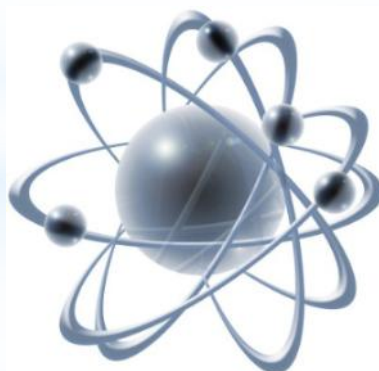


Радионуклиды в ядерной медицине



Ядерная медицина - раздел клинической медицины, который занимается применением радионуклидных фармацевтических препаратов в диагностике и лечении. Иногда к ядерной медицине относят также методы дистанционной лучевой терапии.

Ядерная медицина применяется в следующих областях:

**кардиология - 46% от общего числа диагностических исследований,
онкология - 34%,
неврология - 10%.**

В онкологии (радиобиология опухолей) ядерная медицина выполняет такие задачи, как выявление опухолей, метастазов и рецидивов, определение степени распространённости опухолевого процесса, дифференциальная диагностика, лечение опухолевых образований и оценка эффективности противоопухолевой терапии.

Разделы ядерной медицины

Радиоизотопная диагностика - визуализации патологических процессов в организме человека с использованием радиофармпрепаратов (РФП).

Радиоизотопная терапия - использование открытых источников β - и α -излучений для создания высоких доз облучения в органе-мишени без повреждения окружающих нормальных тканей.

Лучевая терапия - применение высокоэнергетических электронов, протонов, нейтронов и гамма-квантов для "выжигания" раковых опухолей на ранних стадиях заболевания.

Современная радионуклидная диагностика основана на регистрации γ -квантов либо испускаемых непосредственно радиоактивными нуклидами при их распаде (сцинтиграфия, ОФЭКТ), либо образующихся при взаимодействии позитронов, испускаемых радионуклидом, с электронами окружающих атомов (ПЭТ).

Первым радионуклидом для медицины был ^{131}I , который получали или из смеси продуктов деления урана, или из облученного медленными нейтронами теллура.

В настоящее время радионуклиды чаще всего получают с помощью использования генераторов - переносных устройств с локальной радиационной защитой для быстрого получения короткоживущих радионуклидов в условиях медицинского учреждения. Принцип работы генератора основывается на том, что распад некоторых нестабильных элементов заканчивается не образованием стабильного изотопа, а созданием дочернего, нового нестабильного элемента.

Радиоизотопы для ядерной медицины

Диагностика

ПЭТ

β^+ -излучатели
 $T_{1/2}$ от секунд до
нескольких
часов

ОФЭКТ

γ -излучатели,
100 – 200 кэВ
 $T_{1/2}$ от минут до
нескольких дней

Терапия открытыми источниками радиоизотопов

β^- -излучатели
100 - 2000 кэВ

α излучатели
с высокой ЛПЭ
 ≈ 100 кэВ/мкм

Хронология применения радионуклидов в медицине

Радионуклид	Заболевание	Дата первого применения
^{32}P	Миелопролиферативные заболевания	1936
^{32}P	Лимфопролиферативные заболевания	1938
^{32}P	Костная боль	1937
^{89}Sr	Метастазы рака в кости	1941
^{131}I	Рак щитовидной железы	1944
	Публикация в Science объявления о поставках радиоактивных изотопов	14 июня 1946 г.
	первая официальная поставка $1\text{ мкКи } ^{14}\text{C}$	2 августа 1946 г.

Мировое производство и потребление радиофармацевтических препаратов

Прогноз объемов потребления РФП в мире, млрд.\$/год



По прогнозам аналитиков доходы рынка РФП в США к 2020 г. могут возрасти в 20 раз по сравнению с 2000 г. и составить **более 20 млрд. долл.** к 2020 г.



Мировое производство и потребление РФП растет ежегодно на 10-15 %

Согласно Федеральному закону РФ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств» все вновь создаваемые предприятия по производству лекарственных средств должны соответствовать требованиям ГОСТ Р 52249-2009 (стандарт идентичен Правилам GMP – EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products).

Радионуклидная диагностика

Диагностические радионуклиды

**Радионуклидная
диагностика**

ПЭТ

β^+ -излучатели

^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb

^{38}K , ^{30}P , $^{62,64}\text{Cu}$, ^{63}Zn , $^{122,124}\text{I}$

ОФЭКТ

γ -излучатели

$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl

^{51}Cr , ^{59}Fe , ^{67}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{131}I , ^{198}Au

Диагностическое использование РФП

Возможности

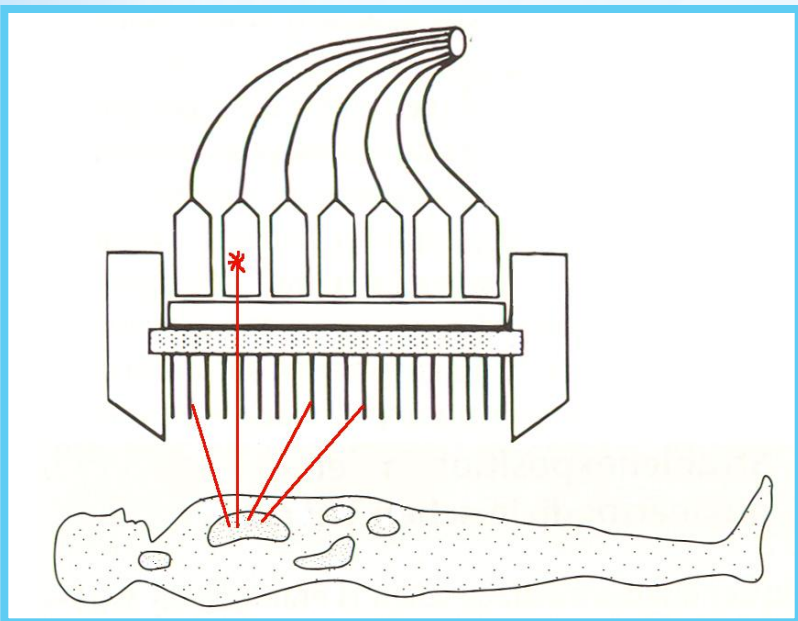
- оценка функционального состояния различных органов и систем, патологических состояний;
- оценка эффективности проводимого лечения.

Преимущества

- эффективное выявление функциональных нарушений органов и систем, начиная с ранних стадий заболевания, до развития патологоанатомических проявлений;
- лучевая нагрузка на пациента значительно ниже, чем при традиционном рентгенологическом обследовании.

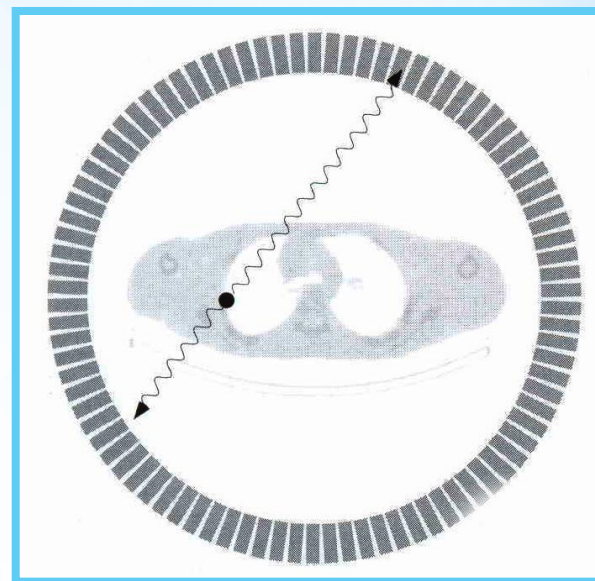
Принципы регистрации γ -квантов при ОФЭКТ и ПЭТ

атом радиоактивного нуклида \rightarrow стабильный атом + γ -квант



Гамма-сцинтиграфия и ОФЭКТ основаны на регистрации **гамма-квантов**, испускаемых находящимися внутри пациента радиоактивными веществами (РФП)

Протон ядра \rightarrow позитрон (+) + нейтрино (0) + нейтрон (0);
далее в организме происходит взаимодействие позитрона с электроном электронной оболочки атомов:
позитрон (+) + электрон (-) \rightarrow γ -квант + γ -квант.
 $^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O}$

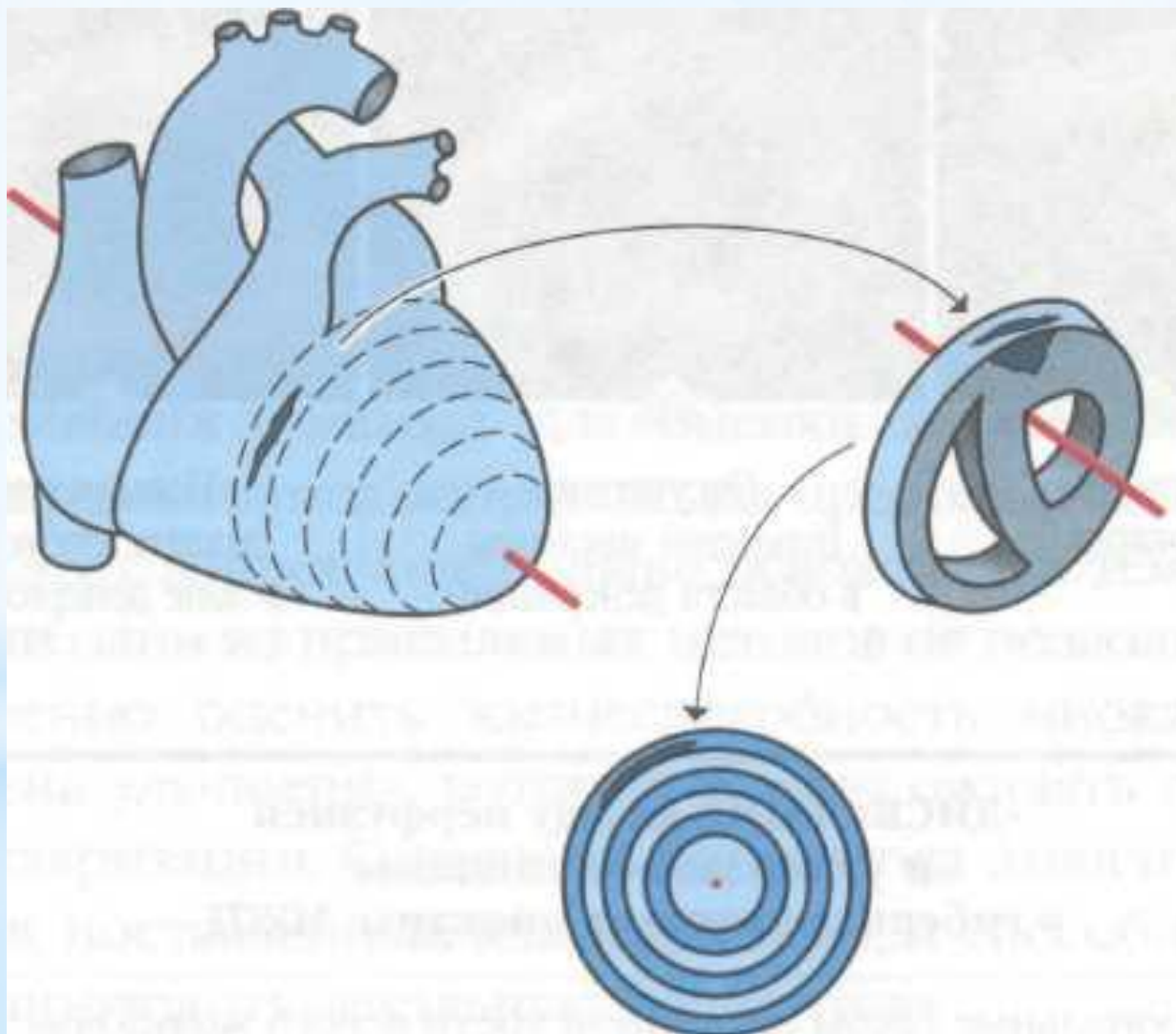


Принцип ПЭТ основан на регистрации противоположно направленных потоков высокоэнергетических **гамма-квантов**, образующихся при аннигиляции позитрона РФП и электрона внешней среды

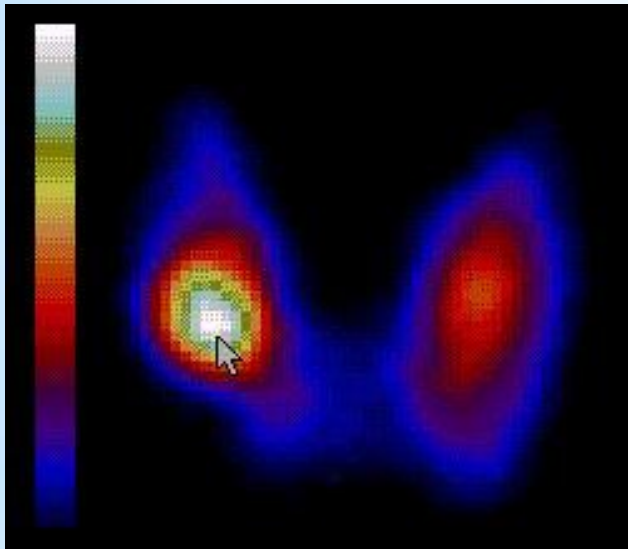


Однофотонный эмиссионный компьютерный томограф фирмы TRIONIX (США).

Плоскостное изображение суммарной информации всех срезов по длинной оси сердца (ОФЭКТ)



Сцинтиграфия щитовидной железы (^{99m}Tc -пертехнетат)



Правая доля. Распределение препарата неравномерное: в средней 1/3 по латеральному контуру определяется очаг гиперфиксации препарата с четким контуром, диаметром 1,5 см. Относительное накопление РФП в доле - 52,6%.

Левая доля. Распределение препарата равномерное. Относительное накопление РФП 47,4%.

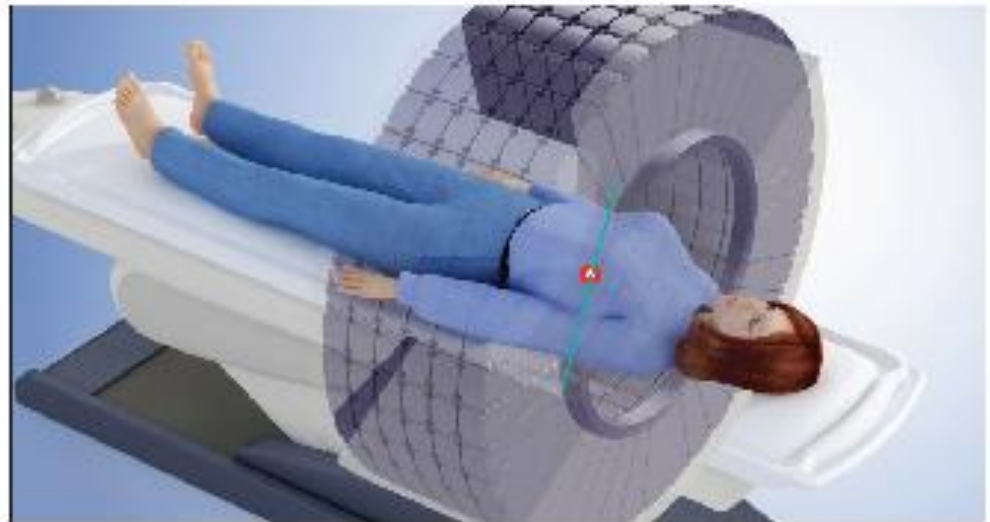
Заключение: "горячий" узел правой доли щитовидной железы (аденома).

Позитронно-эмиссионная томография

СУЩНОСТЬ МЕТОДА

- **ПЭТ – является высокотехнологичным неинвазивным диагностическим методом на основе:**
- одновременной регистрации двух гамма-квантов, излучаемых при взаимной аннигиляции позитрона и электрона
- получения на позитронном томографе изображения от введенного пациенту внутривенно РФП с позитрон-излучающим радионуклидом.
- избирательном накоплении РФП в патологических очагах

Позитрон-излучающий радионуклид



ПЭТ-томограф Biograph фирмы Siemens



Компьютерная (ПЭТ) томография

Достоинства

- Высокое пространственное разрешение
- Короткое время исследования
- Метод послойного получения изображений

Возможности

- Диагностика заболеваний головного мозга, позвоночника и спинного мозга, легких, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, аорты и легочной артерии и ряда других органов

За создание метода компьютерной томографии присуждена Нобелевская премия (G.Hounsfield, A. Cormac, 1979)

Радионуклиды ПЭТ-томографии

Радионуклид	$T_{1/2}$	Радионуклид	$T_{1/2}$
^{11}C	20,4 мин	^{68}Ga	68,0 мин
^{13}N	9,96 мин	^{75}Br	98 мин
^{15}O	2,03 мин	^{76}Br	16,2 ч
^{18}F	109,8 мин	^{77}Kr	74,7 мин
^{30}P	2,5 мин	^{82}Rb	1,3 мин
^{38}K	7,6 мин	^{87}Zr	1,6 ч
^{49}Cr	42,0 мин	^{89}Zr	78,43 ч
^{62}Cu	9,8 мин	^{92}Tc	4,44 мин
^{64}Cu	12,7 ч	^{93}Tc	2,75 ч
^{63}Zn	38,1 мин	^{110}In	69 мин

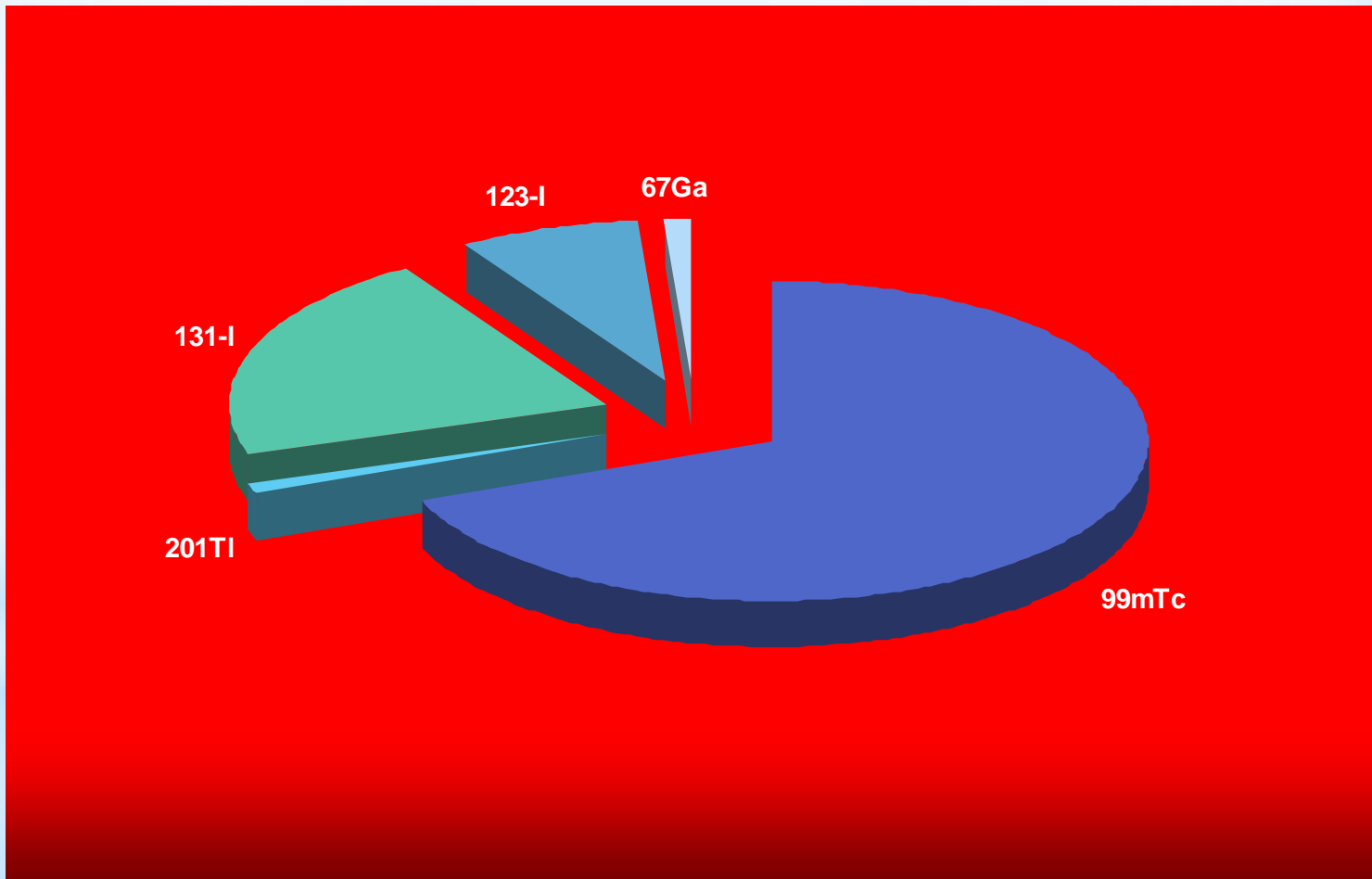
Места накопления радионуклидов в организме человека

Щитовидная железа	^{99}Tc , $^{123,125,131}\text{I}$,
Легкие	^{85}Kr , $^{133,135}\text{Xe}$, ^{222}Rn , ^{233}U , $^{238,239}\text{Pu}$
Печень	^{137}Cs , $^{58,60}\text{Co}$, ^{239}Np , $^{238,239,241}\text{Pu}$
Кости	^{14}C , ^{32}P , ^{65}Zn , $^{89,90}\text{Sr}$, ^{90}Y , ^{140}Ba , ^{147}Pr , $^{154,155}\text{Er}$, ^{226}Ra , ^{234}Th , ^{233}U , $^{238,239,241}\text{Pu}$
Селезенка	^{210}Po
Почки	^{106}Ru , $^{134,137}\text{Cs}$
Яичники	$^{40,42}\text{K}$, $^{58,60}\text{Co}$, ^{65}Zn , ^{85}Kr , ^{90}Y , ^{106}Ru , ^{131}I , $^{134,137}\text{Cs}$, ^{140}Ba , ^{239}Pu
Мышцы	$^{40,42}\text{K}$, $^{134,137}\text{Cs}$, $^{154,155}\text{Er}$
Кожа	^{35}S

Требования к РФП

- **высокое сродство и специфичность к облучаемым клеткам**
- **низкая скорость метаболизма по отношению к скорости распада радионуклидов**
- **равномерное распределение радионуклидов облучаемых клетках**
- **минимальное или отсутствие сродства к здоровым тканям**
- **минимальная радиационная доза**

Структура радиодиагностических исследований по используемым радионуклидам



Способы получения радиоизотопов

В ядерном реакторе

На ускорителях заряженных частиц

С помощью генераторов радионуклидов

Реакторные радионуклиды (ОФЭКТ, терапия)

Ядерная
реакция

Нуклид

(n, γ)

^{59}Fe , ^{63}Ni , ^{64}Cu , ^{75}Se , ^{99}Mo , ^{97}Ru , $^{125,131}\text{I}$, ^{153}Sm ,
 ^{188}W , ^{198}Au , ^{203}Hg ...

(n,p)

$^{32,33}\text{P}$, $^{69\text{m}}\text{Zn}$, ^{89}Sr ...

(n, α)

^{47}Sc ...

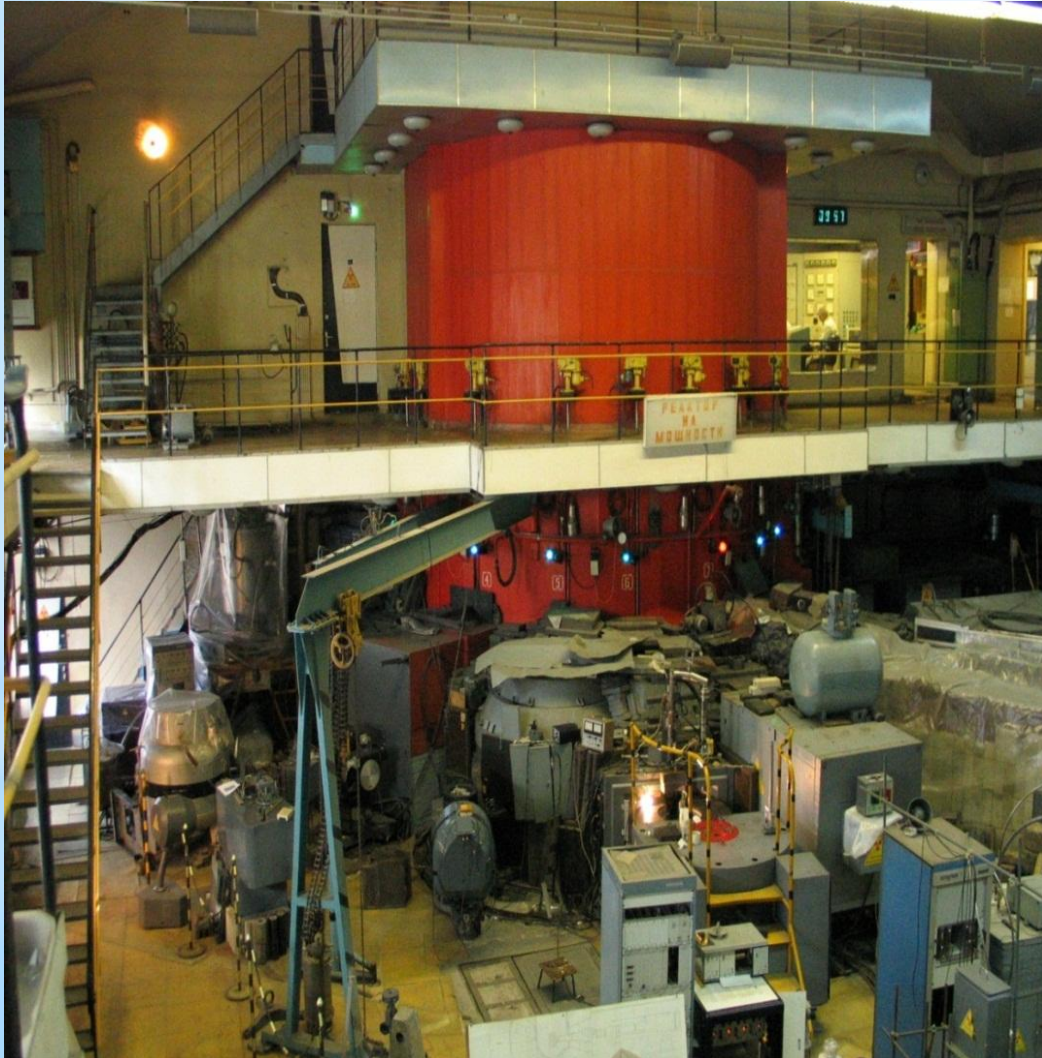
(n, 'n)

$^{117\text{m}}\text{Sn}$...

(n.f)

^{90}Sr , ^{99}Mo , ^{106}Ru , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{137}Cs ...

Исследовательский реактор ИР-8



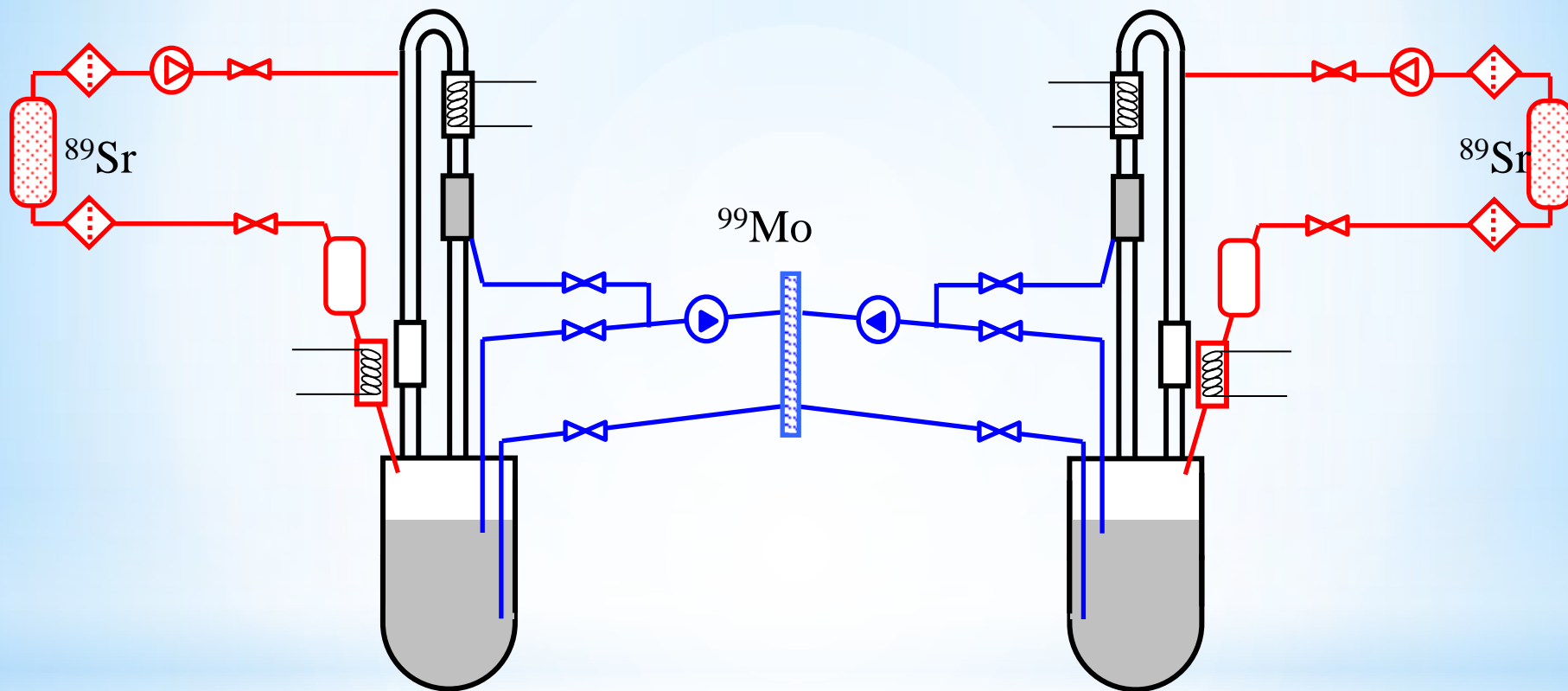
Разработаны технологии производства медицинских радионуклидов:

Хром-51,
Иттрий-90,
Молибден-99,
Йод-125, 131
Ксенон-127, 133,
Европий-152,
Лютеций-177,
Рений-186, 188,
Иридий-192,
Ртуть-197,
Золото-198

Исследовательский реактор ПИК



Реакторная установка с растворным топливом ARGUS 100



Мощность: $2 \times 50 \text{ кВт} = 100 \text{ кВт}$

Топливо: UO_2SO_4 , (20% по ^{235}U)

Годовая производительность: $^{99}\text{Mo} \sim 20\,000 \text{ кг}$

$^{89}\text{Sr} \sim 250 \text{ кг}$

Производство радионуклидов на циклотронах

Циклотрон	Энергия протонов, МэВ	Ядерные реакции	Основные производимые радионуклиды
Уровень I	≤ 10	(p,n), (p, α)	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
Уровень II	≤ 20	(p,n), (p, α)	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{67}Ga , ^{103}Pd , ^{109}Cd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{186}Re
Уровень III	≤ 45	(p,pn), (p,2n), (p,3n) и др.	^{22}Na , ^{38}K , ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{73}Se , $^{75-77}\text{Br}$, ^{81}Rb (^{81}Kr), ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl , ^{225}Ac
Уровень IV	≤ 200	(p,4n), (p,5n) и др.	^{22}Na , ^{28}Mg , ^{52}Fe , ^{67}Cu , ^{72}Se (^{72}As), ^{81}Rb (^{81}Kr), ^{82}Sr (^{82}Rb), ^{103}Pd , ^{109}Cd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{123}I , ^{149}Tb , ^{201}Tl

Циклотрон CYCLONE 10/5 (IBA)



Ионы - H^- , D^-

Энергия - 10 МэВ (p)

5 МэВ (d)

Ток ионов - 60 мкА (p)

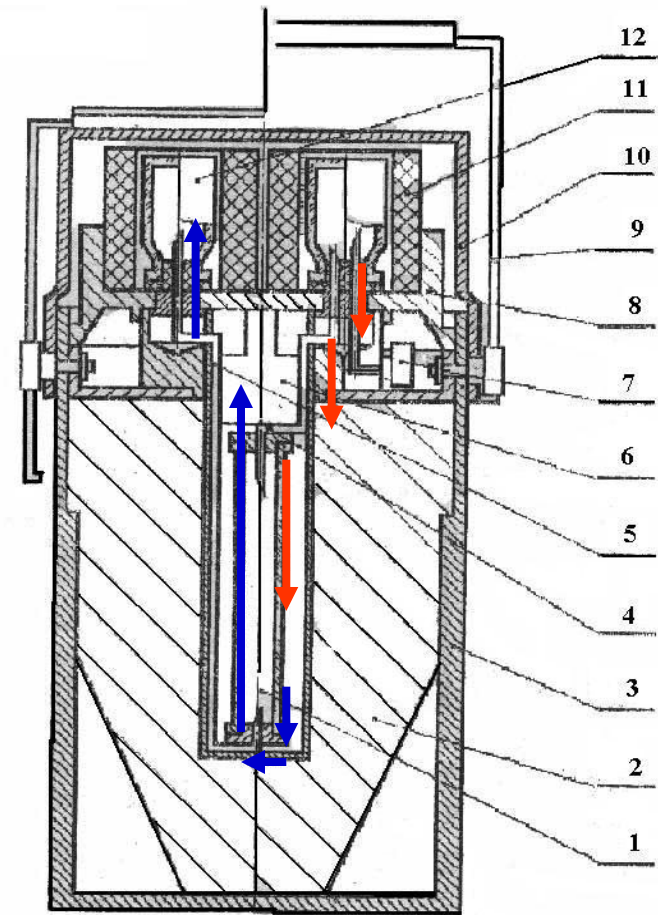
35 мкА (d)

^{99m}Tc -генератор

**ГТ-2м, ФЭИ
Обнинск**

**Сорбент
Оксид Mn/оксид Al
Многослойный
pH элюата 4,0 – 7,5**

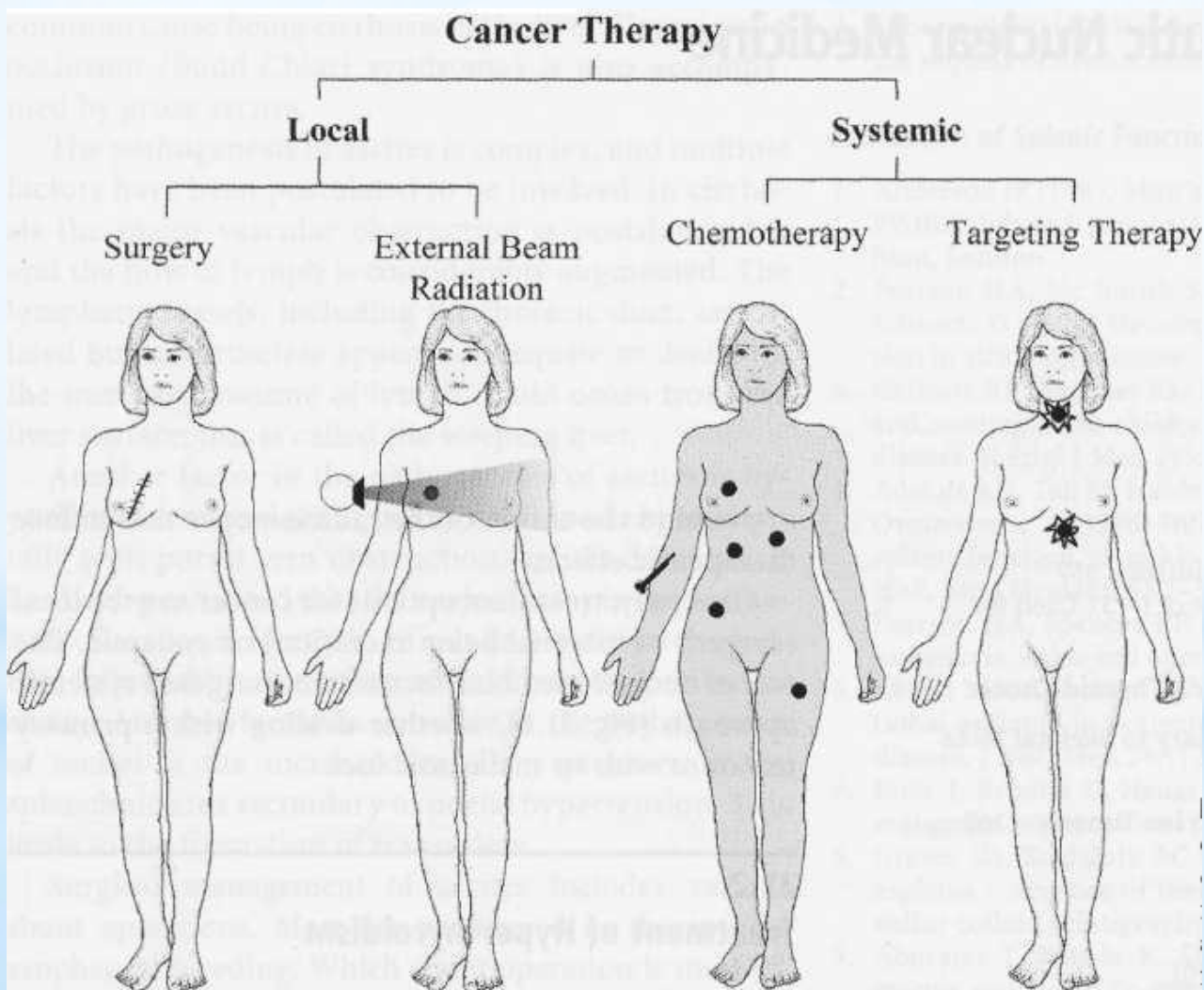
Молибден-технециевый генератор представляет собой колонку, заполненную гранулами оксида алюминия с адсорбированным на нём $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$. Его дочерний радионуклид (^{99m}Tc) находится в колонке в виде пертехнетата натрия – $\text{Na}^+(\text{TcO}_4)^-$. Уровень ^{99m}Tc в генераторе зависит как от распада ^{99}Mo и самого Na^+ - пертехнетата, так и от интенсивности элюирования последнего для диагностического использования



Общий вид генератора в транспортном положении
1- колонка; 2- радиационная защита; 3- корпус генератора;
4- линия элюента; 5- линия элюата; 6- пробка защитная; 7- фильтр;
8- фланец генератора; 9- транспортная ручка; 10 - крышка; 11- вкладыши предохранительный; 12- флакон с бензиловым спиртом

Радионуклидная терапия

Современные методы терапии рака (классическая триада онкологии – хирургическое лечение, химиотерапия, лучевое воздействие + РФП)



Преимущества радионуклидной терапии перед другими видами лучевой терапии

- **Высокая толерантность нормальных тканей**
- **Незначительные побочные эффекты**
- **Полная реализация энергии β -частиц на расстояниях не более нескольких миллиметров, а α -частиц – на расстояниях нескольких десятков микрон**
- **Возможность формирования в патологических очагах больших поглощенных доз (100-1000 Гр)**

Радионуклиды терапевтического назначения

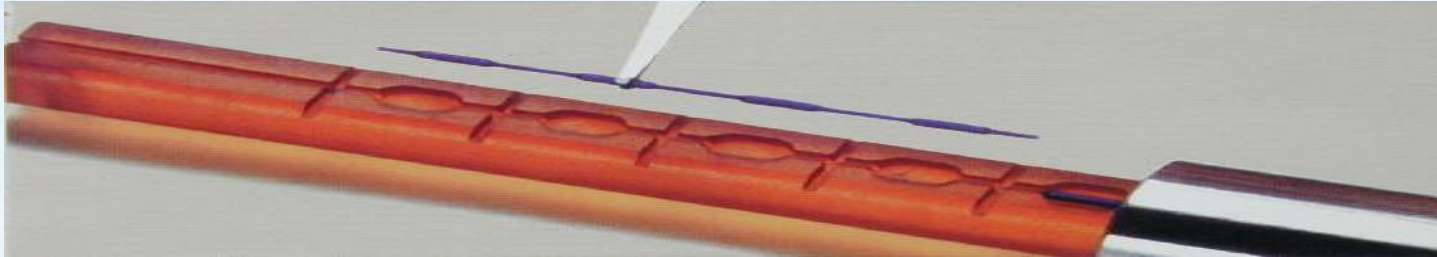
Радионуклид	Область применения
$^{32,33}\text{P}$	Ревматоидный артрит, костные метастазы
^{89}Sr	Костные опухоли и метастазы
^{90}Y	Заболевания сердца, рак простаты, печени
^{103}Pd	Опухоли простаты
^{131}I	Рак щитовидной железы, толстой кишки, опухоли мозга
^{153}Sm	Ревматоидный артрит, костные опухоли и метастазы
^{165}Dy	Ревматоидный артрит, рак печени
^{188}Re	Заболевания сердца, костные опухоли и метастазы
$^{212,213}\text{Bi}$	Радиоиммунотерапия
^{225}Ac	Радиоиммунотерапия

Микроисточники на основе ^{125}I для лечения опухолей предстательной железы

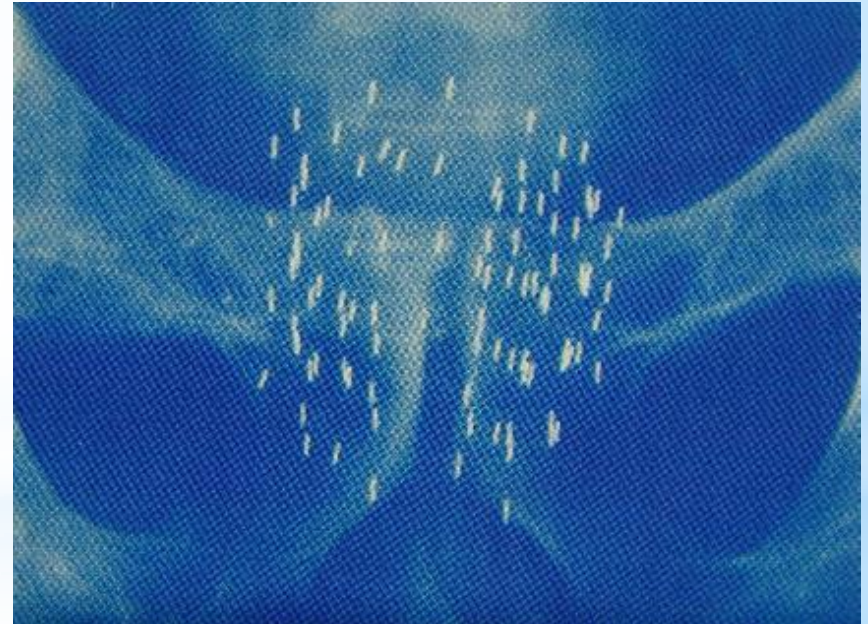


Применение микроисточников ^{125}I

Микроисточники



Введение микроисточников в орган



Рентгенограмма распределения микроисточников в органе

α-излучающие радионуклиды

- **Bi-213** Ac-225/Fr-221/At-217/Bi-213 (in vivo генератор)
- **Bi-212** Pb-212/Bi-212 (in vivo генератор)
- **At-211** Ra-223/Rn-219/Po-215/Pb-211 (in vivo генератор)
- **Tb-149**

Преимущества

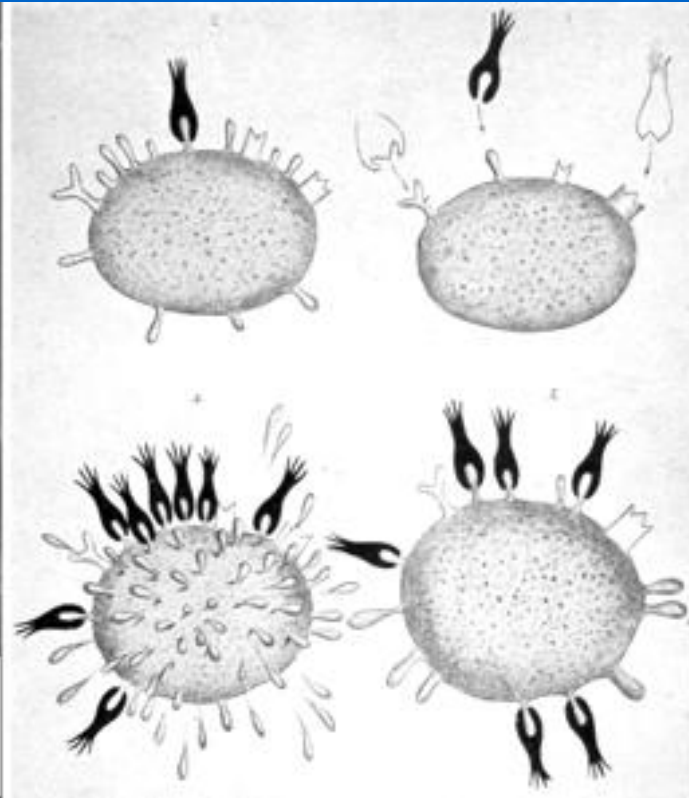
- высокая линейная передача энергия (100 кэВ/мм)
- короткий пробег (60-100 мкм) в окружающих тканях
- 100 раз большая возможность

**Адресная доставка радионуклидов.
«Таргетная» терапия.**

«Волшебная пуля» Пауля Эрлиха



P. Ehrlich



Пауль Эрлих
1854-1915

Нобелевская
премия 1907

«Волшебная
пуля»

← Адресная часть
(«краситель»)



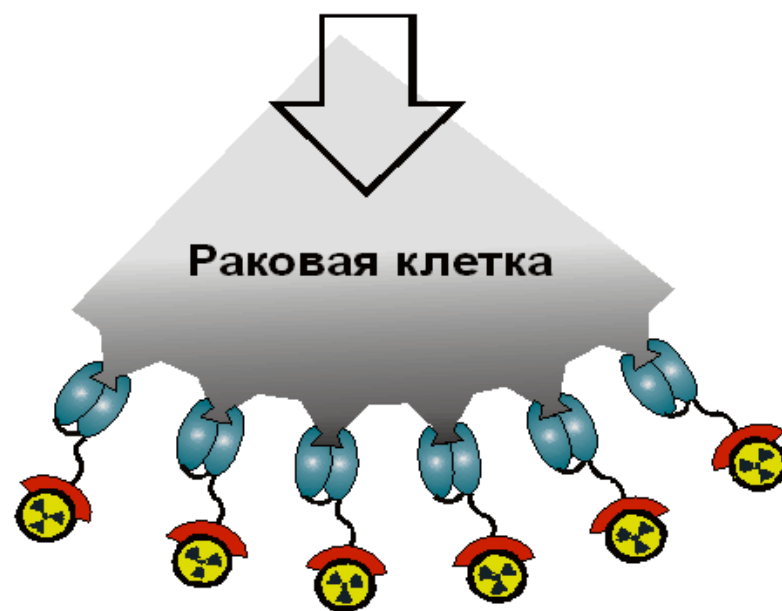
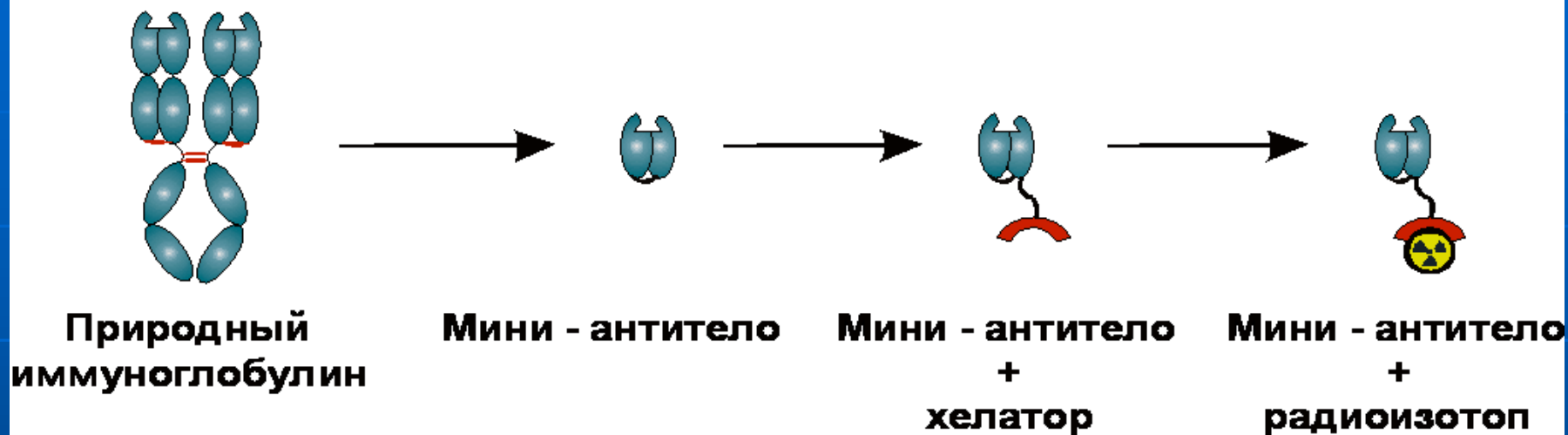
↔ Связывающая
часть

↔ Эффекторная часть
(мышьяк)

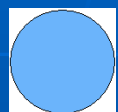


«Препарат 606»

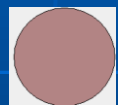
Радиоиммунотерапия злокачественных новообразований с помощью конъюгатов генно-инженерных антител с α -излучателями



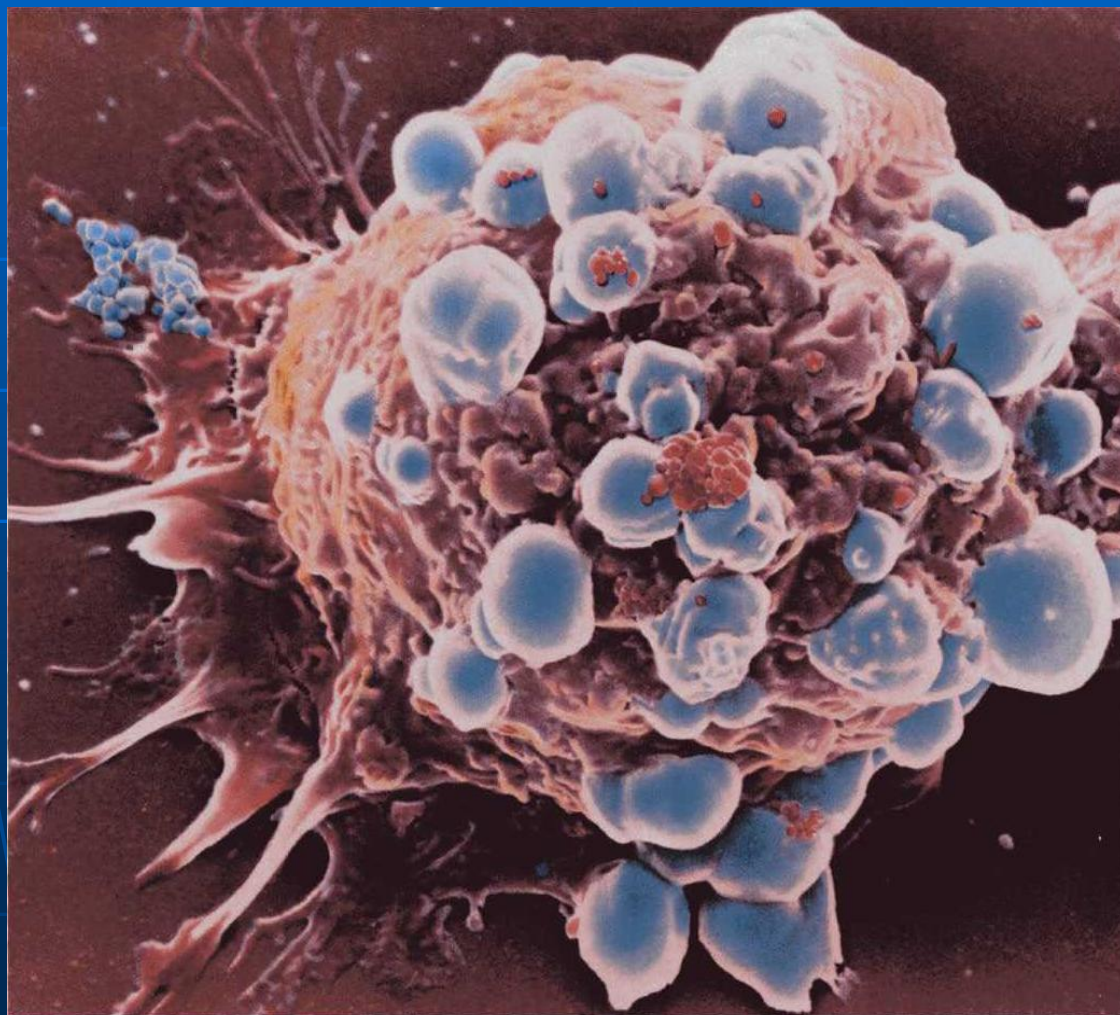
Радиоиммунотерапия с использованием α -частиц (компьютерная реконструкция)



Антитело, меченное
 α - излучателем
(3-5 нм)

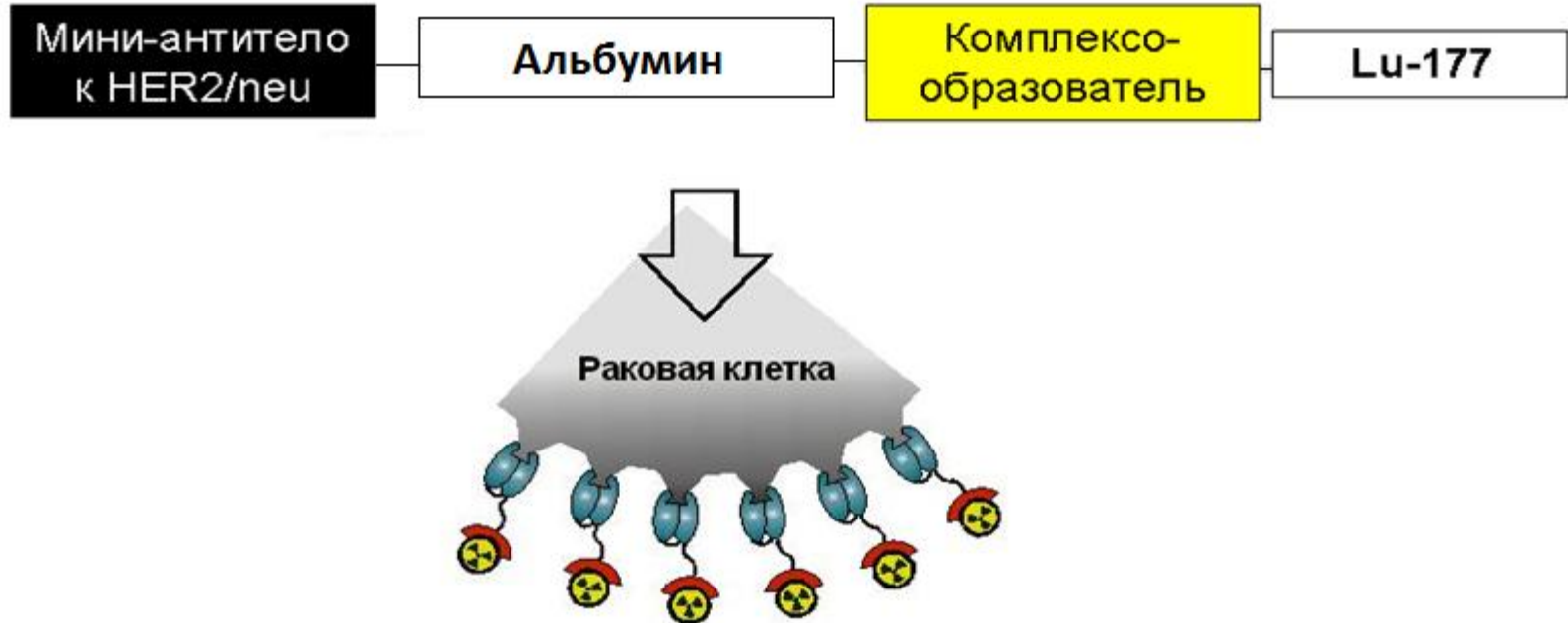


Раковая клетка
(20-25 мкм)



Радиоиммуноterapia злокачественных новообразований с помощью конъюгатов генно-инженерных антител с радионуклидами

В основе метода лежит синтез специальных наночастиц, снаряженных антителами к специфическим биомаркерам, характерным преимущественно для злокачественных клеток. Наночастицы, снабженные антителами доставляются в тело человека методом локальной инъекции, либо инъекцией в поток крови и сосредотачиваются в поврежденной раком ткани. При распаде радионуклида Lu-177 испускаются β -частицы, которые обладая высокой начальной энергией разрушают раковую клетку



Соисполнители работ по проекту

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН

Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П.А. Герцена

Медицинский радиологический научный центр РАМН

ООО «Центр развития ядерной медицины»

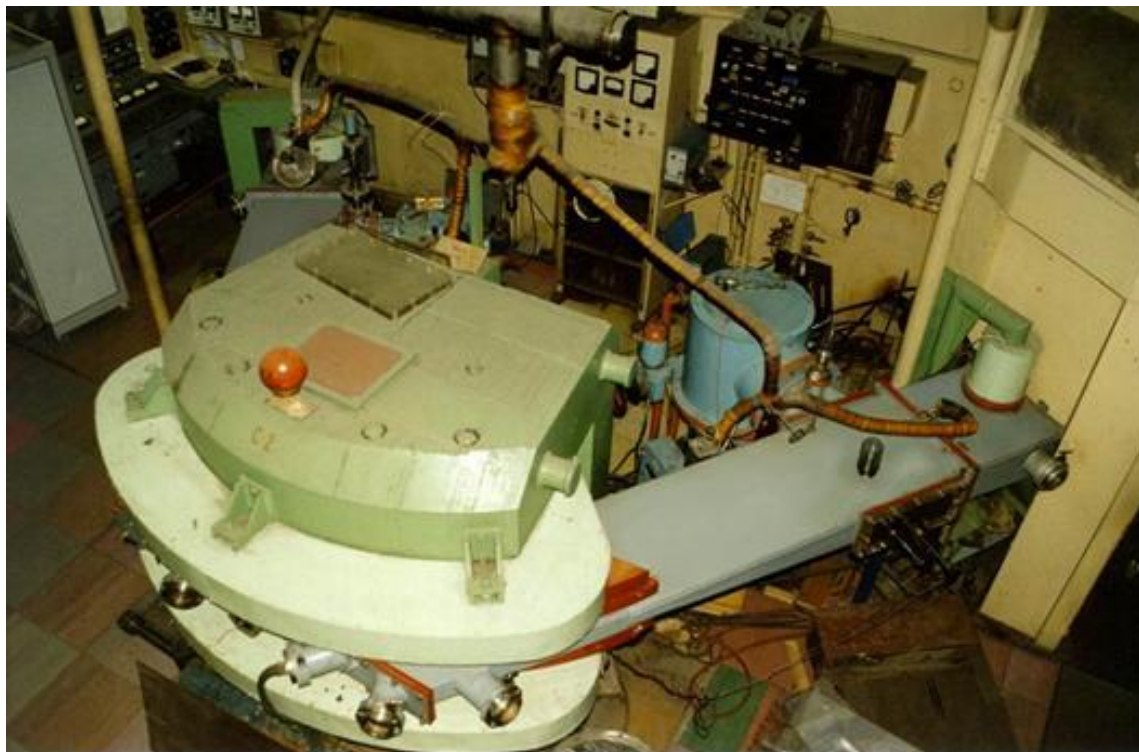
ООО «Технология медицинских полимеров»

Полный цикл производства радионуклида Lu-177

- получение стабильного изотопа иттербий-177
- изготовление и облучение мишеней ;
- переработка облученного сырья;
- измерения активности и контроль качества продукции.

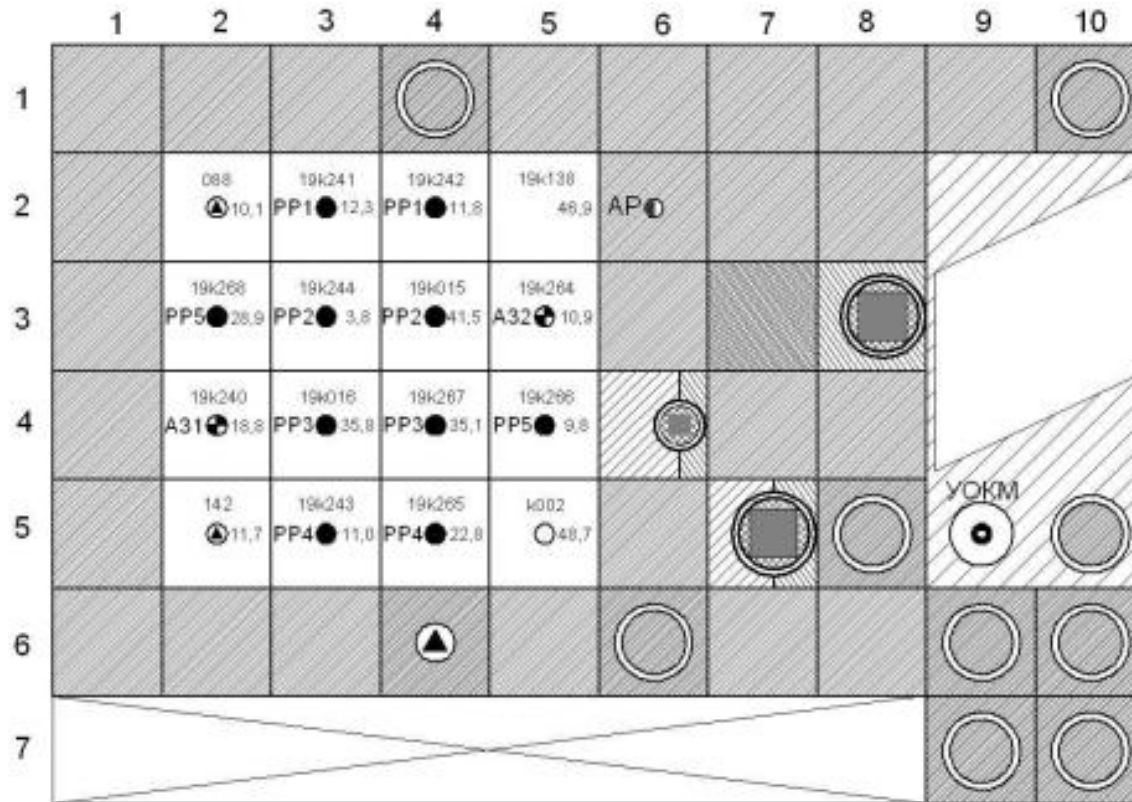


Получение стартового изотопа иттербий-176 на электромагнитном сепараторе С-2



Изотоп, а.е.м	Концентрация изотопов, % отн.						
	168	170	171	172	173	174	176
ϵ_{enr} %	<0,05	<0,05	<0,10	<0,05	<0,05	0,12±0,03	99,75±0,10
N_{enr} см ⁻³	1,19E19	1,19E19	2,38E19	1,19E19	1,19E19	2,856E19	2,374E22
ϵ_{nat} %	0,13	3,05	14,3	21,9	16,12	31,8	12,7
N_{nat} см ⁻³	3,09E19	7,25E20	3,40E21	5,21E21	3,83E21	7,56E21	3,02E21

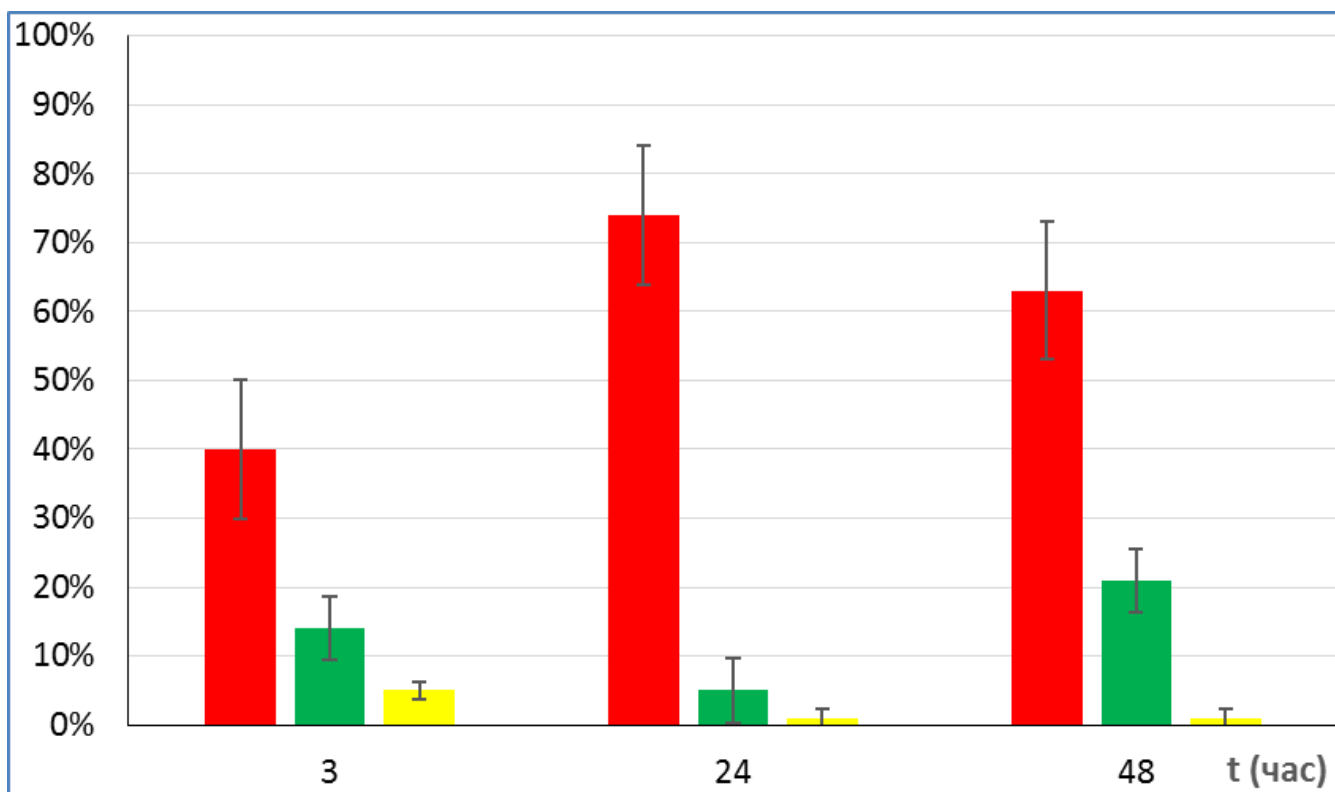
Расположение ампулы с ^{176}Yb в реакторе ИР-8



- место размещения АУ

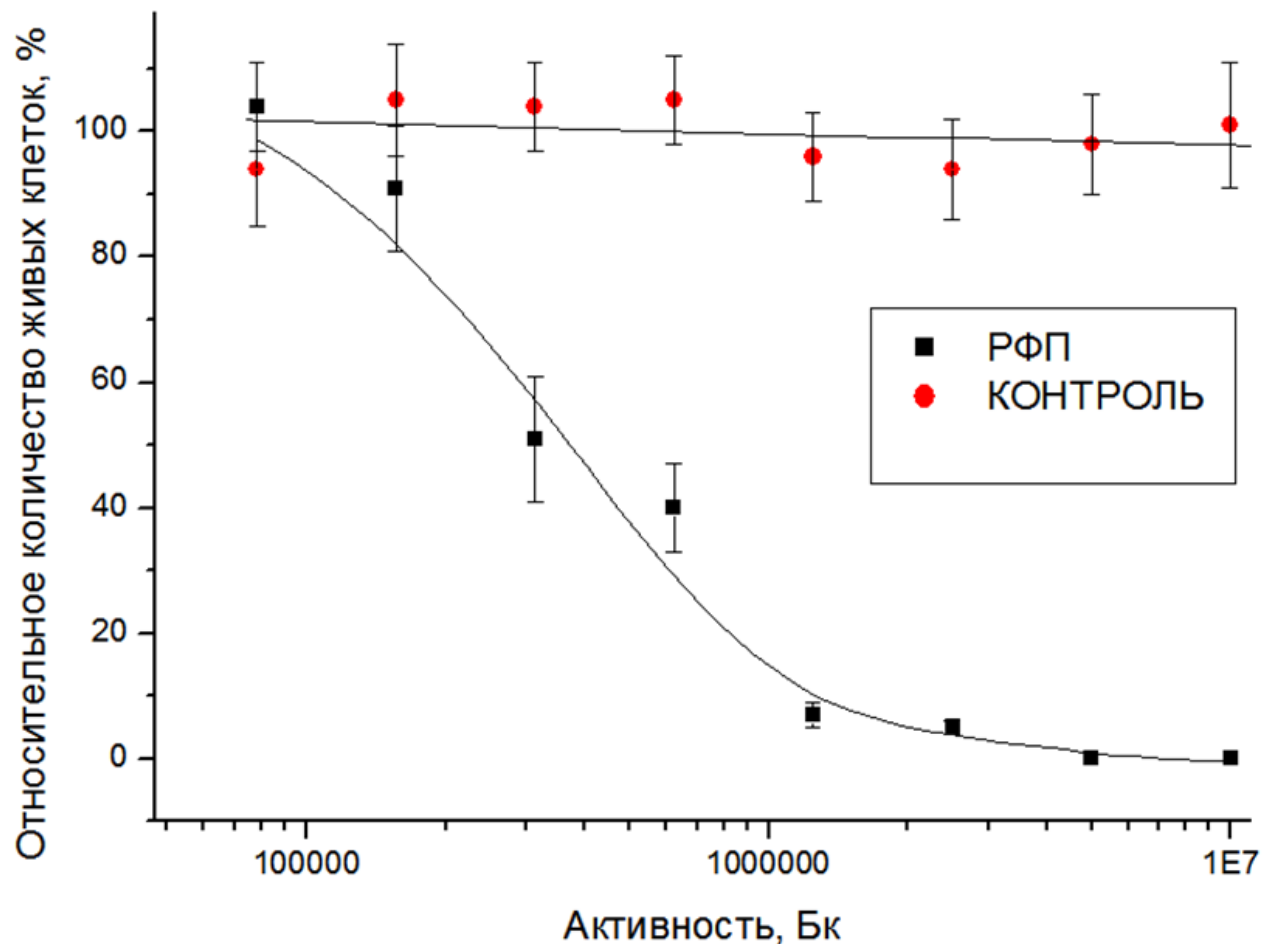
Автоматизированный модуль синтеза





Специфика связывания РФП с клетками

- - BP - лунки с HER2-положительными клетками
- - MP - лунки с HER2-отрицательными клетками
- - CP - лунки, где клеток не было



Цитотоксическое влияние РФП на рост культуры клеток РМЖ человека клеточной линии BT-474 с высокой экспрессией HER2/neu

Исследуемое вещество	Доза ^{177}Lu , мКи/мышь	Сутки после начала воздействия			
		0	3	7	10
		Объем опухоли, мм ³			
«РФП- ^{177}Lu »	200	23±1	27±32	85±9	82±14
«РФП- ^{177}Lu »	100	22±1	38±7	55±5	112±26
МА-ЧСА-ДОТА	-	23±4	35±8	100±21	181±33

Динамика роста опухоли ВТ474 у мышей nude после внутривенного введения РФП и контрольного вещества