. в 1958 г. Он состоит из хроматографической колонки (с подсоединенными к ней коммуникациями для подачи элюента и отбора элюата), заполненной сорбентом или ионообменной смолой и помещенной в защитный контейнер (см. рис. 6.1).

Колонку «заряжают» раствором, содержащим молибден-99. Последующее выделение (элюирование) из нее $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в виде раствора натрия пертехнетата, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ осуществляют прокачиванием через колонку физиологического раствора.

Эксплуатационные характеристики хроматографического генератора зависят от следующих основных факторов:

- конструктивных особенностей установки;
- состава сорбируемой формы – раствора, содержащего ^{99}Mo ;
- природы и структуры сорбента, технологии его подготовки;
- размеров хроматографической колонки;
- состава элюирующего раствора и техники элюирования.

Конструкции

Основные конструктивные отличия современных хроматографических генераторов обусловлены способами подачи элюирующего раствора через систему. В некоторых установках емкости для элюента расположены ниже генераторной колонки, в других – выше. При этом они могут быть снабжены дозирующими или самодозирующими устройст-



вами. В некоторых конструкциях отбор элюата осуществляют с помощью вакуумированных флаконов (генератор типа ГТ-2М или ГТ-3 производства ГНЦ РФ ФЭИ) или же путем подачи в емкость с элюентом сжатого воздуха, а также кислорода, азота, углекислого газа и пр.

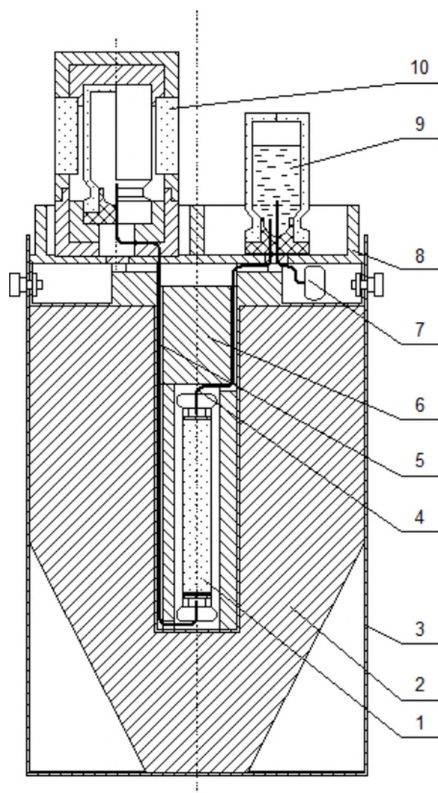
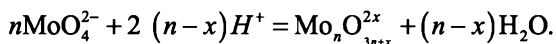


Рис. 6.1. Схема хроматографического генератора технеция-99м:
 1 – колонка; 2 – радиационная защита; 3 – корпус генератора; 4 – линия элюента; 5 – линия элюата; 6 – пробка защитная; 7 – фильтр; 8 – фланец генератора; 9 – флакон с элюентом; 10 – защитный медицинский контейнер с вакуумированным флаконом

Сорбируемая форма

Для зарядки генераторов используют растворы ^{99}Mo в виде координационных комплексов – полимолибдатов (изополимолибдатов) одновалентных металлов (Me) Na^+ или K^+ , для которых выполняется соотношение $\text{Me}_2\text{O}/\text{MoO}_3 < 1$. В водных растворах форма или степень

«полимеризации» образующегося изополисоединения зависит от pH. Этот параметр влияет также на равновесное состояние различных полианионов в растворе. Образование полианиона из молибдат-анионов MoO_4^{2-} в общем виде можно представить следующей схемой:



В области $\text{pH} \geq 6,5$ устойчивы нормальные молибдаты Me_2MoO_4 . В более кислых средах ($\text{pH} = 2,0 \dots 5,5$) образуются гексамолибдаты $\text{Me}_2\text{Mo}_6\text{O}_{19} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ и парамолибдаты $\text{Me}_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, далее ($\text{pH} = 1,9 \dots 2,6$) метамолибдаты и додекамолибдаты $\text{Me}_{18}\text{Mo}_{12}\text{O}_{40}$ ($\text{pH} < 1,25$). При $\text{pH} = 0,9$ наблюдается частичное выделение гидрата $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Следует отметить, что область кислотности, в которой существует данный анион, изменяется в зависимости от концентрации раствора. При этом величина pH начала его образования возрастает с увеличением концентрации.

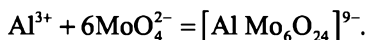
Сорбенты

В качестве сорбента в генераторах технеция-99m чаще всего используют активированный оксид алюминия, представляющий собой композицию между кристаллическим тригидроксидом $\text{Al}(\text{OH})_3$ и оксидом алюминия (Al_2O_3), содержащим в кристаллогидрате от 1 до 0,1 молекулы воды.

Активацию оксида алюминия обычно проводят циклическим нагревом от 300 до 850 °C для образования кристаллического бёмита, состав которого близок к $\text{AlOOH} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. В результате цикла нагрева формируются структуры с порами до 5...10 нм в диаметре с удельной поверхностью от нескольких $\text{м}^2/\text{г}$ до 100 $\text{м}^2/\text{г}$ и более. При этом может быть получены различные изомеры оксида алюминия, в частности гамма-оксид, который образуется при нагревании бёмита от 500 до 850 °C. Активирование формирует неоднородный оксид алюминия, включая полностью занятую ионами Al^{3+} октаэдрическую решетку и тетраэдрическую решетку с многочисленными вакансиями. Центры напряжения образуются в основном на поверхности вследствие снижения OH-групп за счет H_2O . Следует отметить, что в воде многие из этих активных центров подавляются. Степень Брукмана оксида алюминия, определяющая эффективность хроматографического разделения, при увлажнении может изменяться в направлении дезактивации.

Перед «зарядкой» раствора полимолибдата в генератор, как правило, проводят кислотную обработку оксида алюминия, например 3М раствором HCl с последующей его отмывкой водой до значений pH промывных вод 2,5...3,0. При этом предполагается, что полимолибдат

в кислой среде образует стабильные гетерополикомплексы с большим числом катионов, в том числе и с Al^{3+} :



Пределы устойчивости такого комплекса находятся в области pH 2...6.

С учетом достаточно сложной химии и особенностей поведения оксида алюминия операция по подготовке сорбента перед нанесением полимолибдата является одной из важнейших технологических стадий изготовления сорбционных генераторов. От pH-формы оксида зависит его сорбционная емкость по молибдену. Это связано с тем, что оксид, выполняя роль щелочного буфера, активно влияет на исходную структуру наносимого полимолибдата и степень его полимеризации. Так, например, вследствие недостаточного «закисления» оксида возможно превращение исходных октаэдрических парамолибдат-анионов $Mo_7O_{24}^{-6}$ в тетраэдральные анионы молибдата MoO_4^{2-} . При ограниченной сорбционной емкости оксида это может привести к неконтролируемому «проскоку» молибдена в элюат. Особенно это касается генераторов, изготовленных из (n, γ) ^{99}Mo , имеющего большое количество носителя в виде атомов стабильного молибдена-98.

Для предотвращения «проскока» молибдена-99 наряду с увеличением массы сорбента и соответствующего увеличения габаритов колонки в некоторых случаях предлагается использовать сэндвичевые структуры сорбентов с двумя или несколькими последовательно расположенными слоями оксида алюминия с различной степенью закисления.

Элюирование ^{99m}Tc из генератора

Процесс вымывания технеция-99m раствором хлорида натрия из колонки с активированным оксидом алюминия, по всей видимости, является ионообменным, хотя присутствует и ионное смещение. Еще в 30-х годах в работах Шваба было показано, что активирование оксида алюминия щелочью придает ему катионообменные свойства, а подкисление – анионообменные. О сложности процессов, происходящих на активированном оксиде, говорит, например, тот факт, что в кислых средах одновременно с уменьшением концентрации анионов наблюдается некоторое вымывание ионов Al^{3+} . При этом хлорид-ионы сильно удерживаются оксидом и очень трудно удаляются.

Исходя из уравнения (6.1) в момент максимального накопления технеция-99m в генераторе ($t = t_{\max} = 22,89$ ч) между активностями ^{99m}Tc и ^{99}Mo устанавливается равновесие:

$$A(Tc) = 0,875 \cdot A(Mo) = 0,875 \cdot L_0 \cdot m_{Mo}, \quad (6.2)$$

где L_0 – удельная активность ^{99}Mo , а m_{Mo} – общая масса молибдена, адсорбируемого на колонку генератора.

На практике активность выделенного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ всегда ниже значения, рассчитанного по уравнению (6.2), поскольку его элюационный выход из генератора B_z , характеризующий полноту выделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ заданным объемом элюента (физраствора), всегда меньше 1. Обычно он находится в пределах 80...90 % и зависит от целого ряда факторов: конструктивных особенностей колонки, ее геометрических размеров, структуры и кислотной обработки сорбента, pH и состава раствора используемого молибдата, ^{99}Mo и т. д. С увеличением габаритов колонки и количества адсорбента возрастает ширина элюационного профиля генератора. В качестве примера на рис. 6.2 приведены элюационные кривые технеция-99м, полученные при его выделении из колонок, содержащих ~ 1,5 и 7 г оксида Al_2O_3 .

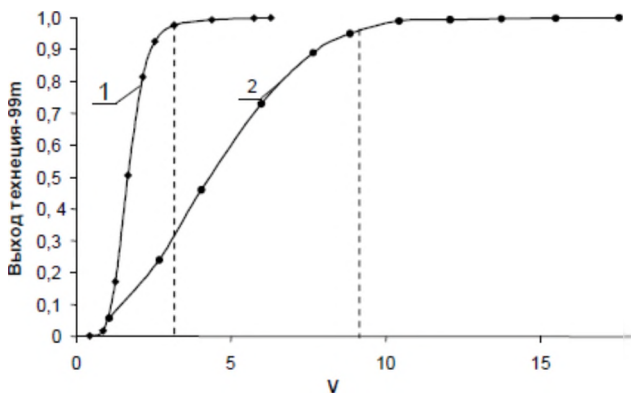


Рис. 6.2. Изменение выхода технеция-99м в зависимости от объема элюента:
 1 – генератор на основе «осколочного» ^{99}Mo с массой сорбента $\text{Al}_2\text{O}_3 \sim 1,5$ г;
 2 – генератор из $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ с массой сорбента 7 г

Мы видим, что во втором случае для полного выделения радионуклида требуется почти в три раза большее количество физраствора. Следствием этого является снижение объемной активности препарата, что в конечном итоге ухудшает потребительские характеристики генератора.

В общем случае процесс элюирования может быть охарактеризован следующим образом. При пропускании через колонку генератора некоторого объема элюента dV происходит уменьшение активности накопленного в ней $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на величину

$$dA = -kA_0 \cdot dV,$$

где A_0 – исходная активность технеция-99m; k – некоторый коэффициент пропорциональности. Интегрируя полученное выражение в пределах изменения пропущенного объема раствора от 0 до V , получим:

$$A_V = A_0 e^{-k/V}.$$

Отсюда общая активность ^{99m}Tc , элюируемого из колонки генератора объемом V , составит:

$$A_V = A_0 - A_V = A_0 (1 - e^{-k/V}). \quad (6.3)$$

Полученное выражение (6.3) характеризует общий вид элюационной кривой. При этом коэффициент k может зависеть от всех перечисленных выше факторов и, в частности, от геометрических размеров колонки и распределения молибдена в ее объеме.

Для практического определения объема элюента V_{\max} , при котором достигается максимум на дифференциальной элюационной кривой, может быть использовано также соотношение [18]:

$$V_{\max} = (X - 0,5X_0) \cdot f / C,$$

где X – объем хроматографической колонки; X_0 – объем исходной заряженной фазы; f – равновесное количество Mo в 1 см^3 загрузки колонки; C – концентрация молибдена (ммоль в 1 см^3).

К снижению эффективности элюирования, а иногда и к полному прекращению выделения ^{99m}Tc из генератора приводят процессы восстановления пертехнетата до технеция (IV), который сильно удерживается колонкой. Предполагается, что восстановление ^{99m}Tc на оксиде алюминия происходит под воздействием продуктов радиолиза воды, вызываемого β -излучением ^{99}Mo . Восстановление пертехнетата наблюдается уже при начальной активности ^{99}Mo в генераторе около 250 мКи. В этой связи рекомендуется хранить генератор в перерыве между «дойками» свободным от физраствора (сухим).

Другой причиной, приводящей к восстановлению ^{99m}Tc , может явиться присутствие на колонке генератора следовых количеств органических веществ или иных восстанавливающих загрязнений.

Для устранения эффекта восстановления предложено много методов, включающих добавление в солевой элюент окисляющих агентов типа H_2O_2 , NaOCl или же нитратных и нитридных солей в качестве гидратированных электронных акцепторных радикалов. Однако такие добавки чаще всего ограничивают клиническое использование пертехнетата из-за неконтролируемого окисления, поскольку при приготовлении некоторых РФП проводят последующее восстановление ^{99m}Tc (обычно хлоридом олова).

В отечественных генераторах, изготавливаемых на основе осколочного ^{99}Mo , роль окислителя выполняет слой модифицированной двуокиси марганца, расположенный в колонке выше слоя основного сорбента (генераторы КСУ-2НЖ-М и ГТ-2М, ГТ-3). Генераторы « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ», производимые в Томске из обогащенного (n, γ) ^{99}Mo , на стадии окончания зарядки обрабатываются разбавленным раствором перекиси водорода.

Касаясь примесного состава элюатов технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, следует отметить, что в элюатах коммерческих генераторов, изготовленных из осколочного ^{99}Mo , примесь радиоактивного ^{134}Cs может создавать дозу облучения, составляющую 50–85 % от дозы самого $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Кроме того, обнаруживается цирконий-95, сурьма-124, йод-131 и иногда йод-132, лантан-140, рутений-103 и серебро-110м. В этом плане элюаты из генераторов на основе обогащенного молибдена значительно чище.

Некоторой разновидностью сорбционного генератора является гелевый генератор технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Роль сорбирующей матрицы здесь выполняет окись циркония, которая образуется путем смешивания раствора полимолибдата натрия с раствором хлористого цирконила ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$). Получающийся в результате этой операции гель отфильтровывают, заливают водой и через сутки после перемешивания производят отделение $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Выход радионуклида составляет 91...94 %. Основное достоинство такой технологии, помимо возможности снижения радиоактивных отходов, состоит в том, что она является концентрирующей. Это позволяет ее использовать для изготовления генераторов из низкоактивного ^{99}Mo , полученного по реакции радиационного захвата. Кроме гелевой, к концентрирующим технологиям получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ относятся также сублимационные и экстракционные.

6.2. Сублимационные генераторы технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Принцип работы сублимационного генератора основан на различии температур возгонки (летучести) соединений $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{99}Mo . В общем случае установка представляет собой нагреваемую трубу, в которую помещают облученную молибденовую мишень. Через трубу пропускают газ-носитель (влажный воздух, кислород и т. д.). На выходе трубы устанавливают охлаждаемый конденсор для улавливания паров технеция.

Один из первых промышленных сублимационных генераторов для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ был разработан в Lucas Heights, Австралия. Разделение проводилось в установке с горизонтальной печью в токе кислорода при температуре 850 °С. Мишенью служил молибденовый ангидрид. Данная установка позволяла получать до 75 Ки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в объеме физраствора 20 мл из низкоактивного ^{99}Mo (1 Ки/г) массой 200 г. Выход технеция



при этом составлял не более 20...40 %. Более поздние исследования показали, что выход ^{99m}Tc возрастает с увеличением времени сублимации и уменьшается с увеличением массы мишени. Используя это наблюдение, Colombetti L.J. разработал небольшой генератор, работающий на ^{99}Mo – продукте распада, для клинических лабораторий. Эта установка имела эффективность разделения 70...80 %.

Дальнейшее развитие сублимационный метод нашел в исследованиях Zsinka L. с коллегами (ВНР), где в качестве мишенного материала был применен молибдат титана с соотношением $\text{Mo/Ti} = 1$ в аморфном составе. Этот материал имеет температуру плавления 380 °С, близкую к температуре сублимации гептаоксида технеция (311 °С). Эффективность выделения технеция из Mo/Ti -генератора в токе влажного воздуха составила 40...60 % и, в отличие от «чистых» молибден окисных генераторов, не зависела от массы молибдена, времени выдержки, температуры и частоты «дойки». Все это позволило разработать автоматизированный малогабаритный генератор с мощностью на первый день выделения до 1 Ки технеция- ^{99m}Tc . Такие установки успешно эксплуатировались в 20 госпиталях ВНР.

Радиохимическая форма выделенного ^{99m}Tc в условиях высокой температуры и в присутствии кислорода соответствует пертехнетату Tc(VII) . Простота сублимационной установки и отсутствие необходимости использования при этом процессе каких-либо других реагентов, особенно органических, снижает вероятность образования восстановленных или комплексных форм ^{99m}Tc , присущих хроматографической технологии. Основным недостатком сублимационного метода является более низкая эффективность выделения ^{99m}Tc по сравнению со всеми другими методами, применяемыми в настоящее время.

6.3. Экстракционное получение ^{99m}Tc

Экстракционные генераторы ^{99m}Tc в разные периоды времени использовались (либо предпринимались попытки их использования) в Великобритании, США, Франции, Чехословакии, Индии, Иране, Австралии и других странах. Они, как правило, представляют собой стационарные установки, способные обеспечивать потребность в препаратах ^{99m}Tc достаточно больших городов.

Традиционная технологическая схема экстракционного получения ^{99m}Tc включает следующие основные операции:

- растворение облученной мишени ^{99}Mo в растворе КОН или NaOH в присутствии окислителей (H_2O_2 , NaOCl) с последующим введением в полученный раствор K_2CO_3 в качестве высаливателя;
- экстракцию ^{99m}Tc органическим экстрагентом;



- дистилляцию экстрагента и растворение сухого остатка, содержащего ^{99m}Tc , в физиологическом растворе.

В качестве экстрагента для извлечения ^{99m}Tc обычно применяется метилэтилкетон (МЭК), имеющий температуру дистилляции $76...78^\circ\text{C}$ и сравнительно легко поддающийся очистке с целью его повторного использования.

Принцип действия экстракционного генератора можно проиллюстрировать схемой, представленной на рис. 6.3 [19]. Установка состоит из экстрактора 1 с мешалкой, куда подается исходный щелочной раствор ^{99}Mo и экстрагент. После перемешивания смеси и отслоения органической фазы производят ее отбор в испаритель 2 с помощью заборной трубки, конец которой расположен над границей раздела фаз. Экстрагент отгоняют в сборник 3. После этого в испаритель подают физиологический раствор и производят отбор РФП в виде раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc .

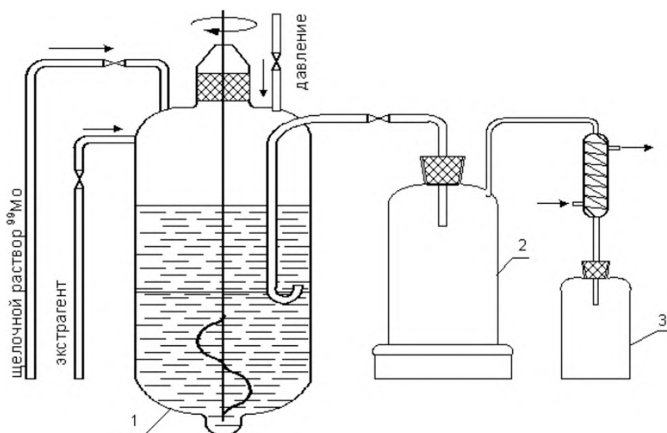


Рис. 6.3. Схема экстракционного генератора технеция-99т с механическим перемешиванием фаз

В общем случае выход ^{99m}Tc из экстракционного генератора зависит от эффективности процесса экстракции и величины потерь экстракта с ^{99m}Tc при его отборе. Эффективность экстракции зависит от коэффициента распределения ^{99m}Tc в системе *водная фаза – органическая фаза*, интенсивности перемешивания и времени контакта фаз. Задача снижения потерь решается в основном за счет сужения диаметра экстрактора в области отбора и использования датчиков контроля уровня экстрагента. Низкий уровень потерь обеспечивают также центрифужные экстракторы (НПО «Радиевый институт»).

Чаще всего для разделения пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ используются прямоточные экстракционные колонны, где связь между величиной выхода $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и количеством пропущенного через водную фазу экстрагента определяется уравнением

$$A_v = A_o (1 - e^{-kV_o/V}).$$

Здесь A_o – исходная активность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в водной фазе; V_o/V – соотношение объемов экстрагента и водной фазы; A_v – активность выделенного радионуклида; k – константа, имеющая смысл коэффициента распределения.

На рис. 6.4 представлена экспериментальная зависимость изменения выхода $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из генератора с прямоточным экстрактором от объема экстрагента. Из нее следует, что для достижения величины выхода около 85 % объем пропущенного экстрагента должен быть равен 120...130 мл, т. е. должен превышать объем водной фазы. Необходимость в последующем испарении такого большого количества экстрагента приводит к увеличению общей продолжительности экстракционного получения препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ до 60...90 мин по сравнению с хроматографическим способом (2...3 мин) или же сублимационным (15...20 мин).

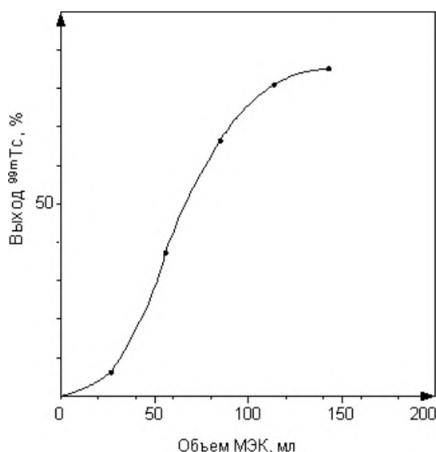
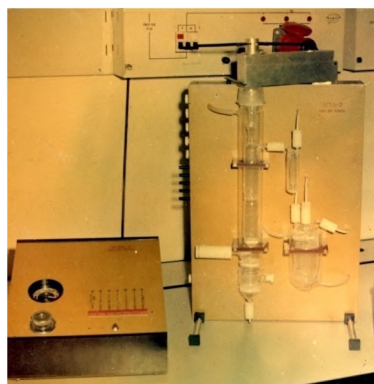
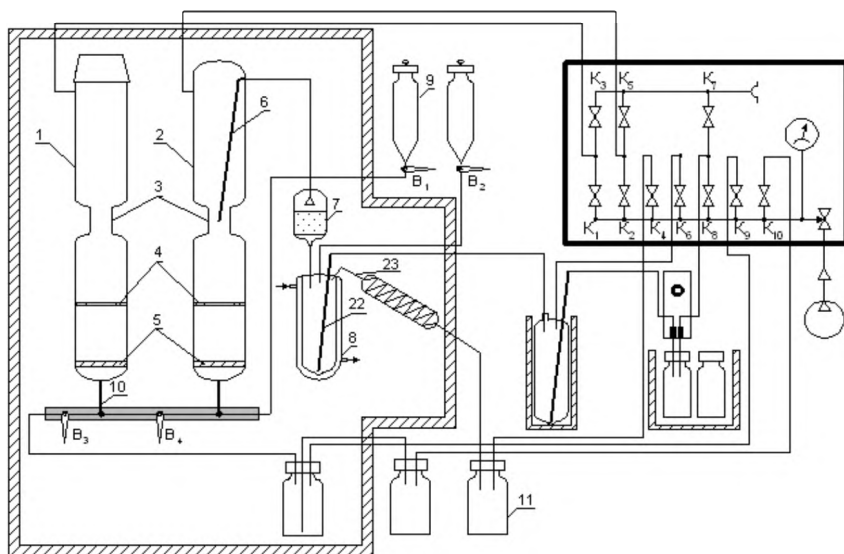


Рис. 6.4. Изменение выхода $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из генератора с прямоточной колонной в зависимости от объема МЭК (объем водной фазы 110 мл)

Задача снижения объема экстрагента может быть решена при использовании генератора, позволяющего проводить многократную экстракцию одним и тем же количеством экстрагента в замкнутом объеме. Схема такого генератора, разработанного в НИИ ЯФ при ТПУ, приведена на рис. 6.6.



*Рис. 6.5. Генератор технеция-99т
с прямоточным коаксиальным экстрактором*



*Рис.6.6. Схема экстракционного генератора технеция-99т
с многократным циклом экстракции*

Особенность установки состоит в наличии двух соединенных последовательно экстракционных колонн 1 и 2. Обе колонны имеют сужения в центральной части 3, рассеивающие кольца 4 и пористые фильтры 5 в нижней части. Заборная трубка 6 заведена в зауженную часть колонны 2 и соединена через фильтрующую колонку 7, заполненную Al_2O_3 , с испарителем 8.



Раствор с облученным молибденом загружают в колонну 1 до середины ее зауженной части. Конструкцией предусмотрено, что при полном перекачивании этого раствора в колонну 2 уровень водной фазы в этой колонне будет находиться в ее зауженной части несколько ниже ($\approx 10 \dots 15$ мм) кончика заборной трубки 6. Это, с одной стороны, обеспечивает минимальные потери экстрагента при его отборе, а с другой – препятствует попаданию ВФ в фильтрующую колонку и испаритель.

Процесс экстракции осуществляется следующим образом. Через сформированную в колонне 1 водную фазу из выносной емкости 9 пропускают 40...80 мл МЭК. После барботаж и расслоения фаз содержимое колонны 1 подают в колонну-экстрактор 2. При этом первоначально туда поступает водная фаза, а затем через нее повторно проходит МЭК. Описанный цикл спаренной экстракции может быть повторен несколько раз (обычно 2-3 раза) путем поочередного создания разрежения воздуха в колоннах 1 и 2. На последней стадии содержимое колонны 1 переводят в колонну 2. После расслоения фаз экстракт через заборную трубку 6 отбирают в испаритель, создавая разрежение в емкости для сбора МЭК 11, соединенной жидкостно-воздушной коммуникацией с испарителем 8.

Метод многократной экстракции обеспечивает фактический контакт экстрагента с водной фазой, сопоставимый с процессом, протекающим в прямоточной колонне с 6–8-кратно увеличенными размерами. Для оценки эффективности экстракции ^{99m}Tc в такой системе может быть использовано соотношение

$$E = 100 \left[1 - (1 + DV_o / V)^n \right],$$

где E – степень экстракции, %; D – коэффициент распределения; n – количество циклов экстракций.

На рис. 6.7 приведены экспериментальные зависимости изменения выхода ^{99m}Tc от количества спаренных циклов экстракции.

Представленные зависимости показывают, что применение многократной экстракции позволяет снизить объем МЭК почти в два раза и, соответственно, сократить продолжительность получения РФП.

Использование этого принципа в сочетании с коаксиальным расположением сообщающихся экстракторов позволило создать высокоэффективные малогабаритные экстракционные устройства с общей высотой до 10 см и разработать конструкции мобильных портативных генераторов.

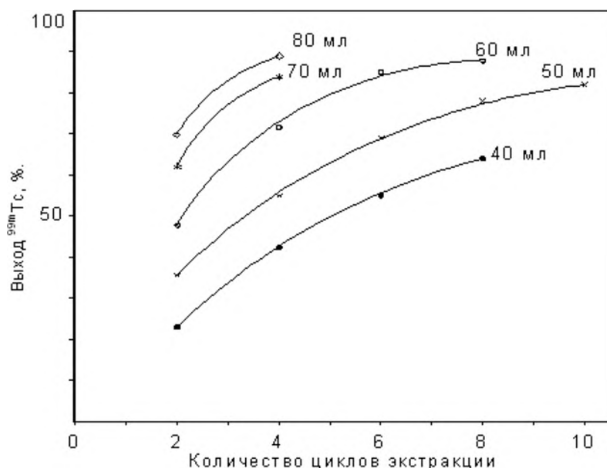


Рис. 6.7. Изменение величины выхода ^{99m}Tc в зависимости от количества циклов экстракции (объем водной фазы 95 мл)

На рис. 6.8 приведена схема малогабаритного экстрактора. Он состоит из внутренней колонны 1, помещенной в общий корпус 2. В зауженной части колонны 3 имеется заборная трубка 4, через которую в экстрактор подается исходная водная фаза, а затем экстрагент. Перевод растворов из колонны в межстеночное пространство и в обратном направлении осуществляется через отверстия 7 в нижней части колонны путем поочередного создания в этих областях разрежения воздуха через верхние патрубки 5 и 6. Объем исходной водной фазы выбирают с таким расчетом, чтобы ее уровень в колонне и межстеночном пространстве в момент равновесия был на высоте нижней части горловины. Саморегуляция уровня границы раздела фаз (после проведения многократной экстракции и ее окончания) достигается за счет выдавливания остатков экстрагента при его отборе из внутренней колонны избыточным (от равновесного) количеством водной фазы, находящейся в межстеночном пространстве. Все это

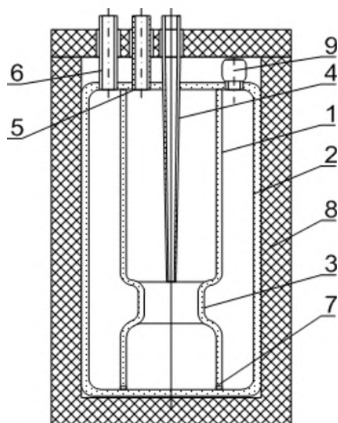


Рис. 6.8. Схема малогабаритного экстрактора с саморегулируемым уровнем раздела фаз

позволяет проводить процесс экстракции без визуального или другого контроля и эксплуатировать экстрактор непосредственно в защитном транспортируемом контейнере 2 по принципу «черного ящика».

На основе малогабаритного экстрактора были разработаны конструкции компактных экстракционных генераторов, предназначенных для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий (рис. 6.9).

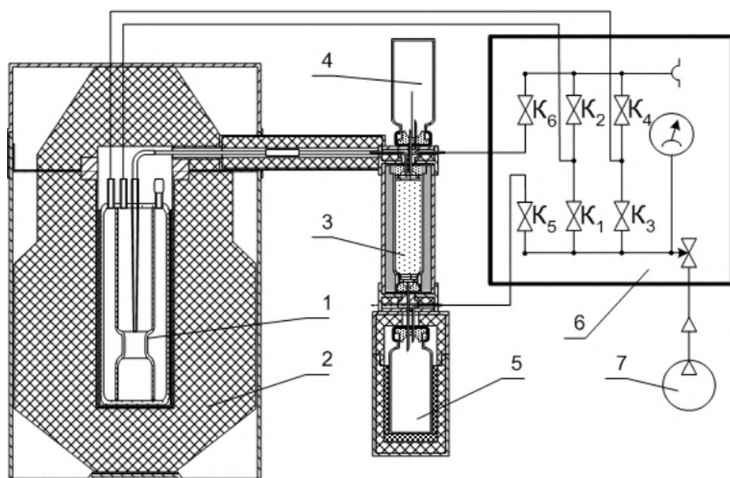


Рис. 6.9. Схема экстракционно-хроматографического генератора технеция-99m: 1 – экстрактор; 2 – защитный контейнер; 3 – хроматографическая колонка; 4 – сменная емкость для подачи МЭК и промывных вод; 5 – сменный сборник (отработанный МЭК, промывные воды, готовый препарат); 6 – пульт управления; 7 – вакуумный насос

С учетом малого объема экстракта для экспрессного отделения ^{99m}Tc от МЭК в таких генераторах вместо испарительной технологии был применен метод хроматографии, в соответствии с которым органическую фазу после проведения экстракции пропускают через колонку, заполненную оксидом алюминия с нейтральным значением pH. При этом ^{99m}Tc адсорбируется на колонке, а экстрагент переходит в сборник. В последующем колонку промывают водой для удаления остатков МЭК, а адсорбированный ^{99m}Tc элюируют из колонки физраствором.

6.4. Препараты на основе технеция-99m.

Получение и применение

Области использования препаратов технеция-99m в различных диагностических исследованиях приведены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

РФП технеция-99m, используемые в диагностических исследованиях

Радиофармпрепарат	Рекомендации для исследований
Меченые частицы	
^{99m} Tc-макроагрегаты альбумина, 10...50 мкм (Макротех)	перфузия легких
^{99m} Tc-серный коллоид, 0,1...1,0 мкм	печень, селезенка, костный мозг
^{99m} Tc-SC, отфильтрованный, 0,1...0,3 мкм	лимфатический коллекторы, рак молочной железы (РМЖ), меланома
^{99m} Tc-HAS (наноколлоид) 0,02 мкм	«сторожевые» лимфатические узлы, РМЖ, меланома
Радиоактивные газы	
^{99m} Tc-технегаз, 0,004...0,250 мкм	вентиляция легких
^{99m} Tc-DTPA, аэрозоль, 1...4 мкм	вентиляция легких
Меченые хелаты	
^{99m} Tc-MDP, HDP	метастазы опухолей в кости, остеосаркома, нейробластома
^{99m} Tc-DTPA	опухоли головного мозга, почечный кровоток и сцинтиграфия почек
^{99m} Tc-MAG3	сцинтиграфия почек
^{99m} Tc-DMSA	сцинтиграфия почек, медулярная карцинома щитовидной железы
^{99m} Tc-Ceretec (HMPAO)	перфузия головного мозга
^{99m} Tc-Sestamibi и tetrafosmin (Технетрил)	перфузия миокарда, РМЖ, опухоли головного мозга
Клетки крови, меченые радионуклидами	
^{99m} Tc-эритроциты	фракция выброса, распознавание гемангиомы и желудочно-кишечного кровотечения
Радиофармпрепараты для связывания с рецепторами	
^{99m} Tc-P829, Neotec	злокачественные опухоли легких, нейроэндокринные опухоли
^{99m} Tc-P280, Acutect	визуализация тромбов, диагностика тромбоза глубоких вен
^{99m} Tc-Disofenin и Choletec	гепатобилисцинтиграфия
Меченые моноклональные антитела	
^{99m} Tc-CEA-Scan, IMMU = 4Fab	злокачественные опухоли толстого кишечника
^{99m} Tc-Verluma, NR-LU-10-Fab	злокачественная опухоль легких

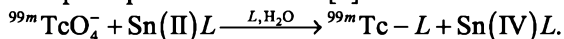


Следует отметить, что препарат технеция-99m, получаемый непосредственно из генераторов любой конструкции, представляет собой 0,9%-й раствор натрия хлорида, содержащий ^{99m}Tc в виде натрия пертехнетата ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), где более 99 % атомов ^{99m}Tc имеют высшую степень окисления (VII). Диагностическое использование препарата в такой химической форме ограничивается сцинтиграфией щитовидной и слонной желез. Поэтому на практике для получения широкого круга ^{99m}Tc -РФП исходный раствор $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ смешивают со специальными наборами реагентов, в результате чего образуются различные комплексные соединения ^{99m}Tc , тропные по отношению к тем или иным исследуемым

органам. Поскольку сам по себе ^{99m}Tc (VII) не склонен к комплексообразованию, его предварительно переводят в более низкую степень окисления (+IV или +V), что способствует получению различных агрегированных структур со связями металл-металл, оксосоединений и пр. [20].

Для восстановления пертехнетата могут быть использованы различные восстановители: ионы олова Sn(II) или Fe(II) в сочетании с аскорбиновой кислотой, боргидрид натрия, тиосульфат натрия, гидразин и др., из которых наиболее часто употребляется двухвалентное олово в виде безводного дихлорида (SnCl_2) или его дигидрата ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). В ряде случаев процесс восстановления ^{99m}Tc проходит ступенчато с образованием промежуточных соединений 5-валентного технеция, который затем может восстанавливаться до трех- или одновалентного состояния.

Процесс получения ^{99m}Tc -РФП в присутствии ионов Sn^{2+} можно приблизительно охарактеризовать схемой [1]:



Здесь L – некоторый лиганд для меченя технецием-99m.

Не исключено, что в результате такого взаимодействия могут образовываться смешанные металлокомплексы $^{99m}\text{Tc-Sn-L}$ или комплексы $^{99m}\text{Tc-O-Sn}$ с кислородным мостиком.

Как правило, исходный компонент $\text{Sn(II)}L$ представляет собой лиофилизат, который готовят путем растворения навески дихлорида олова при перемешивании в токе инертного газа (азота) с последующим смешиванием с раствором лиганда и упариванием смеси досуха в инертной атмосфере при низких температурах. Описанным способом готовят наборы реагентов, которые содержат дозированные количества восстановителя, а также комплексообразующих (или коллоидообразующих) агентов. В ряде случаев в состав реагентов входят буферные или стабилизирующие добавки. Обычно срок годности таких стандартных набо-

ров (лиофилизатов) при соблюдении соответствующих условий хранения составляет около 12 месяцев, что позволяет использовать их в клиниках для непосредственного приготовления ^{99m}Tc -РФП путем смешивания с элюатом из генератора технеция-99m.

В России основным производителем наборов реагентов для генераторов технеция-99m является ООО «Диамед», созданное на базе отдела радиофармпрепаратов Института биофизики МЗ СССР. За рубежом подобную продукцию производят фирмы Amercham, Malincrodt и др. На сегодняшний день в России производятся следующие лиофилизаты для приготовления ^{99m}Tc -РФП:

- «Пентатех, ^{99m}Tc » – комплекс с пентацином (Ca , Na_3 – соль ДТПА) для определения скорости клубочковой фильтрации почек, гаммасцинтиграфии почек, радионуклидной ангиографии и визуализации новообразований головного мозга;
- «Пирфотех, ^{99m}Tc » – комплекс с пирофосфатом для скинтиграфии скелета, острого инфаркта миокарда, злокачественных опухолей яичников, для мечения эритроцитов *in vivo*;
- «Цитратех, ^{99m}Tc » – комплекс с цитратом для скинтиграфии и радионуклидной ангиографии почек;
- «Фосфотех, ^{99m}Tc » – комплекс с этидронатом калия и натрия дигидратом для выявления очагов патологических изменений в скелете: первичные и метастатические злокачественные опухоли, остеомелит, артриты различного происхождения и т. д.;
- «Технефор, ^{99m}Tc » – комплекс с оксабифором (окса-бис(этиленнитрило)-тетраметилеифосфоновою кислота) для скинтиграфии скелета.
- «Технефит, ^{99m}Tc » – фитатный коллоидный раствор для скинтиграфии печени, селезенки и костного мозга;
- «Технемек, ^{99m}Tc » – комплекс с димеркаптоянтарной кислотой для скинтиграфии (сканирования) почек;
- «Бромезида, ^{99m}Tc » – комплекс с 2,4,6-триметил-3-бромфенилкарба-моилметилиминодиуксусной кислоты для динамической скинтиграфии печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- «Технетрил, ^{99m}Tc » – комплекс с метоксиизобутилизонитрилом для исследования перфузии миокарда и визуализации опухолей;
- «Технемаг, ^{99m}Tc » – комплекс с меркаптоацетилтриглицерином для динамической скинтиграфии почек;
- «Теоксим, ^{99m}Tc » – комплекс с гексаметиленпропиленаминоксидом для исследования перфузии головного мозга;
- «Карбомек, ^{99m}Tc » – комплекс Tc(V) с димеркаптоянтарной кислотой для диагностики медуллярного рака щитовидной железы, лимфом и других опухолей;



- «Макротех, ^{99m}Tc » – макроагрегаты альбумина для визуализации легких;
- «Резоскан, ^{99m}Tc » – комплекс с золедроновой кислотой для скинтиграфии скелета.

В настоящее время, с учетом близости химических свойств технеция и рения, на основе золедроновой кислоты проводится разработка лиофилизата для получения аналогичного комплекса ^{188}Re с целью терапии костных метастазов. Другими словами, проводится разработка «идеальной пары» РФП с близким биологическим поведением для одновременной диагностики и терапии онкологических заболеваний.

В ходе изучения условий комплексообразования ^{188}Re установлено, что его восстановление происходит в малом объеме (не более 1,5 мл) и в кислой среде (pH от 1 до 2) в течение 30 мин при комнатной температуре. В результате был получен оптимальный состав лиофилизата, включающий следующее количество реагентов на флакон:

4,0 мг золедроновой кислоты;

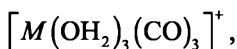
1,5 мг дихлорида олова;

0,05 мг перрената натрия в качестве носителя.

Также в состав лиофилизата может входить гентизиновая кислота в качестве антиоксиданта.

Последующее приготвление препарата, получившего название «Золерен, ^{188}Re » (для инфузионного введения), состоит в следующем: 1,5 мл элюата из $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератора (5...20 МБк/мл ^{188}Re) вводят во флакон с лиофилизатом. Затем раствор нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин и после охлаждения фильтруют через стерилизующий фильтр Millipore 0,22 мкм во флакон с 15 мл физиологического раствора (pH = 2,8...3,0; РХЧ > 90 %).

В последние годы внимание исследователей привлекает возможность получения меченых биомолекул с помощью «карбонильной методики», где в качестве метящего агента используется комплекс



здесь $M = ^{99m}\text{Tc}, ^{188}\text{Re}$ [25].

Набор для его изготовления под названием «Isolink» разработан и запатентован фирмой Mallinckrodt Medical D.V. Суть метода состоит в смешивании раствора пертехнетата или перрената в присутствии восстановителя с другими реагентами в щелочной среде с одновременным пропусканием через смесь монооксида углерода (схема рис. 6.10). Предпочтительной средой для проведения реакции является Na_2CO_3 , количество которого в молярном отношении к восстановителю составляет 0,35.



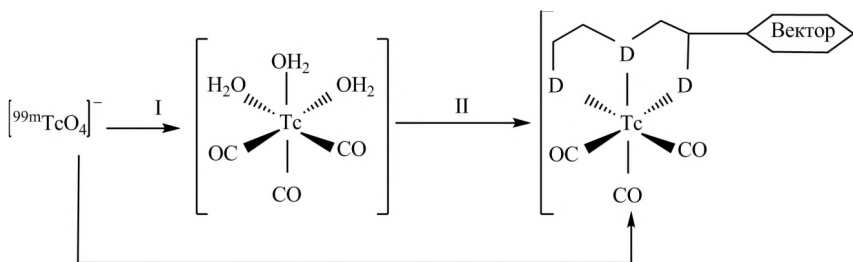


Рис. 6.10. Стадии при синтезе меченных биологически активных субстратов (векторов) по карбонильной методике

Как известно, основные проблемы с синтезом широкого круга РФП на основе технеция-рения связаны с отсутствием у них акваионов типа $[\text{Me}(\text{OH}_2)_n]^{z+}$, которые могли бы образовывать стабильные комплексы с различными лигандами и, соответственно, соединения с заданными биологическими свойствами. В этом плане предлагаемый комплекс $[\text{M}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ представляет собой достаточно стабильный, но способный к участию в реакции замещения реагент-предшественник с электронной конфигурацией d^6 , в котором слабо связанные лиганды H_2O в комплексах $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ и $[^{188}\text{Re}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ могут быть заменены практически любыми лигандами. При этом образуются весьма стабильные соединения для последующего мечения биоактивных субстратов (векторов), таких как аминокислоты, пептиды, белки и пр.

Все приведенные выше РФП ^{99m}Tc созданы с учетом его богатой координационной химии. Как правило, они не являются биологическими аналогами соединений, присутствующих в организме, и их биораспределение и уровень накопления в той или иной области зависит от липофильности, размера и заряда синтезированных соединений.

В последние десятилетия направление исследований смещается в сторону разработки РФП прямого действия – меченых ^{99m}Tc (или другими РН) рецепторных лигандов. Такие меченые биомолекулы выступают средством доставки РН в пораженную область, содержащую значительную концентрацию «целевого» рецептора. Высокая специфичность рецепторного связывания приводит к селективному накоплению меченого лиганда в пораженной ткани и обеспечивает более качественные изображения по сравнению с обычным скинтиграфическим.

На сегодняшний день рассматривается три основных пути получения РФП направленного действия [21]. Так называемый *комплексный подход* предполагает создание «искусственного» хелата ^{99m}Tc с включением в его состав рецепторного лиганда с минимальным изменением размера и сохранением специфичности лиганда. Однако при таком под-

ходе заметно снижается эффективность рецепторного связывания меченого соединения с немечеными рецепторами. В качестве второй возможности предлагается *бифункциональный подход*, предусматривающий присоединение хелата РН к рецепторному лиганду, обладающему высокой специфичностью. Существует также *смешанный подход*, состоящий в получении макроциклического металлопептида с повышенной рецепторной связью, содержащего N_4 , N_3S или донорскую группу N_2S_2 .

6.5. Контрольные вопросы

1. Приведите схему распада ^{99}Mo . Какие генераторы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Вам известны? На чем основан принцип их действия? Сделайте расчет времени максимального накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в генераторе.
2. Приведите общую схему хроматографического генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Что представляют собой растворы полимолибдатов? Какие технологические приемы используются при подготовке сорбентов? Какие факторы влияют на величину элюационного выхода?
3. Опишите работу сублимационного генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В чем состоят преимущества и недостатки сублимационных технологий?
4. Приведите общую технологическую схему экстракционного получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Какое влияние оказывает на величину выхода $^{99\text{m}}\text{Tc}$ соотношение объемов водной и органической фаз. Какие проблемы необходимо решить для повышения экспрессности экстракционного метода получения РФП и создания малогабаритных экстракционных установок?
5. Охарактеризуйте основные области применения препаратов на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В чем состоят особенности синтеза $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РФП?



7. ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ НАНОКОЛЛОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В последние годы все большее внимание биологов, физиков, химиков и медиков привлекает разработка и использование в медицине нанопрепаратов. Само слово *nano* в переводе с греческого означает «карлик». Синтез и изучение таких препаратов приобретает высшую степень актуальности. Предполагается, что развитие такого рода технологий в медицине позволит устранить или предотвратить повреждения на уровне макромолекул клетки, включая генетические, блокировать механизмы старения клеток, способствовать восстановлению тканей человеческого организма, излечению безнадежно больных людей.

По определению ведущего учёного в данной области Р. Фрейтаса, наномедицина – это «слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием разработанных наноустройств и наноструктур». Наночастицы (НЧ) позволяют доставлять лекарство точно к месту болезни, увеличивая эффективность и минимизируя побочные эффекты. Они предоставят новые возможности для контролируемого вывода терапевтических веществ, а также стимулирования врожденных механизмов регенерации. Основное внимание здесь сосредоточено на искусственной активации и управлении взрослыми стволовыми клетками.

Их применение в перспективе позволит вывести на качественно новый уровень диагностику и лечение таких заболеваний, как рак, инсульт, атеросклероз и других, за счет локализации таких соединений в нужной области. Например, установлено, что покрытие поверхности медицинских имплантантов новым наноматериалом – тетракарбоном – позволяет улучшить их биосовместимость, уменьшает риск образования тромбов, препятствует развитию воспалений [26].

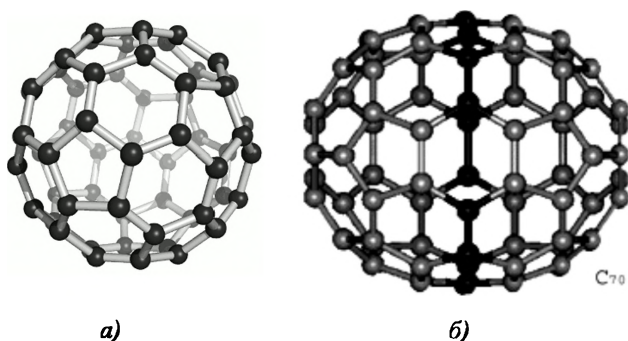
7.1. Применение и свойства наноразмерных частиц

В настоящее время проведен большой объем исследований с использованием наночастиц на основе углерода (нанопорошки, трубки, фуллерены), оксида кремния, нанооболочек из золота и серебра, парамагнитных комплексов гадолиния, железа, кобальта и других металлов.

Среди углеродных НЧ, образованных только атомами углерода, наиболее широко распространены фуллерены и нанотрубки, которые можно получить с помощью разнообразных химических или физико-



химических методов. Например, в промышленных масштабах фуллерены получают термическим распылением углеродсодержащей сажи в атмосфере инертного газа, при пониженном давлении, в присутствии катализатора. Фуллерены, по мнению экспертов, могут стать основой не только для систем доставки, но и для нового класса лекарственных средств. Главная их особенность – каркасная форма: молекулы выглядят как замкнутые, полые внутри «оболочки». Самая знаменитая из углеродных каркасных структур – это фуллерен C_{60} , открытие которого в 1985 году вызвало целый бум исследований в этой области (Нобелевская премия по химии за 1996 год была присуждена именно первооткрывателям фуллеренов). После разработки методики получения фуллеренов в макроколичествах было обнаружено множество других, более легких (C_{20}) и более тяжелых фуллеренов – C_{70} , C_{82} , C_{96} и выше. На основе фуллеренов в настоящее время разрабатываются средства доставки препаратов для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов и онкологических больных.



*Рис. 7.1. Фуллерены, состоящие из атомов углерода:
а) C_{60} с диаметром около 1 нм; б) фуллерен C_{70}*

К числу эффективных нанопереносчиков относятся также неорганические соединения на основе оксида кремния и различных металлов. Часто такие наночастицы имеют кремниевое ядро и внешнюю оболочку, сформированную атомами металла. Использование металлов позволяет создавать препараты, обладающие рядом уникальных свойств. Их активность и, в частности, высвобождение терапевтического агента могут быть инициированы термическим воздействием (инфракрасное излучение), а также изменением магнитного поля.

На сегодняшний день в России разработан способ получения нанокolloидного серебра, стабилизированного синтетическими фульвокислотами. Нанокolloидное серебро обладает сильными бактерицидными



и бактериостатическими свойствами, а фульвокислоты характеризуются иммуномодулирующими, регенерирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Начальным соединением синтеза является оксид серебра, что исключает проблему загрязнения конечного раствора анионами исходных солей (чаще всего нитратами или перхлоратами). Препараты на основе наносеребра уже приобрели международную известность и вошли в международные программы исследований по лечению онкологических заболеваний и травм центральной нервной системы (ЦНС). За счет их использования достигается ощутимое снижение дозировок и токсического воздействия на организм цитостатиков, т. к. они доставляются только в опухоль и не затрагивают здоровые ткани. При лечении травм ЦНС, например разрывов спинного мозга, максимальное восстановление функций, достигаемое современными методами, обычно не превышает 20 %, а при введении молекул, «посаженных» на наночастицы серебра размером 1...3 нм, удастся достигать 80%-го восстановления функций.

Не меньшим интересом пользуются и препараты коллоидного золота. Задача их получения была решена коллективом лаборатории физики нанокolloидов НПО «Звезда» под руководством ученика Ж. Алферова Сергея Нестерова. Наряду с серебром и золотом разработан новый метод получения химически чистых (> 99,7 %), хорошо дезагрегированных нанопорошков оксидов алюминия, циркония, титана, цинка, железа и т. д. со средним размером частиц 20...100 нм.

Интересно отметить, что и в самой природе имеется достаточно большой набор нанопереносчиков, например вирусов. В частности, обработанные определенным образом аденовирусы могут быть эффективно использованы для вакцинации через кожу. Кроме того, коллоидные частицы, присутствующие в живых организмах, являются активными переносчиками кислорода (гемоглобин). Такие же транспортные функции выполняют различные белки. В силу своих особенностей они не растворимы в биологических жидкостях, т. е. не образуют истинных растворов из-за своих размеров и строения, однако это не препятствует их достаточной биологической подвижности. Существенно то, что они метаболизируются и, следовательно, не накапливаются и не несут нежелательных побочных эффектов.

Ярким примером нанокапсул-переносчиков являются липосомы, представляющие собой замкнутые пузырьки воды, окруженные одним или несколькими слоями клеточного жира – фосфолипидов. Размеры и форма липосом зависят от кислотности среды, присутствия солей и других факторов. Благодаря такой полусинтетической природе это позволяет широко варьировать их свойства. По своему строению липо-



сомы напоминают клеточные мембраны. При определенных условиях они могут поглощаться клетками или же сливаться с клеточными мембранами. Помещая в такую оболочку лекарственные средства, витамины, антибиотики и пр., представляется возможным осуществлять их транспорт внутрь клетки без негативных последствий. Очень важно, что в пути следования липосомы надежно укрывают свой груз от контакта с иммунной системой и не вызывают защитных аллергических реакций организма.

Все это говорит о том, что создание подобных, максимально приближенных к природным коллоидам соединений позволит наиболее эффективно использовать весь их потенциал. На сегодняшний день к искусственным биогенным наночастицам, способным к направленной доставке, относят также липидные нанотрубки, наночастицы и наноэмульсии липидного происхождения, некоторые циклические пептиды, хитозаны, наночастицы из нуклеиновых кислот.

Одним из наиболее простых и эффективных способов доставки молекул лекарства в организм человека является трансдермальный (через кожу). Именно из-за его простоты пока не существует теоретических запретов на доставку таким образом большинства из известных биологически активных соединений вне зависимости от их молекулярной массы (размеров) или физико-химических свойств. Некоторые из таких наноразмерных соединений, для которых возможно использование трансдермального метода введения, представлены на рис. 7.2.

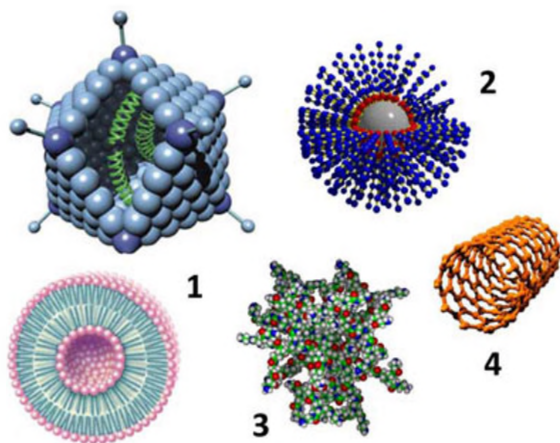


Рис. 7.2. Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул:

1 – липосома и аденовирус; 2 – полимерная наноструктура; 3 – дендример;

4 – углеродная нанотрубка



Изучение биологического поведения (фармакокинетики и фармакодинамики) в живом организме искусственных НЧ неорганического и органического происхождения представляет не только большой общенаучный, но и практический интерес. Согласно предположениям, для наночастиц с размером от 1 до 100 нм может быть характерно облегченное проникновение через барьеры организма (гемато-энцефалический, барьеры желудочно-кишечного тракта, молочной железы и др.). Вместе с тем даже такие современные высокочувствительные физико-химические методы анализа, как масс-спектрометрия, атомно-адсорбционная и атомно-эмиссионная спектрофотометрия, принципиально не применимы для обнаружения и определения количественного содержания наночастиц тех элементов, которые присутствуют в составе естественных биологических тканей. К ним относятся так называемые биофильные, или эссенциальные, микроэлементы – Fe, Zn, Cu, Mn, Cr, I, Se, B и др.

Выходом из положения является введение в состав наночастиц радиоактивной метки (индикатора), которая бы не изменяла существенным образом их поверхностные свойства, геометрические размеры, гидродинамический радиус, массу и в то же время позволяла проследить динамику их накопления в тех или иных органах или тканях методом сцинтиграфии или путем прямых радиометрических измерений исследуемых биологических объектов.

7.2. Примеры синтеза меченых нанокolloидных соединений

В общем случае синтезированные меченые продукты должны обладать регулируемыми физико-химическими свойствами, иметь высокую радиохимическую чистоту и заданные размеры. Методики их синтеза должны быть по возможности простыми и эффективными, а исходные компоненты синтеза – доступными.

Наилучшим решением задачи создания меченых РН нанокolloидов могло бы быть использование белков, однако проблемы получения, очистки и последующего введения в их структуру радиоактивной метки делают этот путь малоперспективным. В то же время следует отметить, что синтез структурноподобных белкам соединений реален. На сегодняшний день предлагается два принципиальных подхода к формированию наночастиц на основе органической и неорганической матрицы. Первый подразумевает получение уже готовых частиц с заданными (определенными) размерами и последующей их модификацией путем включения радионуклида. Второй подход заключается в образовании



коллоидных нанодисперсных систем, уже предварительно модифицированных меткой (магнитно-контрастной или радиоактивной).

В настоящее время достаточно широко изучается возможность получения на основе фуллеренов $C_{60}(OH)_x$ -соединений, меченных важными для медицины РН, такими как ^{111}In , ^{67}Ga , ^{125}I , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и другими, обладающими хорошей устойчивостью и радиохимической чистотой более 90 %. В основном эти радиоизотопы прикрепляются к поверхности углеродных наноматериалов посредством физической абсорбции.

В качестве примера на рис. 7.3 приведена схема получения меченной йодом-125 однорядной углеродной нанотрубки ^{125}I -SWNTols, разработанной Т.С. Ран [27].

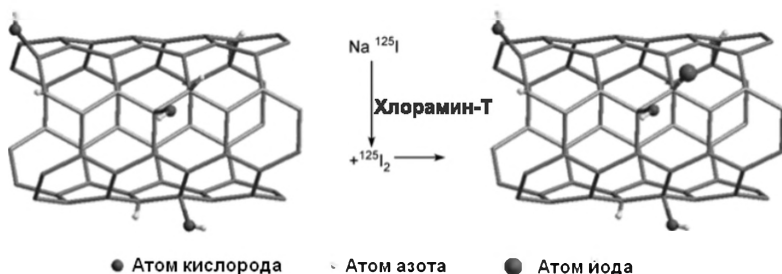


Рис. 7.3. Получение препарата ^{125}I -SWNTols в присутствии хлорамина-Т

Процедура мечения проводится с помощью хлорамина-Т (молекулярная формула $C_7H_7ClNO_2S \cdot Na \cdot 3H_2O$), используемого для окисления ^{125}I , присутствующего в реакционной смеси в виде йодида ($Na^{125}\text{I}$), до $^{125}\text{I}_2$. После этого он легко взаимодействует с материалом мишени, образуя на поверхности комплекс с переносом заряда. Синтез проводится при дополнительном нагревании (130°C) в течение двух часов. Выход продукта, меченного радиоактивным изотопом, более 94 %.

Известны также работы (например, [28]), где демонстрируется создание нового семейства фуллеренов с радиоактивным металлическим атомом, закапсулированным внутри клетки C_{82} — $^{159}\text{Gd}@C_{82}$ и $^{161}\text{Tb}@C_{82}$ — посредством нейтронного облучения в реакторе.

С точки зрения диагностики различных патологий огромный практический интерес представляют нанокolloидные препараты, содержащие в структуре метку короткоживущего $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Например, в последние годы стали доступны коммерческие генераторы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technegas (Vita Medical Ltd., Sydney, Australia) для получения взвеси меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ультрамелких углеродных частиц при атмосферном давлении в среде высокочистого аргона. Основные частицы технегаза имеют размеры

от 5...20 нм, что обеспечивает их хорошее периферийное проникновение в легкие при вдыхании. По этой причине технегаз был признан как главный агент при скинтиграфических исследованиях легких.

Как показала практика, определяющим фактором для проведения тех или иных диагностических исследований является не столько химическая природа коллоидных частиц, сколько их размеры. Так, например, установлено, что наиболее «универсальным» размером частиц для проведения исследований в онкологии (лимфоскintiграфия, определение «сторожевых» лимфатических узлов) является размер менее 100 нм. При этом коллоид менее 20 нм легко проходит в кровяное русло, в то время как частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Вместе с тем коллоиды крупных размеров могут быть использованы для мечения аутолейкоцитов и проведения исследований в кардиологии.

Следует отметить, что на сегодняшний день в России производится всего один собственный нанокolloидный препарат для медицины – ^{99m}Tc -Технефит. Данные о нанокolloидных препаратах с ^{99m}Tc , производимых в Европе, представлены в табл. 7.1.

Таблица 7.1

Нанокolloидные препараты на основе ^{99m}Tc , производимые в Европе

Радиофармпрепарат	Производитель	Размеры частиц, нм
Nanocoll	GE Amersham	< 80
^{99m}Tc -nanocolloid	GE,Uppsala,Sweden	< 80
Nanocis	CIS bio International	3...15
Microlite	Du Pont	~ 10
Sulfur colloid	CIS bio International	40...10 000

Ниже приведены методики приготовления некоторых из известных препаратов.

Нанопис (Nanocis) представляет собой стандартный набор (лиофилизат) для приготовления коллоидной инъекции [^{99m}Tc] – рения сульфид и содержит нерадиоактивные реагенты в двух флаконах *А* и *В*.

Флакон *А* содержит в атмосфере азота 1 мл стерильного апиrogenного раствора следующего состава:

- сульфид рения (Re_2S_7) – 0,48 мг (0,15 мг по металлу);
- желатин – 9,6 мг;
- аскорбиновая кислота – 7 мг;
- вода для инъекций qsp – 1 мл;
- соляная кислота концентрированная – 37,4 мкл.

Во флаконе *В* содержится в атмосфере азота 1 мл стерильного апиrogenного раствора, имеющего состав:



- пирогосфат натрия десятиводный – 3 мг;
- хлорид олова дигидрат – 0,5 мг.

Способ приготовления нанокolloида включает следующие операции. Во флакон *В* с помощью иглы через резиновую пробку вносят 2 мл воды для инъекций. После чего содержимое флакона *В* встряхивают до полного растворения вещества. Затем 0,5 мл полученного раствора вводят той же иглой во флакон *А* и встряхивают. Флакон *А* помещают в свинцовый контейнер и вносят в него, не используя воздушной иглы, 1...2 мл элюата ^{99m}Tc из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генератора с активностью 370...5550 МБк. После этого флакон переносят в кипящую водяную баню (без свинцового контейнера) на 15...30 минут с последующим его охлаждением под проточной водой.

Полученный нанокolloид [^{99m}Tc] – рения сульфид используется для лимфосцинтиграфии и исследования пищеварительного тракта (гастро-эзофагальная сцинтиграфия).

^{99m}Tc -кolloид фторида олова (Австралия) [29]. Используется для маркировки белых клеток крови при диагностике инфекций и воспалений. Основой комплекта является фторид олова, содержащийся во флаконе в замороженном состоянии в атмосфере азота.

Методика подготовки кolloида ^{99m}Tc – фторид олова включает смешивание фторида олова с водным раствором фторида натрия с последующей фильтрацией продукта через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм, после чего часть фильтрата добавляют к раствору натрия пертехнетата, ^{99m}Tc . Полученную смесь отбирают в шприц и инкубируют в этом состоянии в течение 1 ч. Получаемый радиоактивный продукт представляет собой бесцветный гидрофильный кolloид, невидимый в водной дисперсии. Радиохимическая чистота кolloида ^{99m}Tc – фторид олова превышает 98 %. При этом более 96 % меченных ^{99m}Tc -частиц имеют диаметр 1...3 мкм, что определяют с помощью мембранной фильтрации.

На втором этапе проводят инкубацию РФП с образцом крови пациента с целью проведения мечения лейкоцитов. После взбалтывания (размешивания) смеси в течение 1 ч образец помещают в центрифугу для отделения клеток крови от плазмы. Обычно над осадком присутствует менее 5 % начальной радиоактивности. Распределение меченой цельной крови изучают методом автордиографии, по результатам которой определяют количество меченых эритроцитов. Обычно оно составляет 75 % по отношению к белым клеткам и лейкоцитам. Сцинтиграфия с этим препаратом проводится в повседневной клинической практике Австралии около 20 лет.



^{99m}Tc -нанокolloид сульфида сурьмы [30]. Для его получения используется следующая методика. На первой стадии газообразный сероводород барботируют через 100 мл дистиллированной воды, охлажденной до 0 °С, с последующим введением в этот раствор 5 мл 3,5%-го раствора поливинилпирролидона и перемешиванием в течение 5 мин. Затем добавляют 10 мл 1%-го раствора антимонитартрата калия и вновь перемешивают 10 мин. Для удаления избытка сероводорода через образованный гидрозоль пропускают азот. После 10 мл полученного нанокolloида сульфида сурьмы смешивают с предварительно подготовленной смесью, состоящей из 60 мл 0,1 М раствора тиацетомидата с 10 мл 1%-го раствора антимонитартрата калия. Далее смесь нейтрализуют 0,1 М раствором HCl до $\text{pH} = 5 \dots 6$, нагревают на водяной бане в течение 6 ч и охлаждают до комнатной температуры.

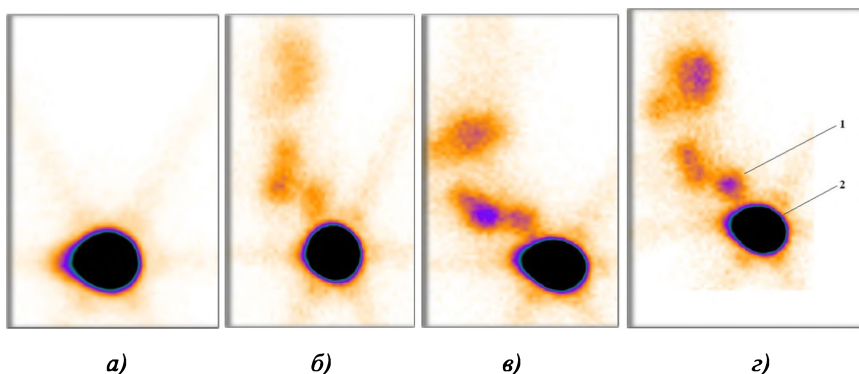
На второй стадии проводят мечение полученного коллоида техницием-99m. С этой целью во флакон с 1,5 мл нанокolloида сурьмы вводят 0,5 мл раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , добавляют 0,1 мл 0,1 М раствора HCl и кипятят на водяной бане 30 мин с последующим введением в охлажденную смесь 0,5 мл ацетатного буфера до нейтральной реакции.

Все приведенные методики являются достаточно сложными. Более простой метод получения меченного техницием-99m нанокolloида с размерами менее 100 нм был разработан в Физико-техническом институте ТПУ.

^{99m}Tc -нанокolloид гамма-оксида алюминия. Препарат получают по следующей методике. На первой стадии готовят водную суспензию из наноразмерного порошка гамма-оксида Al_2O_3 с диаметром частиц 7...10 нм и концентрацией 0,5...0,7 мг/мл. Доводят pH среды 0,05 М раствором HCl до 4–5, вводят элюат ^{99m}Tc , а затем последовательно аскорбиновую кислоту, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и желатин в количествах из расчета на 1 мл смеси, мг: 0,20...0,25; 0,00875...0,01750 и 2,5...4,0, соответственно. Полученную смесь нагревают на водяной бане (70...80 °С) в течение 30 мин с последующим охлаждением до комнатной температуры в ультразвуковой ванне и проводят стерилизующую фильтрацию. Выход нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ с размерами частиц менее 100 нм в полученном препарате составляет 83...84 % при радиохимической чистоте продукта 92 %.

Препарат предназначен для выявления сторожевых лимфатических узлов методом скинтиграфии. Динамика его распределения в организме крысы при подкожном введении животному показана на рис. 7.4.





*Рис. 7.4. Распределение препарата $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ в организме крысы:
а) сразу после введения препарата; б) через 30 минут после введения; в) через 60 минут после введения; г) через 120 минут после введения. Цифрами обозначено:
1 – лимфатический узел; 2 – место введения препарата*

Исходя из представленных скинтиграмм следует, что уровень накопления радиоактивной метки ^{99m}Tc в лимфатическом узле 1 через 120 мин после введения препарата составляет 1,63 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации.

7.3. Вопросы безопасности использования наноматериалов в медицине

Наноматериалы относятся к новому классу продукции, и изучение их потенциальной опасности для здоровья человека и состояния среды обитания является обязательным. Для оценки целесообразности использования наночастиц в медицине и биологии необходимо учитывать целый ряд обстоятельств. Во-первых, физические (механические) наночастицы в природе (в окружающей среде) практически отсутствуют. Обусловлено это тем, что такие частицы характеризуются огромной (по сравнению с частицами размером от 1 мкм и более) поверхностной энергией. За счет этого они либо слипаются (агломерируют) в более крупные образования, либо прилипают к различным физическим объектам. Другими словами, «самоликвидируются» до того, как успевают тем или другим образом попасть в организм человека или в другой биологический объект. К одним из известных устойчиво существующих наночастиц относятся биологические наночастицы – вирусы с характерным поперечным размером от 15 до 350 нм, например вирус свиного гриппа, имеющий диаметр в пределах от 80 до 120 нм. Несамолквидируемость вирусов позволяет сформулировать гипотезу о том, что они



способны управлять своей поверхностной энергией, «включая» ее преимущественно тогда, когда они проникают в клетку или ее ядро, вызывая тем самым образование аддуктов ДНК (продуктов реакции присоединения). Следует также отметить высокую способность наночастиц к аккумуляции (накоплению в организме) за счет того, что они плохо распознаются защитными системами и, как следствие, не подвергаются биотрансформации и не выводятся из организма.

Наночастицы обладают высокой адсорбционной активностью. Например, на их поверхности возможна адсорбция различных контаминантов (загрязнителей), что облегчает их проникновение внутрь клетки и повышает токсичность последних.

Попадая в организм, наночастицы, в принципе, способны повреждать биомембраны, нарушать функции биомолекул, что может привести к гибели клеток, возникновению воспалительных процессов и пр. В связи с тем, что интенсивные исследования биораспределения и токсичности наночастиц проводятся фактически только пять лет, вопросы об их «судьбе» после попадания в организм, а также о скорости их естественного выведения или метаболизма пока остаются открытыми. Во многом причиной этого является несогласованность программ исследований, проводимых на разных уровнях.

При оценке безопасности применения наноматериалов в медицине всегда возникает вопрос об их поведении в организме после выполнения своих функций. Например, существует потенциальная угроза их накопления в клетках тканей печени с последующим перерождением в злокачественные новообразования. Исследования в области безопасного использования наночастиц в медицине ведутся достаточно интенсивно, но однозначного ответа пока не получено. Идеальное диагностическое средство должно без проблем попасть в организм, выполнить свою функцию, не вовлекаясь в метаболические процессы, и в дальнейшем также легко его покинуть. При разработке таких препаратов нужно иметь в виду, что не растворимые в воде и липидах нанообъекты неорганической природы долго выводятся из организма вследствие ограниченности путей выведения (только с желчью).

В настоящее время во многих странах развивается интенсивная деятельность, связанная с решением проблем определения уровня безопасности нанотехнологий и наноматериалов. Так, например, в США в 2000 г. была обнародована Национальная нанотехнологическая инициатива (NNI), координирующая нанотехнологическую активность 26 федеральных агентств. В 2008 г. для целей NNI заявлен бюджет 1,44 млрд долларов. Из них 498,1 млн отводится на фундаментальные



исследования эффектов и процессов на наноуровне и только 44 млн на промышленное производство с использованием нанотехнологий.

7.4. Контрольные вопросы

1. Приведите примеры применения нанокolloидных препаратов в медицине. Чем обусловлена повышенная биологическая активность наночастиц?
2. Какие практические задачи могут быть решены с помощью меченых РН наноразмерных соединений? Какие приемы могут быть использованы для введения радиоактивной метки в структуру нанокolloида?
3. Приведите общую схему получения меченных радиоизотопами йода фуллеренов. В чем состоит потенциальная опасность применения наноразмерных препаратов?
4. Какой реагент обязательно вводится в состав реакционной смеси при получении меченных технецием-99m нанокolloидов?



8. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РФП

Для того чтобы препарат считался годным для введения пациенту, его качество и условия производства должны отвечать фармакопейным требованиям. Критерии выпуска РФП и производственный контроль его качества включают в себя тесты на подлинность по радионуклиду и используемой для мечения субстанции, тесты на объемную активность, радионуклидную и радиохимическую чистоту, рН, химические примеси, содержание основного вещества и компонентов препарата, остаточных растворителей, на стерильность, апиrogenность или содержание бактериальных эндотоксинов в водимой дозе РФП. В некоторых случаях проводится определение стереохимической чистоты. Полное подробное описание процедуры контроля качества должно быть изложено в фармакопейной статье (ФС) – стандарте качества лекарственного средства, утвержденном федеральным органом контроля качества лекарственных средств. Основные показатели качества препарата и методы их контроля приводятся в Спецификации на РФП, являющейся обязательным элементом нормативной документации. В качестве примера в табл. 8.1 приведена Спецификация на РФП «Натрия пертехнетат, ^{99m}Tc из экстракционного генератора».

8.1. Проведение радиометрических измерений

Определение подлинности радионуклидов

Подлинность РН, на основе которых изготавливаются РФП, устанавливают путем измерения энергии их гамма-излучения (или энергии β - или α -частиц) и периодов полураспада с помощью радиометрической установки, состоящей из спектрометра энергий и детектора. При этом, как правило, используются полупроводниковые или подобные детекторы с высокой разрешающей способностью. Для определения периода полураспада проводится несколько измерений одной и той же пробы РФП через определенные интервалы времени t с одновременной регистрацией интенсивности излучения $A_i(t)$ основных энергетических линий РН. Полученные значения активностей должны соответствовать (с учетом погрешности измерения) величинам $A_i(t)$, рассчитанным по уравнению распада для заданных моментов времени t :

$$A_i(t) = A(0) \cdot e^{-\lambda t},$$

где λ – постоянная распада радионуклида, а $A(0)$ – интенсивность излучения в момент первого измерения ($t = 0$).



*Пример оформления спецификации на РФП
(включается в ФС после титульного листа перед текстом документа)*

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Натрия пертехнетат, ^{99m}Tc из экстракционного генератора, раствор для внутривенного введения, активность 7500 МБк

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Бесцветная прозрачная жидкость
Подлинность: А) по радионуклиду; Б) по натрию	А. Радиометрия Б. Эмиссионный спектральный анализ	Линии спектра излучения: 0,1405 МэВ (89,6 %), 0,1426 МэВ (0,022 %). Период полураспада 6,01 ч. Линии эмиссионного спектра (нм): 285,28; 285,30 (дублет); 330,23; 330,29 (дублет)
рН	Потенциометрия	От 5,0 до 7,0
Объемная активность	Радиометрия	740...1480 МБк/мл на дату и время изготовления
Радионуклидные примеси	Радиометрия	^{99}Mo не более $2 \cdot 10^{-3} \%$, других не более $1 \cdot 10^{-4} \%$ от активности радионуклида ^{99m}Tc на дату и время изготовления
Радиохимическая чистота	Хроматография на силикагеле, радиометрия	Не менее 99,0 %
Химические примеси	Эмиссионный спектральный анализ	Mo не более 0,2 мкг/мл, Cu не более 0,1 мкг/мл, Si не более 5,0 мкг/мл; Al, Ba, Be, Bi, Fe, Cd, Cr, As, Mn, Ni, Sn, Hg, Pb, Sb, Te, Zn ниже пределов их обнаружения.
Метилэтилкетон	Спектрофотометрия	Не более 0,5 мг/мл



Показатели	Методы	Нормы
Натрия хлорид	Потенциометрическое титрование	От 8,0 до 10,0 мг/мл
Бактериальные эндотоксины	ОФС 42-0002-00	Предельное содержание не более 17,5 ЕЭ/мл
Стерильность	ГФ XI	Должен быть стерильным
Упаковка		По 7500 МБк на установленную дату и время поставки во флаконы для лекарственных средств вместимостью 10 или 20 мл, герметически закупоренных пробками резиновыми медицинскими и обжатыми колпачками алюминиевыми. На флаконы наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной. К каждому флакону прилагают паспорт и инструкцию по применению. Флакон, паспорт, инструкцию по применению помещают в комплект упаковочный транспортный для радиоактивных веществ
Маркировка		Соответствует ФСП
Транспортирование		В соответствии с действующими правилами НП-053-04
Хранение		В соответствии с действующими ОСПОРБ-99/2010
Срок годности		а) раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , используемого для приготовления радиофармацевтических препаратов на основе специально приготовленных реагентов, – 18 ч; б) раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , используемого с диагностической целью, – 24 ч
Меры предосторожности		Должны соответствовать действующим ОСПОРБ-99/2010

Определение объемной активности

Проводят путем сравнения площадей пиков полного поглощения основной энергетической линии радионуклида, содержащегося в препарате, с площадью пика полного поглощения образцового источника (^{137}Cs , ^{57}Co) или других из стандартного набора (ОСГИ). Соответственно, для β - или α -излучающих РН используются аттестованные источники с известным значением активностей и энергий частиц. Последующие расчеты величин объемных активностей проводят по формуле

$$A = A_0 \cdot \frac{R_0 P_0}{RP} \cdot \frac{S}{S_0} \cdot \frac{1}{V},$$

где A_0 – активность образцового источника на момент проведения измерения; S и S_0 – площади измеряемых пиков в спектрах препарата и образцового источника с энергиями E_i и E_0 ; R , R_0 – эффективности регистрации детектором гамма-квантов с энергиями E_i и E_0 соответственно; P_i , P_0 – выходы гамма-квантов для определяемых РН и образцового источника; V – объем препарата, взятого для измерения, мл.

Эффективность регистрации гамма-квантов или частиц с различной энергией зависит от характеристик конкретного детектора и геометрии измерений, поэтому проводится предварительная калибровка детекторов путем измерения активности нескольких образцовых источников с известными значениями A_0 и последующим построением калибровочной кривой в координатах R , E .

Определение радионуклидной чистоты

Проводят с целью определения содержания в РФП примесей посторонних радионуклидов (РНП). Присутствие в препарате РНП с отличающимся γ -спектром, особенно примесей РН, имеющих в спектре излучения более жесткие γ -кванты, ухудшает качество сцинтиграфического изображения. Кроме того, эти примеси увеличивают лучевую нагрузку на пациента и могут давать значительный вклад в общую радиационную дозу. Указанные нежелательные эффекты усиливаются со временем, если РНП имеют периоды полураспада большие, чем основной нуклид, что ограничивает срок годности РФП.

Для определения активности примесных РН используется вышеприведенная методика определения объемной активности основного радионуклида. Содержание каждого РН рассчитывается из отношения его активности к активности основного нуклида в процентах. Четкий критерий, ограничивающий содержание в РФП радионуклидных примесей, отсутствует. Предлагается, что их эффективная эквивалентная доза в момент введения РФП не должна превышать 10 % от дозы, обусловленной основным РН.

Определение радиохимической чистоты РФП

Радиохимическая чистота (РХЧ) является одним из основных показателей качества РФП, от которого зависит фармакокинетика препарата и достоверность получаемой информации. РХЧ определяют как долю (процент) основного РН в составе целевого меченого соединения по отношению к общей введенной активности препарата. Обычно этот показатель должен находиться в пределах 95...97 %, если в процессе синтеза образуется одно меченое соединение. В случае образования нескольких соединений, имеющих одинаковую фармакокинетику, величина РХЧ может быть значительно ниже, и здесь употребление понятия РХЧ не вполне корректно.

Для определения радиохимической чистоты препаратов чаще всего применяются методы тонкослойной хроматографии на бумаге или пластинках силикагеля или же метод электрофореза. Для идентификации отдельных комплексных соединений (в случае их образования) может быть использована высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектрофотометрия и пр.

В РФП с несложным химическим составом, к каким относятся, например, растворы таллия хлорида ($^{199,201}\text{Tl}$), натрия йодида ($^{123,131}\text{I}$), натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) и др., как правило, вместо определения РХЧ проводится определение радиохимической примеси РН, имеющих другую химическую форму или валентное состояние. Так, для РФП «Таллия хлорид» такой примесью являются ионы Tl^{3+} , для определения которых используется метод экстракции, для РФП «Натрия йодид» – атомарный йод и йодат-ионы (метод электрофореза). В этом смысле не совсем корректно применение термина «РХЧ» для препарата «Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ », где определяется содержание ионов $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (ТСХ, электрофорез) при возможном присутствии ионов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в восстановленной форме.

8.2. Определение химических примесей

Пределы содержания примесей химических элементов в РФП диктуются, с одной стороны, соображениями безвредности препарата, а с другой – их влиянием на диагностические или терапевтические свойства. Кроме того, наличие химических примесей в ряде случаев препятствует включению РН в биомолекулу, например при синтезе меченых белков и пептидов, где имеется ограниченное количество координационных групп, способных связывать целевой радионуклид.

В соответствии с рекомендациями Государственной фармакопеи в радиофармпрепаратах контролируется содержание следующих хими-

ческих элементов: Al, As, Ba, Be, Bi, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn, Te, Zn. Как правило, их содержание в растворах РФП, особенно таких высокотоксичных элементов, как As, Hg, As, Te, должно быть менее 1,0...2,5 мкг/мл и находиться ниже пределов их обнаружения методом эмиссионного спектрального анализа. В ряде случаев, с учетом особенностей технологии изготовления РФП, допускаются более высокие концентрации веществ, например алюминия до 5 мкг/мл (предел обнаружения 1 мкг/мл) или молибдена 0,2 мкг/мл (0,1 мкг/мл) в элюатах ^{99m}Tc , получаемых из сорбционного генератора. Однако в любом случае их содержание в РФП не должно превышать предельно допустимых норм.

Достаточно часто препараты, используемые для внутривенного введения, содержат в своем составе натрия хлорид или изготавливаются на основе 0,9%-го раствора NaCl. В этом случае обязательной процедурой является определение содержания в РФП хлор-ионов. Для проведения такого анализа обычно используется метод потенциометрического титрования. Согласно стандартной методике, небольшой объем (~ 0,2 мл) готового препарата титруют 0,05 М раствором нитрата серебра с одновременной регистрацией изменения потенциала в измерительной ячейке. В качестве электрода сравнения используют серебряный электрод. В начале и в конце титрования раствор нитрата серебра прибавляют по 0,1 мл, а вблизи точки эквивалентности (скачок потенциала) – по 0,05 мл. Строят график зависимости в координатах $\Delta E / \Delta V$ от V , где ΔE – изменение потенциала (мВ) после прибавления очередного объема ΔV раствора нитрата серебра (мл); V – общий объем раствора AgNO_3 , использованный при титровании.

По максимуму на кривой титрования находят точку эквивалентности и исходя из полученного значения объема AgNO_3 рассчитывают содержание ионов Cl^- . Содержание натрия хлорида в 1,0 мл препарата должно быть от 8,0 до 10,0 мг.

8.3. Проведение микробиологического анализа

Радиофармпрепараты, применяемые *in vivo*, должны быть стерильными (не содержащими микробных загрязнений) и апирогенными (не содержащими бактериальных эндотоксинов). Специфика применения РФП, особенно диагностических препаратов, изготавливаемых на основе ультра- и короткоживущих РН, состоит в том, что срок их использования ограничивается часами или даже минутами. При средней продолжительности теста на стерильность до двух недель, а испытаний на пирогенность – до 3...5 часов введение препаратов пациентам производится, как правило, без проведения микробиологического контроля.



Это накладывает жесткие требования к соблюдению асептических условий при производстве РФП и использованию технологий и оборудования, исключающих возможность микробной загрязненности.

Наиболее часто стерилизация готовых препаратов проводится в паровом автоклаве при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ и давлении $1,1 \pm 0,2 \text{ кгс/см}^2$ в течение 8...20 мин. Контроль режима стерилизации осуществляется с помощью химических тестов: элементарной серы ($T_{\text{пл}} \sim 120^\circ\text{C}$) или индикатора, меняющего свой цвет в пределах температуры $122 \pm 2^\circ\text{C}$. Препараты, разлагающиеся или изменяющие свои свойства при тепловой обработке в автоклаве, стерилизуют фильтрацией через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм.

В соответствии с действующими требованиями контрольным испытаниям на стерильность подвергается каждая десятая серия препаратов, стерилизуемых в автоклаве. Количество образцов для анализа (n) из каждой серии составляет $n = 0,4\sqrt{N}$, где N – число флаконов в серии. Для контроля стерильности применяют тиогликолевую среду и жидкую среду Сабуро, используя метод прямого посева на питательные среды или метод мембранной фильтрации (в случае плохого разведения препарата). Полученные посевы инкубируют при температурах 30...35 и 20...25 $^\circ\text{C}$ соответственно в течение 14 суток с последующей визуальной регистрацией тест-штаммов аэробных и анаэробных бактерий и грибов. Препарат считают стерильным при отсутствии роста микроорганизмов.

Испытания на пирогенность проводят на трех специально подготовленных кроликах путем введения препарата в ушную вену животных с последующей регистрацией изменения температуры их тела три раза с интервалом времени 1 час. Препарат считают апиrogenным, если сумма повышений температуры у трех кроликов меньше или равна 1,4 $^\circ\text{C}$.

Пирогенный эффект, возникающий в организме человека и животных после инъекций растворов с примесями бактериальных эндотоксинов (БЭ), зависит от их общей дозы. Начиная с 90-х годов в фармакопеях США и Европы в качестве пороговой дозы БЭ принято значение 5 ЕЭ на 1 кг веса. Для их количественного и качественного определения разработаны ЛАЛ-реактивы, которые при взаимодействии с эндотоксинами вызывают помутнение реакционной смеси вплоть до формирования плотного геля. Такие испытания на бактериальные эндотоксины взамен традиционных испытаний на пирогенность для РФП являются более предпочтительными ввиду более высокой чувствительности и экспрессности ЛАЛ-тестирования.



Для РФП, вводимых внутривенно, предельное содержание БЭ рассчитывают по формуле $175E_0/V$, где V – максимальный объем вводимого препарата (в миллилитрах) в конце срока его годности.

Для определения величины V используется соотношение

$$V = A / a_0 \cdot e^{-\lambda T},$$

где A – вводимая доза препарата (МБк), рекомендуемая для проведения исследования в инструкции по его медицинскому применению; a_0 – объемная активность РФП на дату и время поставки; T – срок годности.

8.4. Контрольные вопросы

1. По каким основным показателям осуществляется контроль качества РФП? Охарактеризуйте каждый из них.
2. Приведите перечень радиометрических измерений. Какая аппаратура для этого используется? В чем состоит отличие понятий «радиохимическая чистота» и «радиохимическая примесь»?
3. Какое влияние на качество РФП могут оказывать химические примеси? Чем обусловлены их предельные концентрации?
4. Какие методы микробиологического контроля используются при производстве РФП для внутривенного введения? Как рассчитывается предельное содержание бактериальных эндотоксинов в препаратах и максимальный объем вводимой дозы?



9. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА РФП ПО ПРАВИЛАМ GMP

В мировой практике одним из основных документов, определяющих требования к производству и контролю качества лекарственных средств (ЛС) для человека и животных, являются «Правила производства лекарственных средств» – «Good Manufacturing Practice» (GMP – дословно «надлежащая производственная практика»). В развитых странах мира поставки и использование ЛС, произведенных вне системы GMP, являются незаконными. В странах ЕС эти правила действуют более 10 лет. В России аналогичный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 был введен в 2005 г., а с января 2010 г. в новой редакции – ГОСТ Р 52249-2009 с дополнениями, касающимися производства РФП. Указанный ГОСТ распространяется на все виды ЛС и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества (часть I), а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций – АФС (часть II). Для РФП субстанцией в первую очередь является радионуклид, который обеспечивает возможность получения изображения или же терапевтический эффект. Нередко субстанцией является вещество, в которое вводится РН и которое определяет фармакокинетику РФП.

Правила GMP направлены на обеспечение высокого уровня качества и безопасности ЛС, на его соответствие составу и сроку годности. Они устанавливают требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

9.1. Основные требования к производству лекарственных средств

Обеспечение качества

Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы ЛС соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям. При этом система обеспечения качества должна гарантировать:

- что ЛС разработаны с учетом требований действующих стандартов;
- на все производственные и контрольные операции разработана документация;



- ответственность и обязанности всех работников четко определены;
- предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов;
- осуществляется контроль промежуточной продукции и технологического процесса, аттестация (валидация) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме;
- производство и контроль готовой продукции соответствуют утвержденным инструкциям и методикам;
- реализация ЛС до выдачи разрешения на выпуск уполномоченным лицом исключена;
- существующая система мер обеспечивает уровень качества ЛС при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности.

Организация производства ЛС

1. Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта.
2. Следует проводить аттестацию (валидацию) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении изменений в технологический процесс.
3. Следует обеспечить наличие:
 - обученного и аттестованного персонала;
 - необходимых помещений и площадей;
 - соответствующего оборудования и площадей;
 - материалов, средств упаковки и маркировки;
 - утвержденных инструкций и методик.
4. Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно.
5. Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций.
6. В процессе производства следует составлять протоколы, документально подтверждающие фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества.
7. Протоколы на серию, в том числе документация на реализацию продукции, должны давать возможность прослеживать изготовление каждой серии и должны храниться в полном объеме.
8. Порядок реализации продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества.



9. Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.

10. Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер.

Основные требования к помещениям и оборудованию

Планировка помещений и конструкция оборудования должны предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения и устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции. В основе принципов планировки помещений по GMP лежит требование создания отдельных зон: производственной зоны с расположением помещений, соответствующим логической последовательности технологических операций, зоны складирования, зоны контроля качества, вспомогательных зон. Каждой из зон предъявляются специфические требования к отделке стен, полов и потолков и организации воздушных потоков.

Производство стерильных ЛС, например препаратов, которые вводятся внутривенно и к которым относятся практически все РФП, должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными плюсами для доступа персонала, перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности (фильтры тонкой очистки воздуха ФТОВ).

Процессы производства стерильных ЛС подразделяются на две категории:

- предусматривающие финишную стерилизацию (стерилизацию в герметичной первичной упаковке, например в паровом автоклаве);
- проводимые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

Чистые помещения (зоны) для производства стерильных ЛС подразделяются на четыре типа:

А – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например зоны наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, сборки и соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, в таких зонах используется однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36...0,54 м/с. В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью;



В – зона, непосредственно окружающая зону **А** и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

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

Для подтверждения соответствия чистых помещений проектным классам чистоты проводится их аттестация в оснащённом состоянии по таким показателям, как концентрация аэрозольных частиц и микробные загрязнения. Так, например, рекомендуемые пределы микробного загрязнения для зон **А**, **В**, **С** и **Д** соответственно составляют менее 1, 10, 100 и 200 КОЕ/м³.

Соблюдение требований по чистоте воздуха в рабочих зонах достигается главным образом тем, что ламинарный поток стерильного воздуха из специальной системы воздухоподготовки подается в первую очередь в зону более высокого класса чистоты (например, в зону **А**). Отсюда за счет перепада давления воздух поступает в помещение или зону с более низким классом чистоты. При этом исключается возможность обратного поступления воздуха из более «грязных» зон в чистые.

При передаче продукции или отдельных комплектующих из помещения с одним классом чистоты в помещение с более высоким классом предусматриваются передаточные окна, что снимает необходимость в частых переходах персонала и способствует поддержанию высокого уровня чистоты.

Требование правил GMP организации подачи воздуха в рабочую зону с более высоким классом чистоты иногда трудновыполнимо при производстве радиофармпрепаратов. Более того, оно противоречит требованиям радиационной безопасности, согласно которым все операции с радиоактивными веществами следует проводить в условиях вытяжки воздуха из рабочей зоны в спецвентиляцию. В этой связи для производства РФП разработано специальное оборудование и специальное приложение к стандарту GMP ЕС, которое включено и в ГОСТ Р 52249-2009 (Приложение 3). Дополнительно в директиве МАГАТЭ сказано следующее: «Технические условия, необходимые для производства радиофармпрепаратов в асептических условиях, в некоторых аспектах противоречат условиям, необходимым для производства радиоактивных материалов, из-за противоположных механизмов загрязнения. Дополнительно к радиоактивным и микробиологическим загрязнениям во внимание должна приниматься и защита от излучения. Выполнить одновременно эти три требования нелегко, а иногда и невозможно. В тех случаях, когда невозможно разрешить ситуацию, **вопросы радиационной безопасности должны быть приоритетными**» [31].



9.2. Требования к производству радиофармацевтических препаратов

Производство и обращение с РФП представляют потенциальную опасность, и здесь уровень риска зависит от типа излучения, энергии излучения и периода полураспада РН. К числу специфических особенностей таких производств относится малый объем выпускаемых серий (5–10 упаковок). Из-за того, что многие РН имеют короткий период полураспада и срок хранения, допускается выпускать некоторые РФП до завершения контроля качества. Например, результаты анализа практически всех УКЖР получают тогда, когда препарат уже использован или распался. Поэтому качество РФП должно быть гарантировано технологией его изготовления, и в этих условиях система обеспечения качества приобретает исключительно большое значение.

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 специальном оборудовании. В данном случае приходится совмещать класс помещения по чистоте с классом помещения по радиационной опасности. Все работы с использованием открытых источников излучения разделяются на три класса. При этом класс работ устанавливается в зависимости от группы радиационной опасности РН и его активности на рабочем месте в соответствии с действующими требованиями ОСПОРБ-99/2010 (табл. 9.1).

Таблица 9.1

Класс работ с открытыми источниками излучения

Класс работ	Суммарная активность на рабочем месте, приведенная к группе А, Бк (ОСПОРБ-99/2010)
I класс	Более 10^8
II класс	От 10^5 до 10^8
III класс	От 10^3 до 10^5

Примечания:

- при простых операциях с жидкостями (без упаривания, перегонки, барботаж и пр.) допускается увеличение активности на рабочем месте в 10 раз;
- при простых операциях по получению (элюированию) и расфасовке из генераторов короткоживущих РН допускается увеличение активности на рабочем месте в 20 раз;
- при хранении открытых радиоактивных источников допускается увеличение активности в 100 раз.



Следует проводить контроль рабочих мест и окружающей среды на наличие радиоактивных загрязнений, частиц и микроорганизмов. Порядок проведения контроля устанавливается при аттестации в эксплуатируемом состоянии. Контроль должен проводиться специализированным персоналом, не участвующим в производственном процессе.

Защита продукции от загрязнений и перекрестных загрязнений должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых ЛС. Не допускается производство РФП с различными РН на одних и тех же установках в одно и то же время. Для каждого РН должна быть своя отдельная камера. При этом должен проводиться постоянный мониторинг окружающей среды. Везде, где можно, следует использовать закрытое или изолированное оборудование. При оценке риска загрязнения следует показать, что чистота окружающей среды удовлетворяет требованиям, предъявляемым к типу выпускаемой продукции.

Рециркуляция воздуха из помещений, где выполняется работа с РФП, не допускается, за исключением обоснованных случаев. В вытяжных системах должна быть предусмотрена защита от загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами. В контролируемых зонах – от загрязнений частицами и микроорганизмами. **Направление потока воздуха внутри лаборатории должно быть от зон с наименьшим уровнем активности к зонам с наибольшим уровнем.** На практике это достигается путем подачи чистого свежего воздуха в коридоры. Оттуда он поступает в лаборатории, а из лабораторий – в боксы с последующей фильтрацией и выбросом в атмосферу.

Чтобы не допустить поступления радиоактивных частиц (пыль, аэрозоли) в помещения, где находится персонал, иногда бывает необходимо в зонах с открытым радиоактивным продуктом создавать отрицательное давление. Одновременно с этим для защиты продукта от загрязнений из окружающей среды применяются барьерная технология и защитные шлюзы.

Процессы производства стерильных РФП, так же как и других ЛС, подразделяются на две группы:

- производство РФП, подлежащих финишной стерилизации в первичной упаковке;
- производство РФП, не допускающих финишной стерилизации и требующих асептических условий проведения отдельных или всех этапов.

Исходя из того, к какой группе относится препарат, определяются и требования к чистоте помещений. Так, в закрытых автоматизированных системах, представляющих собой горячие камеры с размещенными



в них герметичными системами химического синтеза, очистки и стерилизующей фильтрации готового продукта, допускается класс чистоты С. При этом в камеру должен подаваться воздух с высокой степенью чистоты через соответствующие фильтры. Технически это может быть решено путем создания пониженного давления воздуха в герметичной камере за счет ее подключения к вытяжной вентиляции с одновременным поступлением фильтрованного воздуха из окружающей камеру чистой комнаты.

Производство РФП без финишной стерилизации или операций, требующих асептических условий, должно выполняться в зоне А. К таким операциям относится, например, сборка генераторов из стерильных комплектующих (хроматографических колонок, игл, фильтров и т. д.), которая осуществляется в зонах с ламинарным потоком воздуха.

Вход в чистые производственные зоны должен выполняться через санпропускник и разрешен только для персонала, имеющего право доступа в них. Комнаты для полного переодевания (санпропускники) располагаются между радиоактивными и чистыми зонами. Для проверки загрязнения персонала, покидающего активную зону, устанавливаются приборы с радиационными детекторами для контроля всего тела.

Все сотрудники, обязанности которых связаны с пребыванием в производственных помещениях и контрольных лабораториях, должны пройти предварительное обучение по теории и практике GMP в соответствии с их должностными обязанностями. На производстве должна быть разработана программа обучения персонала технологическим приемам, связанным с получением РФП, согласно производственным регламентам, инструкциям и методикам. С целью правильной оценки качества и отражения хода производства продукции, включая ее реализацию, персонал должен быть обучен оформлению нормативных документов, спецификаций и протоколов.

К работам по получения радионуклидов и РФП допускаются лица не моложе 18 лет, получившие разрешение медицинской комиссии на работы с радиоактивными веществами. Перед каждым выпуском РФП проводится опрос и контроль состояния здоровья персонала.

Правила соблюдения личной гигиены персоналом при производстве РФП и в период их пребывания в производственных помещениях должны быть отражены в инструкциях, регламентирующих требования к состоянию здоровья, соблюдения правил гигиены и правил ношения одежды.

9.3. Контрольные вопросы

1. Перечислите основные требования GMP к производству лекарственных средств.
2. Какие основные требования предъявляются к помещениям и оборудованию для производства РФП?
3. Что такое «чистые помещения», как они подразделяются и оборудуются?
4. В чем состоят специфические отличия производства РФП от производства других ЛС?



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день радиофармацевтика является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей. Высокая востребованность радионуклидной продукции мировой медициной продиктована чрезвычайно высокой эффективностью ее применения как для целей ранней диагностики различных заболеваний, проведения исследований на клеточном уровне, так и для направленного лечения онкологических заболеваний. По мнению экспертов, увеличение ежегодного спроса на диагностические радионуклиды в мире составляет 7...16 %. Примерно такая же ситуация наблюдается и на рынке терапевтических изотопов и препаратов [3].

Россия, располагающая достаточно большим количеством современных исследовательских реакторов и мощной ускорительной техникой, по уровню потребления радионуклидной продукции значительно уступает ведущим странам. Существенно меньше и номенклатура препаратов, выпускаемых на внутренний рынок. Наряду с объективными причинами (низкой платежеспособностью населения, неразвитой страховой медициной и пр.) это объясняется и отсутствием в стране специализированных учебных программ, имеющих целью подготовку специалистов для работы на радиофармацевтических производствах.

Наблюдающийся в мире прогресс в развитии радиофармацевтики требует подготовки специалистов с углубленными знаниями по многим научным дисциплинам, включая ядерную физику, радиохимию, фармацевтику и ядерную медицину. В учебном пособии сделан системный анализ имеющихся в отечественных и зарубежных публикациях сведений о современных тенденциях и методах получения основных радионуклидов и РФП, используемых для диагностики и терапии. В задачу входило (насколько это возможно сделать в рамках одной работы) дать представление о полном цикле обращения РФП, начиная от выбора мишеней, условий их облучения, способов выделения РН и синтеза препаратов и заканчивая методами контроля качества и получения скинтиграфических изображений.

Автор надеется, что данное пособие позволит студентам, магистрантам и аспирантам получить общие представления о специфике производства радиофармпрепаратов и приобрести первоначальные знания для практической работы в этой области.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кодина Г.Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для медицины // Изотопы: свойства, получение, применение / под ред. В.Ю. Баранова: в 2 т. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. – Т. 2. – С. 311–483.
2. Куренков Н.В., Шубин Ю.Н. Радионуклиды в ядерной медицине (получение и использование). – Обнинск: ФЭИ-2429, 1995.
3. Куренков Н.В. Применение радионуклидов для диагностики и терапии в США // Атомная техника за рубежом. – 2001. – № 11. – С. 11–15.
4. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия. Опыт, проблемы, перспективы // Атомная стратегия. – СПб.: ЗАО «ОВИЗО», 2003. – № 3(8). – С. 14.
5. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г., Очкин А.В. Радионуклиды для ядерной медицины и экологии: учеб. пособие. – Дубна: ОИЯИ, 2001.
6. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010.
7. Физика визуализации изображений в медицине / под ред. С. Уэбба: в 2 т. – М.: Мир, 1991. – Т. 1. – С. 190–318.
8. Марченков Н.С. Получение радионуклидов на ускорителях заряженных частиц // Изотопы: свойства, получение, применение / под ред. В.Ю. Баранова. – М.: ИздАТ, 2000. – С. 406–429.
9. Скуридин В.С. Получение на циклотроне У-120 радионуклида таллия-199 и радиофармацевтических препаратов на его основе / В.С. Скуридин, А.И. Комов, Г.Г. Глухов и др. // Циклотрон в решении научных и практических задач / под ред. В.М. Головкова. – Томск: Изд-во ТПУ, 1999. – С. 67–87.
10. Лишманов Ю.Б., Дыгай И.А., Скуридин В.С., Кривоногов Н.Г., Швера И.Ю., Чернов В.И. Экспериментальные испытания 199-Tl-диэтилдитиокарбамата – радиофармпрепарата для оценки мозговой перфузии / Ю.Б. Лишманов, И.А. Дыгай, В.С. Скуридин и др. // Мед. радиология и рад. безопасность. – 1998. – № 4. – С. 24–30.
11. Гусев Н.Г., Дмитриев П.П. Квантовое излучение радиоактивных нуклидов: справочник. – М.: Атомиздат, 1977.
12. Katsifis A., Papasian V., Jackson T., Loc'h C. A rapid and efficient preparation of [^{123}I]radiopharmaceuticals using a small HPLC (Rocket[®]) column // Appl. Rad. and Isotopes. – 2006. – № 64. – P. 27–31.



13. Лишманов Ю.Б. Радиофармапрепараты на основе жирных кислот в оценке метаболизма сердечной мышцы / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, Е.В. Макарова, В.С. Скуридин // Мед. радиология и рад. безопасность. – 2001. – Т. 48. – № 2. – С. 68–74.
14. Корсаков М.В. Руководство по ПЭТ радиохимии. – СПб.: ТЕЗА, 2002. – С.180.
15. Дзепелов Б.С., Пекер Л.К. Схемы распада радиоактивных ядер $A < 100$. – Л.: Наука, 1966.
16. Фридлендер Г., Кеннеди Дж., Миллер Дж. Ядерная химия и радиохимия / под ред. В.И. Гольданского, Б.Г. Дзантиева. – М.: Мир, 1967. – С. 84–87.
17. Ryabchikov A.I. Obtaining Molybdenum-99 in Research Reactor IR-T With Using Resonance Neutrons / A.I. Ryabchikov, V.S. Skuridin, E.A. Nesterov, E.V. Chibisov, V.M. Golovkov // Nuclear Instruments and Methods in Phys. Res. – 2004. – В 213. – Р. 364–368.
18. Мархол М. Ионообменники в аналитической химии. Свойства и применение в неорганической химии: в 2 т. – М.: Мир, 1985. – Т. 1. – С. 52–58.
19. Соколов В.А. Генераторы короткоживущих радиоактивных изотопов. – М.: Атомиздат, 1975. – С. 20.
20. Зайцева Л.Л., Величко А.В., Виноградов И.В. Соединения технеция и области их применения // Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ, 1984. – Т. 9. – С. 180.
21. Shuang Liu. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals // Chem. Soc. Rev. – 2004. – № 33. – Р. 445–461.
22. Eckardt A., Runge K., Jantsch K. Fission Molybdenum-99 Production and Nuclear Safety in the AMOR-1 // Isotopenpraxis. – 1990. – V. 26. – № 3. – Р. 140–141.
23. Korecky J., Nierop D. The European Activation File EAF-4-Summary Documentation-, ECN-C-95-075 / ECN Report, Petten, Netherlands. – Decemb, 1995.
24. Бать Г.А., Коченов А.С., Кабанов Л.П. Исследовательские ядерные реакторы. – М.: Энергоатомиздат. – 1985. – С. 59–67.
25. Welch M.J. [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$] $^+$ chemistry: a promising new concept for SPET? / Eur J. Nucl Med Vol Imaging. – 2003. – № 30. – Р. 1299–1302.
26. Вальяно Г.Е. Характер воздействия углеродных наночастиц на различные микроорганизмы / Г.Е. Вальяно, Э.К. Добринский, И.И. Климовский и др. // Материалы III Евразийского конгресса по меди-



- цинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – Москва, 2010. – Т. 3. – С. 235–237.
27. Ran T.C. Radiolabeling of 1-(N',N'-bis(2-chloroethyl)-4-aminophenyl)-N-methylfullereno-C₆₀-(1,9-c)pyrrolidine with ¹²⁵I / T.C. Ran, R.L. Lui, J.J. Yin, et al. // *Radional Nucl Chem*, 2006, 268(3). – P. 599–603.
 28. Kikuchi K. Encapsulation of radioactive ¹⁵⁹Gd and ¹⁶¹Tb atoms in fullerene cages / K. Kikuchi, K. Kobayashi, K. Sueki, et al. // *J Am Chem Soc.* – 1994. – № 116. – P. 9775–9776.
 29. Tsopelas C. The radiopharmaceutical chemistry of ^{99m}Tc-tin fluoride colloid-labeled-leukocytes // *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2005. – V. 49. – P. 319–324.
 30. Lin Y., Zhang X., Li J. et al. *Appl. Radiat. Isot.*, 58. – 2003. – P. 347–352.
 31. Богородская М.А., Кодина Г.Е. Химическая технология радиофармацевтических препаратов. – М.: ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010. – С. 447.

