

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

И22 - Радиофармација

Синтеза радиофармацеутика

Прва недеља наставе

Радиофармацеутици и радионуклиди

- Радиофармацеутик је хемијска супстанца погодна за примену код људи ради дијагнозе или лечења болести.
- Радиофармацеутик може бити:
 - радионуклид - радиоактивно нестабилно језгро (нпр. ^{133}Xe);
 - једињење обележено радионуклидом (нпр. протеини обележени ^{131}I и једињења обележена $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Радиофармацеутици и радионуклиди

- Да би се радионуклид рутински примењивао у медицини, треба да испуњава два битна услова:
 - максимална дијагностичка функционалност,
 - минимални радијациони ризик по пацијента.
- То значи да радионуклид мора имати одговарајуће физичке карактеристике:
 - по могућству чист γ -емитер енергије 100-300 keV,
 - без честичног зрачења,
 - кратко време полураспада сразмерно трајању дијагностичког поступка.

Добијање радионуклида

- Радионуклиди који се примењују у нуклеарној медицини добијају се на неки од следећих начина:
 - у **циклотрону** - бомбардовањем језгра мета наелектрисаним честицама;
 - у **нуклеарном реактору** - бомбардовањем језгра мета неутронима или сепарацијом производа нуклеарне фисије;
 - из радионуклидних **генератора** код којих се радионуклид „родитељ“ добија на један од претходно наведених начина.
 - Под појмом „родитељ“ подразумева се језгро које се распада, под појмом „потомак“ језгро које настаје након овог распада.

Добијање радионуклида

-нуклеарне реакције

- Радионуклиди који се користе у нуклеарној медицини се вештачки добијају нуклеарним трансформацијама или нуклеарним реакцијама у циклотрону или нуклеарном реактору.
- Ове нуклеарне реакције се одигравају када језгро мете реагује са неким другим језгром, елементарним честицама или гама зрацима.
- Услед ових интеракција настаје нов нуклид/и и емитује се јонизујуће зрачење. Новонастали нуклид може бити стабилан или нестабилан (радиоактиван).

Добијање радионуклида

-нуклеарне реакције

- Нуклеарне реакције представљају се одговарајућим схемама распада.

$A(x, y)B$

- A - стабилно циљно језгро (мета);
 - x - честица која се користи за озрачивање;
 - B - добијени радионуклид;
 - y - емитовано (α , β или γ) зрачење.
- Тип радионуклида који се производи у циклотрону или нуклеарном реактору зависи од:
 - типа честице која се користи за озрачивање,
 - енергије честице и
 - језгара мете.

Добијање радионуклида у циклотрону - наелектрисане честице

- Најчешћи тип акцелератора за производњу радионуклида је циклотрон.
- У циклотрону, под деловањем електро-магнетног поља позитивно наелектрисане честице попут:
 - протона (^1H),
 - деутерона (^2H),
 - α -честица (^4He),
 - језгра хелијума 3 (^3He) се убрзавају.

Добијање радионуклида у циклотрону

- наелектрисане честице

- Наелектрисане честице крећу се кружним путањама под утицајем електро-магнетног поља. Постепеним повећањем енергије електро-магнетног поља повећава се полупречник путање честице, а тиме и енергија честице.
- Ове убрзане честице могу поседовати енергију од неколико килоелектронволти (keV) до неколико милијарди електронволти (BeV) у зависности од дизајна и типа циклотрона.
- У циклотрону нуклеарна реакција се иницира када се језгра стабилних елемената озраче убрзаним честицама.

Добијање радионуклида у циклотрону

-ИЗОВОЛОВЊЕ

- Пожељно је да језрга мете имају један стабилан изотоп.
- Енергија и тип честице која се користи за озрачивање мора бити изабрана тако да се избегне контаминација нежељеним радионуклидима.
- С обзиром да је могуће добити више различитих изотопа различитих елемената, за изоловање жељеног изотопа једног елемента користе се хемијски поступци као што су:
 - екстракција растварачем,
 - преципитација,
 - измена јона,
 - дестилација.

Добијање радионуклида у циклотрону

-“без додатог носача”

- Радионуклиди који не садрже ниједан стабилан (“*cold*” или “*carrier*”) изотоп називају се “без носача” (енгл. *carrier free*).
- С обзиром да је готово немогуће добити радионуклиде без присуства стабилног изотопа, користи се термин “без додатог носача” (енгл. *no carrier added*).

Добијање радионуклида ^{111}In у циклотрону

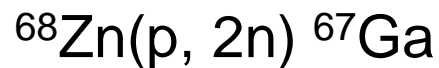
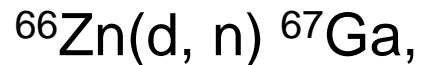
- Пример радионуклида произведеног у циклотрону је ^{111}In , који је добијен озрачивањем ^{111}Cd са протонима енергије 12 MeV.
- Нуклеарна реакција је следећа:



- ^{111}Cd је циљно језгро (мета),
- p – протон, је честица која се користи за озрачивање,
- n – неутрон, је емитована (ослобођена) честица,
- ^{111}In је добијени радионуклид.

Добијања радионуклида ^{67}Ga у циклотрону

- Галијум-67 се добија као производ неколико нуклеарних реакција:



- Изотопи цинка у циклотрону се озрачују са протонима енергије 20 MeV, деутеронима енергије 8 MeV или α -честицама енергије 23 MeV.

Добијања радионуклида ^{67}Ga у циклотрону

- Након озрачивања језгро мете се раствора у 7N хлороводоничној киселини (HCl), а ^{67}Ga „без додатог носача“ се екстрахује изопропил етром. Органска фаза се затим упарава у воденом купатилу и остатак се раствора у разблаженој HCl да би се добио галијум хлорид. Уместо разблажене HCl може се користити раствор лимунске киселине, при чему настаје галијум цитрат.
- У овим нуклеарним реакцијама могу настати радионуклидне нечистоће као што је ^{66}Ga , који има краћи полуживот. ^{66}Ga се може елиминисати, тако што се остави да се потпуно распадне пре хемијске обраде ^{67}Ga .

Добијања радионуклида ^{123}I у циклотрону

- Јод-123 има широку примену у нуклеарној медицини због бројних предности:
 - распад електронским захватом,
 - висока специфична радиоактивност,
 - $t_{1/2} = 13,2 \text{ h}$,
 - γ -емисија од 159 keV.
- Производи се директно или индиректно у циклотрону.

Добијања радионуклида ^{123}I у циклотрону -директно

- Директне нуклеарне реакције су реакције у којима је ^{123}I добијен директно и често је контаминиран другим радиоизотопима јода попут ^{124}I и ^{125}I , у зависности од врсте језгра мете и честица које се користе за озрачивање.
- Примери директних нуклеарних реакција су:
 - $^{121}\text{Sb}(\alpha; 2n) ^{123}\text{I}$,
 - $^{123}\text{Te}(p; n) ^{123}\text{I}$,
 - $^{122}\text{Te}(d; n) ^{123}\text{I}$,
 - $^{124}\text{Te}(p; 2n) ^{123}\text{I}$.

Добијања радионуклида ^{123}I у циклотрону -директно

- Споредне реакције могу да произведу различите изотопе јода, у зависности од:
 - врсте језгра мете и
 - енергије честице која се користи за озрачивање.
- Након озрачивања, језгро мете се раствара у неорганској киселини, а ^{123}I се прикупља дестилацијом у разблаженом раствору натријум хидроксида (NaOH).

Добијања радионуклида ^{123}I у циклотрону *-индиректно*

- У индиректној методи, најпре се добија ^{123}Xe из изотопа ^{122}Te , ^{123}Te или ^{127}I .
- Настали ^{123}Xe се даље распада на ^{123}I .
- Ове реакције омогућавају производњу ^{123}I , који није контаминиран другим изотопима јода.

Добијање радионуклида у нуклеарном реактору

-Нуклеарне реакције

-Фисија

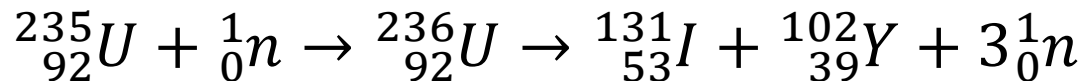
- Нуклеарне реакције са неутронима углавном се изводе у нуклеарним реакторима, где се између осталог производе и неутрони високих енергија коришћењем ланчане реакције фисије.
- Фисија се дефинише као распад тешких језгара (нпр. ^{235}U) на два фрагмента неједнаких маса који је праћен емисијом неколико брзих неутрона и више фотона високоенергетског гама зрачења.

Карактеристике радионуклиди добијених у нуклеарном реактору

- Карактеристике радионуклида добијених фисијом у нуклеарном реактору:
 - висока специфична радиоактивности,
 - без носача
 - богати неутронима
 - распадају се уз емисију β^- честица.
- Клинички корисни радионуклиди који се производе фисијом ^{235}U су:
 - ^{131}I ,
 - ^{99}Mo ,
 - ^{133}Xe
 - ^{137}Cs .

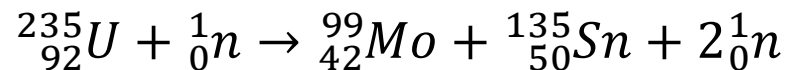
Добијање радионуклида ^{131}I у нуклеарном реактору

- За хемијско одвајање ^{131}I од озраченог циљног ^{235}U , циљни уранијум раствара се у 18% NaOH загревањем, а хидроксиди металних јона се таложе хлађењем. Супернатант који садржи натријум јодид се закисели сумпорном киселином у затвореном систему за дестилацију. Јодид се оксидује до јода киселином и јод се сакупља у раствору NaOH, дестилацијом.



Добијање радионуклида ^{99}Mo у нуклеарном реактору

- За раздвајање ^{99}Mo , озрачени циљни уранијум се раствора у азотној киселини и раствор се адсорбује на колони алуминијум-оксида (Al_2O_3). Колона се затим испира азотном киселином ради уклањања уранијума и других фисионих производа. Молибден се затим елуира амонијум хидроксидом. Даље се пречишћава адсорпцијом амонијум молибдата на јоноизмењивачкој смоли, Al_2O_3 или цирконијум-оксиду (ZrO_2) и испирањем колоне концентрованом HCl да би се уклониле остале нечистоће. Амонијум молибдат се елуира разблаженом HCl и на крају се користи за ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератор.
- Радионуклид ^{99}Mo добијен фисијом је без носача и његове најчешће нечистоће су ^{131}I и ^{103}Ru .



Радионуклиди добијени у нуклеарном реактору vs. у циклотрону

Радионуклиди добијени у нуклеарном реактору:

- Имају вишак неутрона, због чега се распадају β^- распадом и интернаом конверзијом.
- Су дугоживећи радионуклиди (осим генераторских система) са високом дозом зрачења.
- Су ниске специфичне активности, осим код фисије и генераторских система.

Радионуклиди добијени у циклотрону:

- Имају мањак неутрона, због чега се распадају β^+ распадом, интерном конверзијом и електронским захватом.
- Су кратко-живећи радионуклиди са ниском дозом зрачења.
- Су углавном високе специфичне активности.

Генератори радионуклида

-краткоживећи радионуклиди

- Потреба за краткоживећим радионуклидима довела је до развоја радионуклидних генератора који служе као погодни извори за њихову производњу.
- Краткоживећих радионуклиди се све више користе, због својих предности:
 - минималне дозе зрачења пацијента, које при том дају одличан квалитет слике,
 - лако преносиви,
 - служе као извор краткоживећих радионуклида у институцијама које су удаљене од циклотрона или нуклеарног реактора.

Генератори радионуклида

-принцип рада

- Генератори су радиохемијски уређаји који се заснивају на пару – радиоактивни „родитељ“ дужег времена полураспада чијим распадом настаје краткоживећи „потомак“ који је такође радиоактиван и чијим распадом настаје стабилан, нетоксичан елемент.
- „Родитељ“ се везује за погодан носач и на тај начин се омогућава сепарација краткоживећег „потомка“. Сепарација се понавља све док не дође до радиоактивног распада „родитеља“.
- Хемијска својства „потомка“ морају бити изразито другачија од „родитеља“, како би се лако одвојили.

Генератори радионуклида

-принцип рада

- Генератор радионуклида се састоји од стаклене или пластичне колоне са порозним диском на дну.
- Колона се пуни адсорбујућим материјалом као што су катјон- или анјон-измењивачке смоле, на које се адсорбује "родитељ".
- Количина „потомка“ расте као резултат распада "родитеља",.
- Због разлике у хемијским особинама, „потомак“ се елуира „без додатог носача“ одговарајућим растварачем, остављајући „родитеља“ на колони.
- Поступак елуирања се може понављати.

Генератори радионуклида

-стерилност и апирогеност

- Генератор радионуклида мора бити стерилан и апироген.
- Систем генератора се може стерилисати у аутоклаву (цела колона) или припремом од стерилних материјала под асептичним условима. У колону генератора се често могу додати бактериостатски агенси ради одржавања стерилности или да се мембрански филтер причврсти на крају колоне.
- Елуирање генератора се спроводи под асептичним условима.

Генератори радионуклида

-идеалан

- Идеалан генератор радионуклида треба да буде:
 - једноставан,
 - погодан за брзо добијање високог приноса потомака радионуклида,
 - правилно заштићен како би се смањила изложеност зрачењу,
 - издржљив због транспорта.

Генератори радионуклида

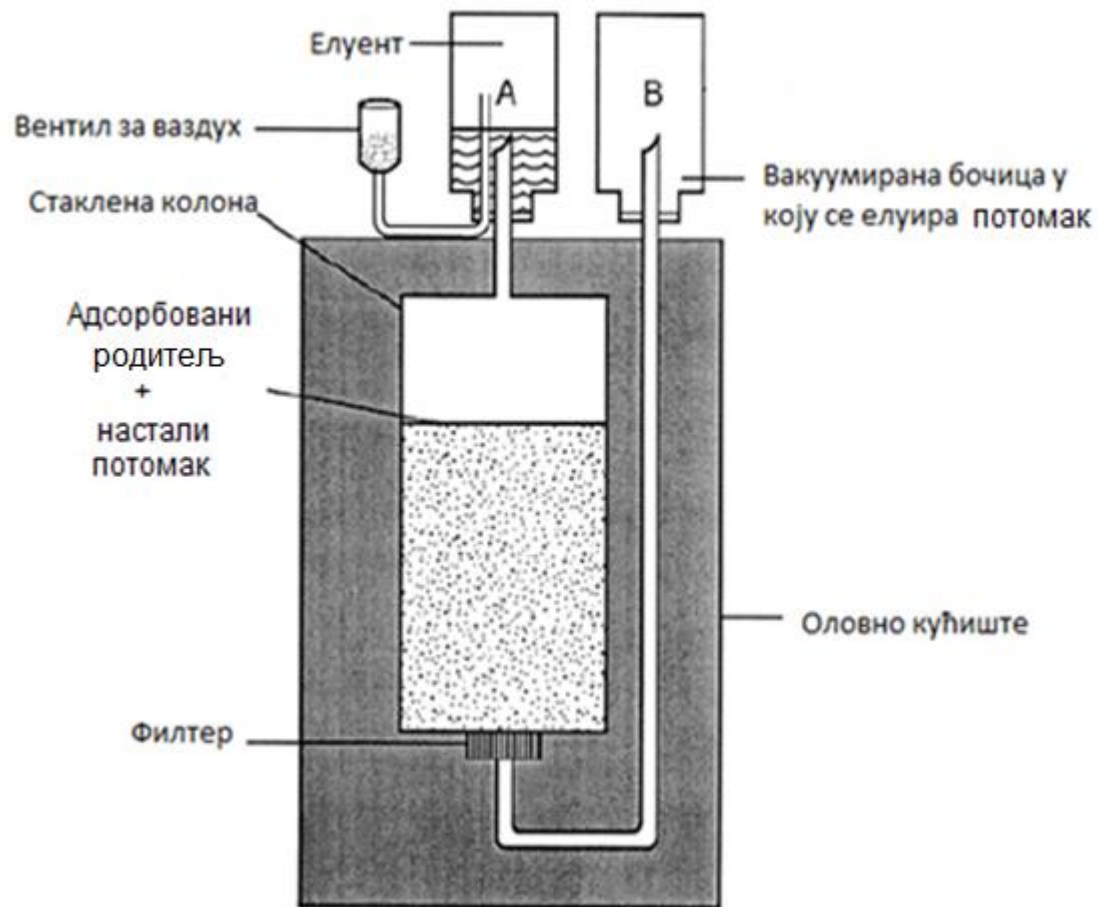
-елуат

- Елуат који се добија из генератора не би требао да садржи:
 - "родитеља",,
 - адсорбентни материјал,
 - друге радионуклидне нечистоће.
- Потомак треба да се распадне до стабилног или дугоживећег радионуклида, тако да доза зрачења за пацијента буде минимална.

Генератори радионуклида

-значајни генератори

- Први комерцијални генератор радионуклида је био систем $^{132}\text{Te}-^{132}\text{I}$, развијен у *Brookhaven National Laboratory* раних 1960-их година.
- Значајни генератори у нуклеарној медицини су системи:
 - $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$,
 - $^{113}\text{Sn}-^{113\text{m}}\text{In}$,
 - $^{82}\text{Sr}-^{82}\text{Rb}$,
 - $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$.



Систем генератора

Елуент из бочице А елуира „потомак“ са колоне.

Вакуум у бочици В извлачи елуент и сакупља га, остављајући претка („родитеља“) на колони.