

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Глава 1. Общие представления об атомах	9
1.1. Основные теории возникновения и строения атома	9
1.2. Представление об атомах	12
1.3. Изотопы, изотоны, изобары	15
1.4. История открытия радиоактивности	18
1.5. Стабильность атомов ядер	21
1.6. Понятие об элементарных частицах	25
1.7. Лептоны и адроны	28
1.8. Атомное ядро и его характеристики	31
1.9. Энергия связи ядра	33
Глава 2. Ядерный распад	38
2.1. Явление ядерного распада	38
2.2. Типы ядерного распада	41
2.3. Схема ядерных превращений	48
2.4. Правила написания ядерных уравнений	52
2.5. Закон радиоактивного распада	54
2.6. Период полураспада	56
2.7. Несколько видов радиоактивного распада одного атома (разветвленный распад)	58
2.8. Серии радиоактивного распада	61
Глава 3. Производство радионуклидов	66
3.1. Основные понятия в производстве радиофармацевтических препаратов	66
3.2. Получение радионуклидов для производства радиофармацевтических препаратов	72
3.3. Ядерные реакторы	74
3.4. Получение изотопов для ядерного реактора	79
3.5. Циклотрон	82
3.6. Генератор радионуклидов	84
Глава 4. Радиофармацевтические препараты	91
4.1. Механизм действия радиофармацевтических препаратов	91
4.2. Основные характеристики качества радиофармацевтических препаратов	99
4.3. Спектрометрия радиофармацевтических препаратов	103

4.4. Общая активность и удельная активность, концентрация радионуклида	108
4.5. Радиохимическая чистота	110
4.6. Физиологическое распределение в тканях организма	113
4.7. Химическая чистота. Химические примеси	113
4.8. Кислотность среды. Ионная сила	115
4.9. Осмолярность	117
4.10. Биологическая чистота (стерильность и пирогенность)	120
4.11. Бактериальные эндотоксины	123
4.12. Физический контроль	124
4.13. Маркировка и хранение	126
Глава 5. Производство препаратов на основе технеция	128
5.1. Характеристика и способы получения технеция	128
5.2. Характеристика радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе технеция и их лигандов (прекурсоров)	133
Глава 6. Производство препаратов на основе индия	150
6.1. Характеристика индия	150
6.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе индия-111	150
Глава 7. Производство препаратов на основе самария	157
7.1. Характеристика самария	157
7.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе самария	158
Глава 8. Производство препаратов на основе йода	162
8.1. Характеристика йода	162
8.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе йода-123 и их прекурсоры	163
8.3. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе йода-125	171
8.4. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе йода-131 и их прекурсоры	173
Глава 9. Производство препаратов на основе фтора	179
9.1. Характеристика фтора	179
9.2. Методы введения фтора-18 в молекулы лекарственных веществ и биологически активных соединений	180
9.3. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе фтора-18 и их прекурсоры	180

Глава 10. Производство препаратов на основе галлия	189
10.1. Характеристика галлия-68	189
10.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты на основе галлия-68 и их прекурсоры	193
Глава 11. Производство препаратов на основе криптона-81m	205
11.1. Характеристика криптона-81m	205
Глава 12. Производство препаратов на основе стронция-89	208
Глава 13. Производство препаратов на основе иттрия-90	210
Глава 14. Производство препаратов на основе ксенона-133	213
Глава 15. Производство препаратов на основе таллия	215
Глава 16. Производство препаратов на основе радия	218
Глава 17. Производство препаратов на основе углерода-11	220
Глава 18. Производство препаратов на основе рения-188	222
Глава 19. Производство препаратов на основе лютеция-177	225
Глава 20. Особенности обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов	227
Список литературы	232
Предметный указатель	233
Видеоматериалы	
1. Основные сведения о строении атома.	
2. Основные характеристики атомных ядер.	
3. Радиоактивность, закон радиоактивности, период полураспада.	
4. Производство медицинских радионуклидов в ядерных реакторах.	
5. Показатели качества РФП (γ -спектрометр).	
6. Радиофармацевтические препараты на основе галлия.	
7. Радиофармацевтические препараты на основе радиоактивного йода.	
8. Радиофармацевтические препараты на основе самария.	
9. Радиофармацевтические препараты на основе технеция.	



ВВЕДЕНИЕ

Радиофармация — область медицины, связанная с использованием радиоактивных веществ (радиоизотопов) в диагностике и лечении различных заболеваний. Радиоактивные вещества используют, например, в радионуклидной диагностике (в позитронно-эмиссионной томографии) и в радионуклидной терапии для уничтожения злокачественных клеток. Радиофармация играет важную роль в современной медицине и лежит в основе точных методов диагностики и эффективных способов лечения онкологических и других заболеваний.

Радиофармация — междисциплинарная наука, знания о которой постоянно обновляются и углубляются.

Появление данного учебника связано с необходимостью познакомить студентов и специалистов, изучающих радиофармацию, с современным состоянием в области синтеза, производства, изготовления и анализа радионуклидов. Имеющиеся на текущий момент учебники посвящены главным образом физическим основам радиации, химическим веществам, инструментальным методам анализа и радиохимии, однако обучать специалистов, работающих в фармации, по данным учебникам нецелесообразно, поскольку они имеют направленность, отличную от фармации. Другими причинами написания настоящего учебника стали бурное развитие в сфере радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) и их химических предшественников в последнее десятилетие и необходимость донести до учащихся, ординаторов, магистрантов, специалистов фармацевтической промышленности новые достижения и знания в этой области. Дополнительный импульс к написанию учебника авторам придало желание углубленно изложить некоторые идеи, связанные с анализом РФЛП и их химических предшественников.

Цель специализации в области радиофармации — всесторонняя подготовка специалиста с возможностью организации работы как на промышленном производстве, так и в аптеке медицинской организации. В компетенции такого специалиста должны входить осуществление, контроль и подготовка РФЛП к применению, а также безопасное использование РФЛП. Специалист должен гарантировать требуемые радиоактивность, качество и чистоту РФЛП, уметь проводить маркировку, обеспечивать стерильность, апиrogenность, требуемую радиохимическую чистоту РФЛП, проводить радиохимические анализы и правильно интерпретировать их результаты. Кроме этого, специалист, работающий с РФЛП, должен соблюдать правила радиационной защиты во время маркировки и производства РФЛП, уметь организовывать работу производства, аптеки, лаборатории.

Данный учебник снабжен дополнительным учебным материалом: контрольными вопросами, видеоматериалами*, тестами. Ожидается, что после изучения материала учебника специалист продемонстрирует навыки, знания и приобретенный опыт при решении задач, связанных с обращением радиофармацевтических лекарственных препаратов в медицинских целях.

* QR-код для доступа и список видео см. в оглавлении.

Глава 6

ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНДИЯ

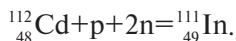
6.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДИЯ

Индий (элемент 49) был открыт в 1863 г. немецкими химиками Фердинандом Райхом и Теодором Рихтером, которые занимались спектроскопическим анализом полиметаллических руд и «земель» (так химики XIX в. называли труднорастворимые оксиды), найденных в районе Фрайбурга. Они изучали минерал сфалерит (ZnS), пытаясь обнаружить таллий. Из образца сфалерита Райх и Рихтер выделили хлорид цинка и сделали его спектроскопический анализ. Увидев в спектре ярко-синюю линию, не совпадающую ни с одним известным элементом, они открыли новый элемент, который назвали индий (из-за сходства цвета характеристической полосы в эмиссионном спектре с цветом красителя индиго).

Позже, в 1980 г., Д.И. Менделеев установил, что валентность индия равна трем.

Изотоп индия, индий-111 (^{111}In), — источник γ -излучения с линиями 171 и 245 кэВ. Он распадается путем захвата электронов; дочерний изотоп — кадмий-111; период полураспада — 2,8047 сут.

Индий-111 получают протонным облучением кадмиевой мишени [$^{112}\text{Cd} (p, 2n)$ или $^{111}\text{Cd} (p, n)$] в циклотроне:

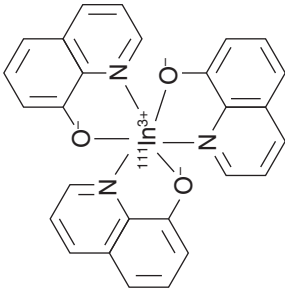


Затем индий-111 элюируют в растворе необходимого лиганда.

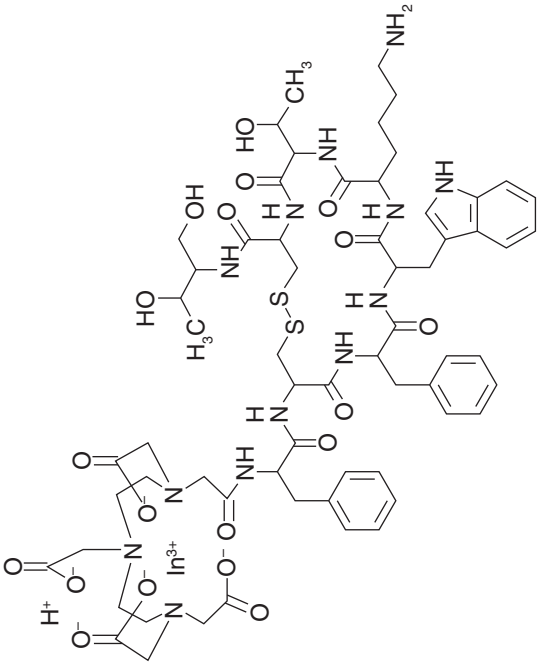
6.2. РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ИНДИЯ-111

Классификация РФП на основе индия-111 представлена в табл. 6.1.

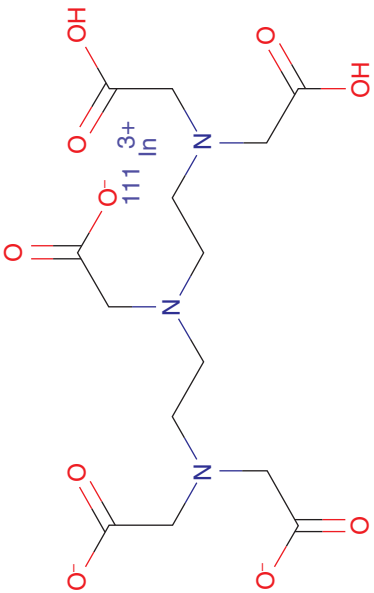
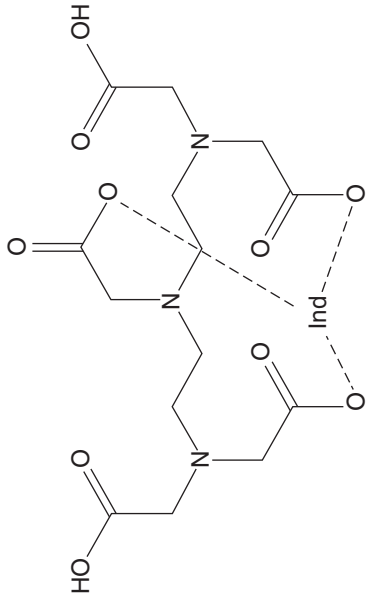
Таблица 6.1. Свойства радиофармацевтических лекарственных препаратов и их химических предшественников на основе индия-111

Название РФП	Химическая структура	Состав
Хлорид индия-111		0,5 мл индия-111 хлорида в 0,05 моль/л HCl, 185 МБк (на дату и время анализа)
Оксихинолин индия-111		В 1 мл раствора для инъекций содержится: 0,1 мкг индия; 50 мкг 8-гидроксихинолина; 100 мкг полисорбата; 80,6 мг буферного раствора HEPES (N-2-гидроксипиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота); 0,75% раствор натрия хлорида

Продолжение табл. 6.1

Название РФП	Химическая структура	Состав
Пентетреотид индия-111		Флакон А: - активный компонент — индия-111 хлорид, 122 МБк в 1 флаконе (на дату и время анализа); - вспомогательные вещества — 4–8 мкг хлорида железа и соответствующее количество соляной кислоты в 1 флаконе. Флакон Б: - пентетреотид — 10 мкг в 1 флаконе; - гентиизиновая кислота — 2 мг; - натрия цитрат — 5,6 мг; - лимонная кислота; - гидрат — 0,40 мг; - инозитол — 10 мг

Окончание табл. 6.1

Название РФП	Химическая структура	Состав
Пентетат (или диэтил- лентриамин- пентаацетат) индия-111		Активный компонент — ди-этилентриаминпентаацетат индия-111, 37 МБк (на дату и время анализа), в 1 флаконе (1 мл) диэтилентриаминпентауксусной кислоты — 51,6 мкг. Вспомогательные вещества: гидроксид натрия — 10,5 мкг, изотонический агент, регулятор pH
Индий-111 пендетид капромаба		Капромаб — мышинное моноклональное антитело 7E11-C5.3 IgG1. Хелатирующий агент — пендетид. Активный компонент — индий-111

Индия-111 хлорид для инъекций

Индия-111 хлорид для инъекций — водный стерильный апиrogenный раствор, содержащий индий-111 в форме хлорида индия. Препарат не содержит консервантов и имеет 90—110% радиоактивности индия-111 на дату и время анализа.

Препарат получают растворением индия-111 в соляной кислоте после очистки. В результате получается прозрачная бесцветная жидкость с рН 1—2,5. Спектр γ -излучения, полученный с помощью германиевого полупроводникового детектора, имеет пики при 0,171 и 0,245 МэВ.

Наличие радиохимических примесей определяют с помощью ТСХ с использованием 0,5 моль/л раствора натрия хлорида в качестве проявляющего растворителя. Допустимое количество — менее 1% общей радиоактивности тонкого слоя ($R_f=0,30-0,40$).

При определении радионуклидной чистоты используют метод измерения γ -излучения с использованием германиевого полупроводникового детектора. Содержание радионуклидных примесей должно составлять менее 0,5%.

Индия-111 хлорид для инъекций используют в качестве РФП для гемопoэтической диагностики костного мозга.

Индия-111 оксихинолин, раствор для инъекций

РФП индия-111 оксихинолин, раствор для инъекций, — водный раствор, содержащий индий-111 в форме оксихинолина индия с радиоактивностью 37 МБк, 1 мКи на 1 мл водного раствора на дату калибровки, указанную на этикетке. Имеет 90—110% радиоактивности индия-111 на дату анализа.

Препарат получают путем добавления раствора 8-гидроксихинолина к раствору хлорида индия-111. Это прозрачная и бесцветная жидкость с рН 6,5—7,5.

Для оценки радиохимической чистоты этого препарата его смешивают с 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:30, энергично встряхивают и отделяют раствор от осадка с помощью делительной воронки. Далее проводят экстракцию октанолом-1 и измеряют γ -излучение. Допустимое количество радиохимических примесей — менее 10%.

Радионуклидную чистоту определяют, изменяя γ -излучение с помощью германиевого полупроводникового детектора.

При измерении спектра таким способом можно распознать только ^{114m}In — долгоживущий ($T_{1/2}=49,51$ сут) изомер, преобразующийся в ^{114}In , с которым он находится в радиационном равновесии. Данное равновесие определяют с помощью сцинтиллятора, используя β -излучение. В каче-

стве стандартного раствора используют стандартные растворы индия-111 и индия-114m. Радиоактивность ^{114m}In должна составлять менее 0,1% радиоактивности ^{114}In .

Данный РФП показан как радиоактивная метка аутологичных лейкоцитов. Лейкоциты, меченные оксифинолином индия-111, можно использовать в качестве вспомогательного средства при обнаружении воспалительных процессов, в которые мигрируют лейкоциты, например связанных с абсцессами или другими инфекциями, после повторной инъекции и обнаружения с помощью соответствующих процедур визуализации. Степень точности может варьировать в зависимости от метода маркировки, а также от размера, локализации и характера воспалительного процесса. Визуализацию лейкоцитов, меченных индием-111, не считают предпочтительным методом первоначального обследования пациентов с высокой клинической вероятностью абсцесса в известной локализации.

Пентетреотид индия-111, раствор для инъекций

РФП состоит из двух флаконов: флакона А с ^{111}In в виде прозрачной бесцветной жидкости; флакона Б, содержащего белый порошок или комок.

Приготовленный смешением флаконов А и Б раствор для инъекций — прозрачная бесцветная жидкость. Содержимое флаконов смешивают в асептических условиях, и раствор помещают в подходящий свинцовый контейнер. Водородный показатель (рН) раствора для инъекций после приготовления составляет 3–5. Изотонический коэффициент приготовленного раствора равен 0,6 (в соотношении к физиологическому раствору). Доза для взрослых — 18,5–122 МБк.

При испытаниях на чистоту определяют радиохимические примеси методом хроматографии на фильтровальной бумаге с использованием смеси воды и ацетона (1:1) в качестве проявляющего растворителя. Допустимое содержание примесей — менее 5%. Другие методы испытаний идентичны стандартным испытаниям РФП.

Пентетреотид индия-111 используют в качестве РФП для диагностики нейроэндокринных опухолей.

Пентетат индия-111

Пентетат индия-111, раствор для инъекций, — прозрачная бесцветная жидкость с рН 7–8. Коэффициент осмотического давления равен 1.

Его используют для диагностики поражений ликворного пространства методом скинтиграфии.

Индия-111 пендетид капромаба

Индия-111 пендетид капромаба — препарат на основе простатспецифического моноклонального антитела. Его используют в качестве диагностического средства для диагностики опухоли простаты. Капромаб — моноклональное антитело мыши, которое распознает белок, обнаруженный как в клетках рака простаты, так и в нормальных тканях простаты. Антитело связано с пендетидом (производным диэтилентриаминпентауксусной кислоты), который действует как хелатирующий агент для радионуклида индия-111. После внутривенной инъекции этого препарата выполняют визуализацию с помощью ОФЭКТ.

Контрольные вопросы и задания

1. В каком году был открыт элемент индий? Каким образом это произошло?
2. Почему индий получил такое название?
3. Какова валентность индия?
4. Каким способом получают индий?
5. Чему равен его период полураспада?
6. Какие РФП на основе индия-111 вам известны?
7. Дайте краткую характеристику, опишите строение, способ получения, методы анализа и применение индия хлорида-111 для инъекций.
8. Дайте краткую характеристику, опишите строение, способ получения, методы анализа и применение оксихинолина индия-111 для инъекций.
9. Дайте краткую характеристику, опишите строение, способ получения, методы анализа и применение пентетреотида индия-111 для инъекций.
10. Дайте краткую характеристику, опишите строение, способ получения, методы анализа и применение пентетата индия-111.