

Божко Наталья Сергеевна

**Аппаратурно-программный комплекс определения радиохимической
чистоты препаратов, используемых в ядерной медицине**

Специальность 01.04.01 – «Приборы и методы экспериментальной физики»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва, 2017 г.

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Научный руководитель:	Колесников Святослав Владимирович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Прикладная ядерная физика» Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ»
Официальные оппоненты:	Потапов Виктор Николаевич, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник отдела новых средств и методов диагностики Управления «Реабилитация» НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва.
	Ярына Владимир Петрович, доктор технических наук, заместитель начальника НИО-4 по научно-методической и экспертной работе, Всероссийский Научно-Исследовательский Институт Физико-Технических и Радиотехнических измерений, г. Москва
Ведущая организация	АО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматики»

Защита состоится 22 декабря 2017 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 002.034.01 на базе ИАП РАН по адресу: 198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31-33, лит. А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ИАП РАН по адресу: 198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31-33, лит. А и на сайте www.iairas.ru или www.iai.rssi.ru. Отзывы на диссертацию и автореферат направлять по адресу: 198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31-33, лит. А.

Автореферат разослан

«__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор физико-математических наук.



А.Л. Буляница

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В современной медицине одно из ведущих мест в диагностике заболеваний занимают радионуклидные методы исследования, для которых используются радиофармацевтические препараты. Основой препаратов является транспортная молекула, доставляющая его в нужный орган, к которой химически присоединен радиоактивный изотоп [1,2]. В препарате присутствуют различные примесные молекулы, к которым также присоединяется радионуклид, что негативно влияет на качество обследования пациентов. Для определения доли активности радионуклида, присутствующего в химической связи с основным веществом, в общей активности радионуклида в препарате используется параметр радиохимическая чистота (РХЧ), являющийся основным показателем качества препаратов [3]. *РХЧ – это отношение активности радионуклида, присутствующего в основной форме химического вещества, к общей активности радионуклида в препарате.*

Для разделения различных молекул препарата используют тонкослойную хроматографию. Результатом хроматографирования является распределение молекул по подвижности и размеру, которое определяется в результате анализа экспонированной хроматографической полоски (ХП) на хроматограмм-сканере. Принцип его работы заключается в том, что детектор гамма- или бета-излучения, расположенный в коллиматоре с узкой щелью, фиксирует количество импульсов от ХП, равномерно движущейся под коллиматором перпендикулярно щели. Использование приборов такого типа существенно ускоряет процесс измерения РХЧ (по сравнению с методом нарезания полоски и измерения скорости счета от каждого участка на радиометре), позволяет его полностью автоматизировать и визуализировать распределение активности по полоске. Однако хроматограмм-сканер приносит дополнительную погрешность в измерения относительной активности на участках полоски, которая зависит от конструктивных особенностей используемого прибора.

Норматив на РХЧ для препаратов составляет (95 - 99) %. Это означает, что метод измерений должен фиксировать разницу в значениях менее 1%, а в используемых до настоящего времени приборах невозможно было достичь такой точности. Измерения РХЧ являются обязательными с 2016 года для всех отделений радионуклидной диагностики¹. Разработка прибора для сканирования полос тонкослойной хроматографии с меткой радиоактивного изотопа, позволяющего проводить измерения радиохимической чистоты препаратов с погрешностью 1% , является важной научно-технической задачей в области ядерной медицины.

¹ Согласно приказу Министерства Здравоохранения № 211 от 27.04.2015 «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях»

Цель диссертационной работы

Разработка аппаратного комплекса и метода измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов с высокой точностью.

Для этого решались следующие задачи:

- анализ существующих методов и приборов для сканирования хроматографических полос с меткой радиоактивного изотопа;
- разработка математической модели, которая связывает технические параметры сканера хроматограмм и результаты измерений относительной активности на участках объекта;
- разработка нового сканера хроматограмм, создание программного и методического обеспечения, позволяющих проводить измерения с высокой точностью;
- разработка метода контроля за сохранностью метрологических характеристик аппаратного комплекса (калибровка, периодическая поверка, внутрिलाбораторный контроль).

Научная новизна работы

1. Предложен новый метод расчета радиохимической чистоты по отснятой хроматограмме, в котором учтены физические процессы, влияющие на результат измерений: рассеяние излучения на конструктивных элементах сканера, кратковременная нестабильность счетной характеристики, изменяющееся с загрузкой мертвое время детектора. Метод позволяет определять приборную погрешность измерений с учетом статистических флуктуаций скоростей счета на участках исследуемого объекта и кратковременной нестабильности счетной характеристики.

2. Разработан и создан новый аппаратурно-программный комплекс для измерения радиохимической чистоты препаратов с оригинальными техническими решениями, что позволило уменьшить чувствительность к рассеянному излучению с 3% до 0,7%. Реализация нового метода измерений в аппаратурном комплексе дала возможность измерения радиохимической чистоты препаратов с приборной погрешностью менее 1%.

3. Впервые введены и теоретически обоснованы метрологические характеристики (пространственное разрешение, интегральная чувствительность, разброс результатов многократных измерений одного образца и др.) для контроля стабильности работы средств измерений радиохимической чистоты препаратов, основанных на методах гамма-спектрометрии, и предложены способы их проверки.

Положения, выносимые на защиту

1. Оригинальные технические решения, (спектрометрическое выделение полезного сигнала, усовершенствование каретки, коллиматора и платы управления) позволили улучшить метрологические характеристики прибора

(пространственное разрешение 3 мм, чувствительность к рассеянному излучению менее 0,7 %, мертвое время 3 мкс, кратковременная нестабильность работы менее 0,5%).

2. Предложенный метод расчета радиохимической чистоты и неопределенности измерения учитывает физические явления, приводящие к различию между распределением активности по длине объекта и полученным распределением скорости счета, и позволяет измерять радиохимическую чистоту радиофармацевтических препаратов с погрешностью менее 1%, что подтверждено при проведении испытаний прибора на основных отечественных препаратах.

3. Приведенные в работе значения технических и метрологических характеристик приборов данного типа, методы и средства их контроля (процедуры оперативного контроля и методика поверки) обеспечивают возможность измерения радиохимической чистоты с высокой точностью, что подтверждено теоретически и экспериментально.

Научная значимость работы.

1. Разработанный метод измерений может быть использован для создания и дальнейшего развития измерительной аппаратуры для ядерной медицины.

2. Созданный аппаратный комплекс для измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов, в котором реализован новый метод, позволяет решать научные и практические задачи ядерной медицины и расширяет возможности данной области науки в части исследований характеристик новых радиофармацевтических препаратов и уточнения параметров существующих препаратов.

Практическая значимость работы

Результаты работы использованы для создания прибора Гамма-Скан 01А, который включен в государственный реестр средств измерений и серийно выпускается в ООО «НТЦ Амплитуда». В частности, он установлен и используется в следующих организациях: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, ФГУП Медрадиопрепарат, ЗАО «Фарм-Синтез», АО НИИТФА, ООО «РОНИК», ОАО ГЦ НИИАР. Прибор Гамма-Скан 01А имеет свидетельство об утверждении типа средства измерений, выданное ФГУП «ВНИИМ им. Менделеева». Подана заявка на патент на полезную модель.

Апробация работы

Основные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, докладывались на XII-м международном совещании «Проблемы прикладной спектрометрии и радиометрии» в 2015 г. (СПб), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов РАДИОФАРМА-2015» 2015 г. (г.Москва), XX ежегодном международном семинаре «Спектрометрический анализ.

Аппаратура и обработка данных на ПЭВМ” 2013г (г.Обнинск), 25th Conference of Nuclear Societies in Israel 2010г.

Все основные результаты диссертационной работы изложены в **9 печатных работах** в периодических научных изданиях, из них 4 работы в изданиях, включенных ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, из которых 2 издания, индексируемых в базе данных Scopus.

Личное участие автора

Все результаты, представленные в работе, получены либо автором лично, либо при его определяющем участии:

Автором создан прибор для сканирования полос тонкослойной хроматографии с меткой радиоактивного изотопа, исследованы физические процессы, влияющие на точность метода;

Автором построена математическая модель, описывающая влияние физических процессов на результат сканирования и предложен метод их учета;

Автор являлся ведущим исполнителем в подготовке и проведении всех экспериментов и тестов прибора, осуществляла обработку и анализ полученных результатов;

Автор внес основной вклад в подготовку публикаций по теме диссертации в российских и зарубежных журналах, а также докладов на международных и отечественных конференциях и выставках.

Структура и объем диссертационной работы

Работа состоит из введения, пяти глав, заключения. Работа содержит 106 страниц основного текста, 39 рисунков, 16 таблиц, список литературы из 62 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, раскрыты научная новизна и практическая значимость.

В первой главе описан метод планарной хроматографии, способы анализа ХП и физические основы хроматограмм-сканера.

Основой любого радиофармацевтического препарата является транспортная молекула, доставляющая препарат в нужный орган, с химически присоединенным к ней радионуклидом, излучение от которого используется для визуализации органа. В силу ряда причин [1] часть радионуклида в препарате присутствует в химической связи с примесными молекулами или ионами. Поэтому необходимо проводить контроль за количеством примесных молекул с меткой радионуклида.

Для разделения различных молекул препарата используется тонкослойная хроматография [4]. Небольшое количество исследуемого вещества наносят точно на ХП, которая является неподвижной фазой (рис.1). Край полоски

помещают в раствор (подвижная фаза), который движется по ХП и уносит с фронтом исследуемое вещество. Подвижность различных молекул исследуемого препарата отличается, и происходит их разделение по длине ХП. В качестве неподвижной фазы используют силикагель на подложках из стекла или алюминиевой фольги, различные типы бумаг и др. В качестве подвижной фазы используют различные растворители: физраствор, воду, метанол, различные кетоны и др.

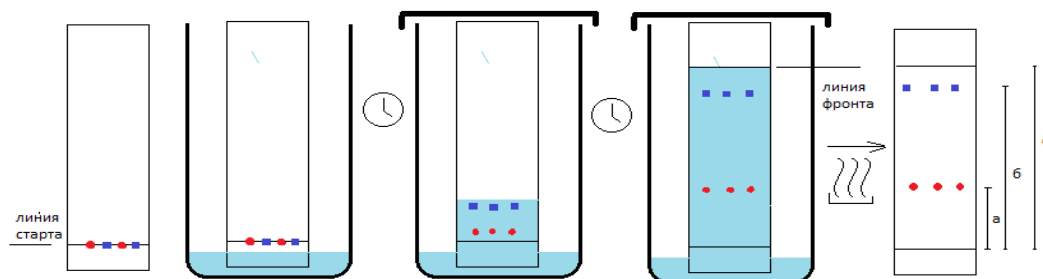


Рис. 1 – Процесс разделения вещества на компоненты методом планарной хроматографии. Квадратные и круглые точки обозначают различные компоненты препарата. а, б, ф – расстояния, которые прошли первый и второй компонент и фронт растворителя соответственно

Результатом хроматографирования является распределение различных молекул с меткой радиоактивного изотопа по длине полоски. Вид распределения активности по полоске зависит от подвижности молекул и индивидуален для каждого препарата.

Способы анализа ХП:

- путем разрезания на отрезки с последующим измерением активности каждого отрезка на радиометре,
- либо с применением хроматограмм-сканеров с коллимированными детекторами ионизирующего излучения [5].

Преимуществами первого метода является независимость измерений скоростей счета на каждом вырезанном участке (рис 2а), однако он непригоден для массового использования в силу высокой трудоемкости и невозможности точно уловить разделение компонент препарата, что искажает реальное распределение.

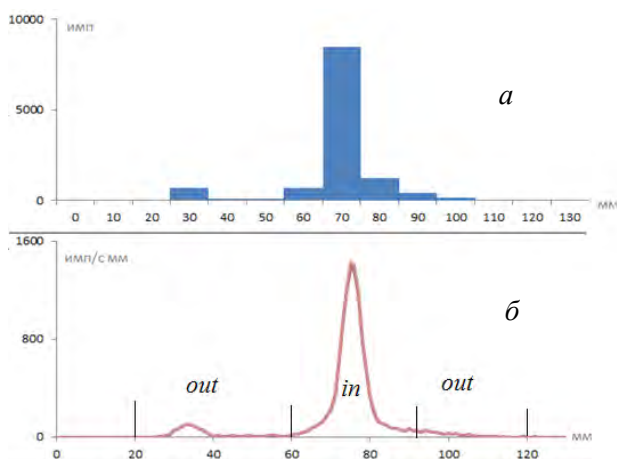


Рис. 2 – Результат измерений ХП с препаратом «Пентатех-^{99m}Tc» методом разрезания ХП на участки и радиометрии каждого участка (а) и методом сканирования на сканере хроматограмм (б)

Метод сканирования является более эффективным и позволяет автоматизировать процесс измерений. Известны зарубежные образцы хроматограмм-сканера [6,7,8]. Детектор ионизирующего излучения помещается в защиту с узким коллимирующим отверстием (рис. 3). ХП крепится на специальную подложку, которая помещается на подвижную каретку, и перемещается поперек щели коллиматора.

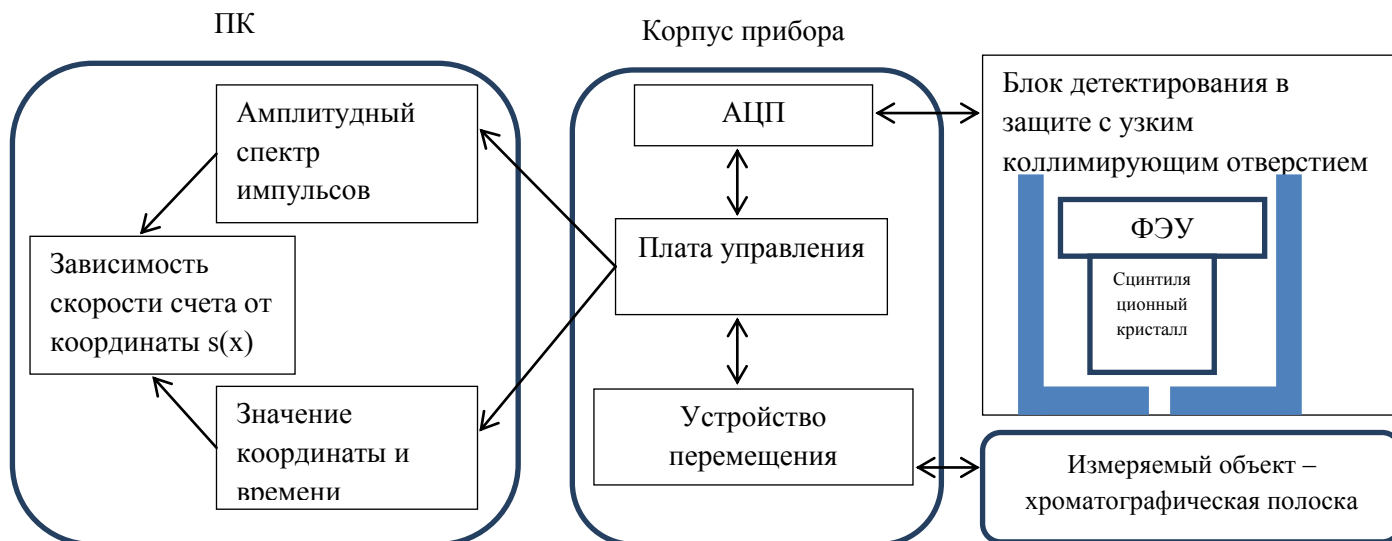


Рис. 3 – Принципиальная схема устройства сканера хроматограмм. Детектор ионизирующего излучения помещен в защиту с узким коллимирующим отверстием. Исследуемая полоска располагается на подвижной каретке и перемещается перпендикулярно щели защиты.

Результатом сканирования является распределение скорости счета по длине ХП $s(x)$ (рис. 2б). Назовем in – интервал на отснятой хроматограмме, в который попадает основная форма химического вещества, out – все остальные интервалы (рис. 2б). РХЧ рассчитывается как

$$R \equiv \frac{A_{in}}{A_{in}+A_{out}} \approx \frac{S_{in}}{S_{in}+S_{out}} \quad (1)$$

где A_{in} , A_{out} – активность радионуклида на интервалах in и out , S_{in} , S_{out} – значение интегральной скорости счета на интервале in и out на распределении $s(x)$. Знак приближительного равенства отражает тот факт, что распределение скорости счета отличается от истинного распределения активности по ХП. Для корректного расчета РХЧ и неопределенности ее измерения необходим учет всех физических процессов, приводящих к искажению распределения скорости счета относительно истинного распределения активности.

Во второй главе рассмотрены физические явления, приводящие к искажению распределения скорости счета и построена математическая модель, учитывающая эти явления.

На каждом шаге сканирования детектор регистрирует амплитудный энергетический спектр импульсов, обусловленных взаимодействием фотонов с

детектором. Регистрируемый спектр является суммой составляющих, связанных со следующими источниками (рис. 4а):

- фотоны гамма-фона в помещении, регистрируемые детектором – N_F ;
- фотоны, излученные радионуклидом, прошедшие сквозь щель коллиматора и оставившие всю свою энергию в сцинтиляционном кристалле детектора – N_N . Они образуют пик полного поглощения (ППП) на энергетическом спектре (см.рис. 4б).

- фотоны, излученные радионуклидом, прошедшие сквозь материал коллиматора без взаимодействий и оставившие всю свою энергию в кристалле детектора – N_B . Форма спектра этой составляющей тоже описывается ППП;

- фотоны, излученные радионуклидом и претерпевшие взаимодействия в материалах коллиматора, подложки, каретки и др – N_K . Форма спектра этой составляющей описывается комптоновской кривой.

Полезным сигналом является N_N , а прочие взаимодействия N_F , N_K , N_B являются паразитными. Средняя частота импульсов (далее скорость счета) в широком энергетическом окне ППП складывается как из взаимодействий, обусловленных попаданием фотонов, вылетевших из участка ХП, находящегося точно под щелью коллиматора, так и обусловленных «подсветкой» от частей ХП, находящихся сбоку от щели коллиматора, и их полное спектрометрическое разделение невозможно. Это связано во-первых с тем, что край комптоновской части спектра заходит в энергетический интервал ППП, а во-вторых подсветкой в ППП от линий с более высокой энергией.

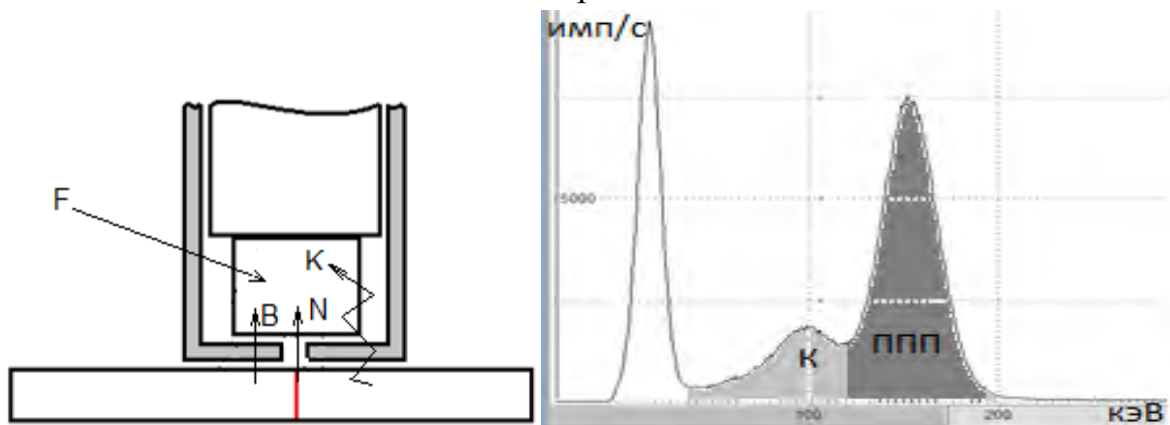


Рис. 4а – Составляющие регистрируемого энергетического спектра: F – фон, N – прямое нерассеяное излучение от участка ХП, расположенной точно под щелью K – рассеяное излучение от боковых участков ХП, B – нерассеяное излучение от боковых участков ХП.

Рис. 4б – Энергетический спектр ^{123}I CsI25x25(Tl). Полное спектрометрическое разделение скорости счета в области ППП и комптоновской части спектра невозможно

Пусть хроматографическая полоска представляет собой тонкий линейный радионуклидный источник с активностью A , движущийся поперек щели коллиматора. Зависимость чувствительности от позиции тонкого линейного

источника удобно представить в виде произведения двух множителей $\varepsilon(x) = P \cdot p(x)$ – интегральной чувствительности P и функции отклика сканера на излучение тонкого источника $p(x)$, такой, что $\int_{-\infty}^{\infty} p(x) \cdot dx = 1$.

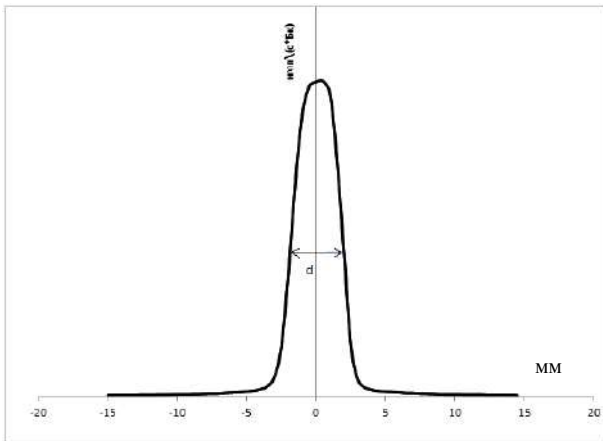


Рис. 5 – Зависимость чувствительности детектора от положения идеально тонкого источника. По оси Y : ε – чувствительность ($c^{-1} \text{Бк}^{-1}$), по оси X : позиция источника, мм, 0 соответствует положению источника под центром щели коллиматора.

Интегральная чувствительность является количественной характеристикой прибора для заданных параметров сканирования и равна $P = S/A$, где S – интегральная скорость счета на всей длине сканирования. Функция отклика $p(x)$ в дальнейшем рассматривается как характеристика сканера, определяемая при градуировке, и является общей для всех измерений данного радионуклида для данных параметров сканирования. Основными характеристика функции отклика являются:

- пространственное разрешение d – ширина пика на полувысоте, мм;
- чувствительность к рассеянному излучению, которая по смыслу является долей паразитного сигнала в общем $N_{B+F+K}/N_{N+B+F+K}$, и вычисляется по функции

отклика как
$$\xi = \frac{\int_{-len}^{-d} p(x) + \int_d^{len} p(x)}{\int_{-len}^{len} p(x)}$$
.

Связь между распределением скорости счета и распределением активности по ХП $q(x)$ с учетом функции отклика и интегральной чувствительности можно записать как:

$$s(x) = \int p(x - x') \cdot q(x') \cdot P(x) \cdot \frac{(1 - \tau_m)}{v(x')} \cdot (1 + \delta_{доп}) dx' \quad (2)$$

где:

$q(x')$ – распределение активности по ХП, [Бк/мм]

$p(x-x')$ – отнормированная на единицу функция отклика прибора на идеально тонкий источник;

$P(x)$ – интегральная чувствительность прибора, имеющая флуктуации по ходу движения в силу несовершенства прибора, $[(c \cdot \text{Бк})^{-1}]$;

$v(x')$ – скорость движения каретки относительно детектора [мм/с];

τ_m – мертвое время в относительных единицах, вычисляемое как мертвое время в микросекундах умноженное на скорость счета на всей энергетической шкале детектора на данном шаге сканирования $\tau_m = \tau[c] \cdot s[1/c]$;

$\delta_{доп}$ – поправка, учитывающая прочие влияющие факторы. Эмпирически показано что величина данной поправки менее 0,01, что означает что прочие (не

учтенные данной моделью) факторы не имеют решающего значения при получении распределения скорости счета.

Значение интегральной чувствительности, мертвого времени и скорости сканирования могут претерпевать изменения по ходу сканирования, связанные с неравномерностью движения каретки, флуктуациями в напряжении питания и геометрическим фактором, и различны для интервалов in и out. Значение активности на выбранном интервале выразим через интегральную скорость счета на данном интервале (аналогично для интервала out):

$$A_{in} = S_{in} \cdot v_{in} \cdot (1 - t_{min}) / P_{in} \quad (3)$$

Введем величину $c = \frac{P_{in}/v_{in} \cdot (1-t_{min})}{P_{out}/v_{out} \cdot (1-t_{min})}$ – параметр, характеризующий стабильность характеристик прибора за время сканирования. Математическое ожидание c для серии измерений равно 1, а дисперсия c не превышает некоторого предела, характеризующего кратковременную нестабильность работы прибора. Подставим c в формулу (1) и выразим R через скорости счета на интервалах и параметры прибора:

$$R = \frac{S_{in}}{S_{in} + c \cdot S_{out}} + \delta_{sys} \quad (4)$$

S_{in} , S_{out} и c являются статистически независимыми величинами. Статистическую погрешность (абсолютную) величины R выразим через погрешности входящих в выражение (4) переменных, проводя дифференцирование по каждой из них:

$$u_{stat}(R) = \frac{\sqrt{(S_{out} \cdot u(S_{in}))^2 + (S_{in} \cdot u(S_{out}))^2 + (S_{out} \cdot S_{in} \cdot u(c))^2}}{(S_{out} + S_{in})^2} \quad (5)$$

Где $u(y)$ – расширенная неопределенность значения величины y .

В работе оценены $u_{stat}(R)$ для крайних значений R . Показано, что при значении $R=0,99$ $u_{stat}(R) \sim 0,001$, для значения $R=0,50$ $u_{stat}(R) \sim 0,007$.

δ_{sys} - поправка, учитывающая отличие $s(x)$ от $q(x)$. Исходным утверждение для расчета поправки δ_{sys} является тот факт, что полученное распределение скорости счета незначительно отличается от истинного распределения активности по ХП. Полученное распределение $s(x)$ численно умножается на функцию отклика прибора на идеально тонкий источник $p(x)$.

$$s(x) = \int_{-\infty}^{\infty} p(x' - x) s(x') dx' \quad (6)$$

Разница между значениями относительной скорости счета на интервалах in и out для распределений $s(x)$ и $s(x)$ является поправкой к получаемому значению относительной скорости счета на интервале in.

$$\delta_{sys} \approx \frac{\int_{in} s(x) dx}{\int_{in} s(x) dx + \int_{out} s(x) dx} - \frac{\int_{in} \int_{-\infty}^{\infty} p(x' - x) s(x') dx' dx}{\int_{in} \int_{-\infty}^{\infty} p(x' - x) s(x') dx' dx + \int_{out} \int_{-\infty}^{\infty} p(x' - x) s(x') dx' dx} \quad (7)$$

Тогда значение РХЧ вычисляется как $R' = R + \delta_{sys}$.

В главе 3 описан прибор Гамма-Скан 01А и алгоритм его работы.

Предложено три варианта исполнения прибора: для радионуклидов с энергией гамма-излучения менее 170 кэВ (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{188}Re), для радионуклидов с энергией гамма-излучения менее 370 кэВ (^{131}I , ^{111}In) и для позитрон-излучающих радионуклидов (^{11}C , ^{18}F).

Два первых варианта исполнения прибора используют детектор гамма излучения на основе кристалла CsI(Tl) 25x25 мм и отличаются материалом и геометрией коллиматора. В сканере для позитрон-излучающих радионуклидов в качестве детектирующего элемента был выбран органический сцинтиллятор толщиной 0,5 мм. Для снижения чувствительности к сопутствующему аннигиляционному гамма-излучению ($E=511\text{кэВ}$) он был изготовлен в виде прямоугольника длиной 25 мм и шириной 4 мм и наклеен на ФЭУ по диаметру.

Экспериментально показано, что наилучшее соотношение между интегральной чувствительностью и пространственным разрешением наблюдается при ширине щели коллиматора 2 мм. Для каждого варианта исполнения проведены расчеты по определению минимальной толщины дна и стенок коллиматора. Конструкции коллиматоров и блоков детектирования показаны на рис. 6.

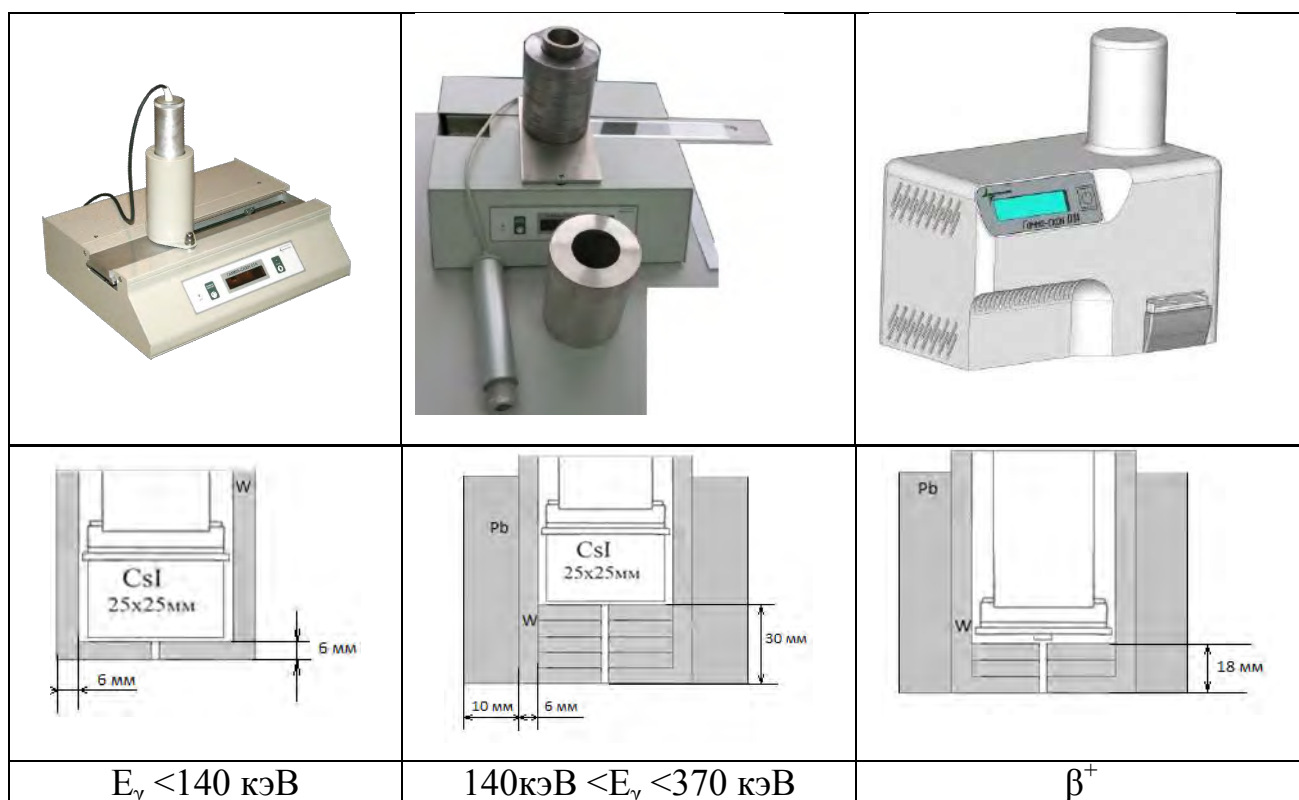


Рис. 6 – Внешний вид приборов и конструкция блоков детектирования и защитных коллиматоров для трех вариантов исполнения прибора Гамма-Скан -01А.

Для уменьшения вклада рассеянного излучения каретка выполнена в виде пустотелой рамки, на которую крепится подложка из пластика толщиной 0,5 мм. Корпус прибора отнесен от нижнего края коллиматора, так, чтобы под щелью

коллиматора было организовано воздушное пространство. Рассеяние происходит только на тонкой (0,5мм) пластиковой подложке. Такая конфигурация каретки и подложки позволила уменьшить вклад рассеянного излучения с 3-4% (для алюминиевых каретки и подложки) до 0,7% для ^{99m}Tc (рис.7)

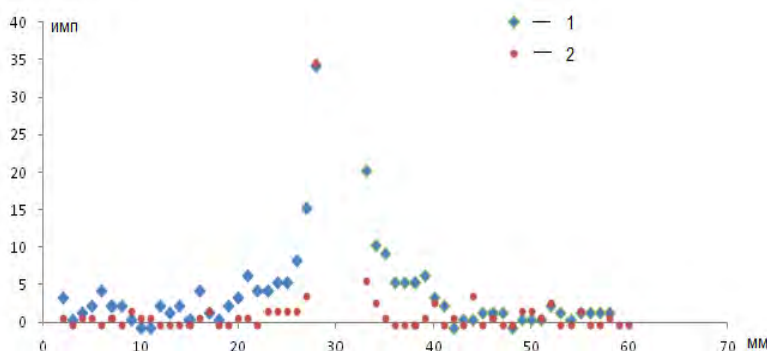


Рис. 7 – Функция отклика прибора на тонкий (менее 0,5 мм) источник ^{99m}Tc с алюминиевой кареткой и подложкой (1) и с пустотелой кареткой и пластиковой подложкой (2)

Детектор работает в спектрометрическом

режиме, для этого перед началом работы проводится энергетическая калибровка и контроль собственного фона установки. Набор энергетического спектра на каждом шаге сканирования происходит в самом устройстве, и в ПК передается или полностью спектр, или скорость счета в заданном энергетическом окне с поправкой на мертвое время, которое составляет 3 мкс.

Для некоторых радионуклидов (например ^{131}I , ^{18}F) конструктивно не удастся снизить чувствительность к рассеянному излучению до значения менее 1%. Для таких случаев в программном обеспечении реализован метод учета поправки δ_{sys} , описанный в главе 2. На рис. 8 представлены результаты сканирования тонкого капиллярного источника ^{131}I с и без учета поправки δ_{sys} . Значение относительной скорости счета в интервале Δx до применения алгоритма составило 97,6%, после применения алгоритма 99,2%

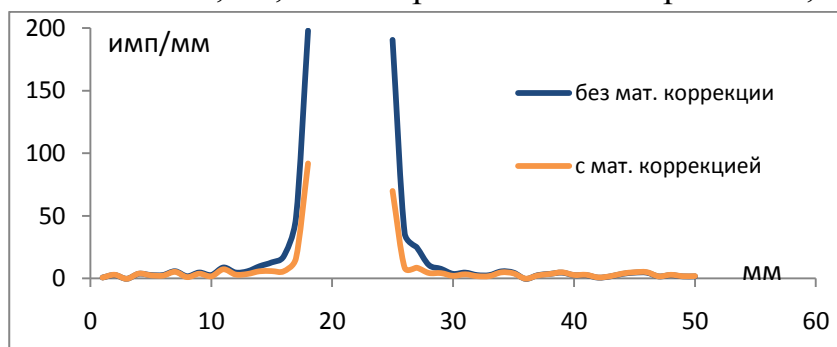


Рис. 8 – Распределение скорости счета от тонкого источника ^{131}I . Значение относительной скорости счета на участке с пиком составляет 99,2 после применения математического алгоритма (97,6 до его применения)

В главе 4 описаны средства и методы для контроля метрологических характеристик сканера используемые при выпуске, поверке и в процессе эксплуатации.

В силу того, что эталон РХЧ отсутствует, в качестве опорных значений РХЧ было предложено использовать набор технических и методических решений. Для воспроизведения значения РХЧ=50% предложено проводить последовательно измерения одного и того же образцового спектрометрического гамма-источника (ОСГИ) сначала в начале, затем в конце подложки (рис.9).

Такие измерения имитируют распределение радиоактивного изотопа в равных долях в начале и в конце ХП, то есть можно сказать что истинное значение РХЧ $R_{ист} = A_1 / (A_1 + A_2) = 50\%$.

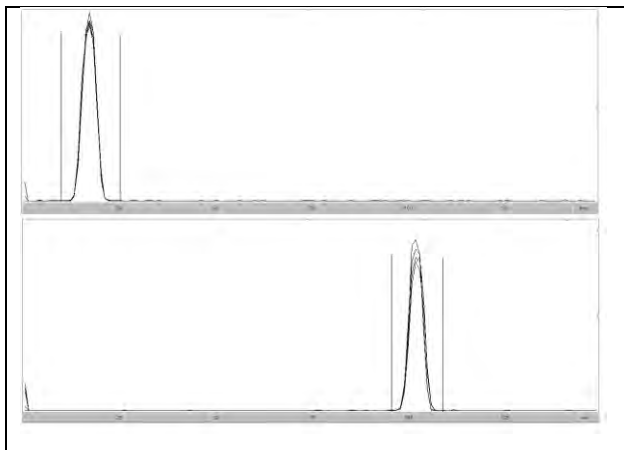


Рис. 9. Измерение одного и того же источника ОСГИ в различных позициях на полоске позволяет воспроизвести опорное значение РХЧ=50%

Отклонение измеренного значения РХЧ от истинного $\delta = |S_1 / (S_1 + S_2) - 0,5|$ позволяет судить о кратковременной нестабильности работы прибора и о пределе погрешности δ , связанной с ней. Сканирование образцового спектрометрического гамма источника известной активности позволяет определять интегральную чувствительность прибора Р.

В качестве меры РХЧ=100% предложено использовать тонкий

линейный радионуклидный источник. Раствор радионуклида помещается в тонкую пластиковую капиллярную трубочку, внутренний диаметр которой не превышает 0,5 мм, длина трубочки 20 мм. Концы трубочки запаяны, трубочка с раствором крепится на подложку вдоль щели коллиматора. Сканирование источника в такой геометрии позволяет получить функцию отклика прибора $p(x)$, значение пространственного разрешения d , чувствительность к рассеянному излучению $\xi_{р.и.}$ и точность определения линейной координаты расположения источника Δl . Ежедневно проводится энергетическая калибровка и контроль фона.

Требования к техническим характеристикам прибора, выполнение которых обеспечивает погрешность измерений РХЧ менее 1%:

Предел погрешности, обусловленной кратковременной нестабильностью счетной характеристики, δ , не более	Пространственное разрешение прибора, d , не более	Чувствительность к рассеянному излучению, $\xi_{р.и.}$, не более	Погрешность определения линейной координаты, Δl , не более
1%	3мм	1%	0,5мм

Данные требования были отражены в нормативной документации на выпускаемый хроматограмм-сканер – технических условиях, методике поверки, руководстве по эксплуатации. Достоверность введенных характеристик проверена и подтверждена в рамках испытаний с целью утверждения типа средства измерений в государственном испытательном центре ФГУП «ВНИИМ им. Менделеева». На прибор Гамма-Скан 01А получено свидетельство об утверждении типа на средство измерения.

В главе 5 были приведены результаты испытаний прибора и сравнение результатов измерений с методом радиометрии.

На базе лабораторий контроля качества РФП в ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, на заводе «Медрадиопрепарат» и НИИТФА были проведены испытания созданного прибора на основных используемых в России радиофармпрепаратах. Хроматографирование одной партии препарата проводилось на нескольких (обычно шести) полосках, затем полоски сканировали на хроматограмм-сканере. После сканирования полоски были разрезаны в тех же местах, где выставлены границы интервалов на распределении $s(x)$, и измерены на радиометре. Значение РХЧ вычисляется как среднее по нескольким полоскам, а полная неопределенность, характеризующая разброс наблюдаемых результатов, вычисляется как $u(\bar{R}) = 2 \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\bar{R} - R_i)^2}{N-1}}$. Полная неопределенность результата измерения РХЧ, складывается из приборной составляющей $u_{stat}(R)$ и составляющей, обусловленной воспроизводимостью физико-химических процессов при приготовлении ХП u_{fact} :

$$u(\bar{R}) = \sqrt{u_{fact}^2 + u_{stat}^2} \quad (9)$$

Отличие реально наблюдаемой неопределенности измерений от рассчитанной приборной составляющей позволяет оценить вклад составляющей неопределенности, обусловленной воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании. В таблицах 3-а и 3-б представлены значения РХЧ (РХП) и неопределенности РХЧ, полученных на Гамма-Скан 01А и значение РХЧ, полученных методом радиометрии.

Таблица 3-а - Результаты измерений РХЧ для различных препаратов.

Название препарата	Норматив РХЧ, %	РХЧ (радиометрия), %	РХЧ Гамма-Скан 01, %	Неопределенность	
				$u(R)$, %	u_{stat} %
Пертехнетат, ^{99m}Tc	99	99,5	99,3	0,15	0,10
Бромезида, ^{99m}Tc *	94	98,6	98,5	0,80	0,31
Технетрил, ^{99m}Tc	90	97,6	97,5	2,0	0,8
Технемаг, ^{99m}Tc	90	98,9	98,3	0,30	0,27
Пентатех, ^{99m}Tc *	80	93,1	93,6	1,1	0,6
МИБГ, ^{123}I	95	96,3	96,2	0,24	0,20
Натрия йодид, ^{123}I , изотонический	97	99,6	99,5	0,14	0,10
Натрия йодид, ^{131}I , изотонический	97	99,3	98,5	0,14	0,10

Таблица 3-б - Результаты измерений РХП для различных препаратов

Название препарата	Примесь	Нормати в РХП, %	РХП радиометрии	РХП Гамма-Скан 01А, %	Неопределенность	
					$u(R)$, %	u_{stat} %
Технефор, ^{99m}Tc	ГВТ	5	4,0	2,8	1,0	0,3
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		0,4	0,9	0,72	0,20
Фосфотех, ^{99m}Tc	ГВТ	5	0,9	0,8	0,4	0,16
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		0,2	0,1	0,04	0,04
Пирфотех, ^{99m}Tc	—	1	0,1	0,3	0,14	0,08

Результаты измерений РХЧ, полученные на сканере Гамма-Скан 01А, согласуются с результатами, полученными методом радиометрии в пределах оцененной неопределенности измерения, однако получены за более короткое время и метод измерений более информативен.

Проведена экспериментальная оценка составляющей неопределенности измерения РХЧ, обусловленной воспроизводимостью физико-химических процессов при подготовке ХП. Для препаратов, которые готовят в месте применения, данная составляющая оказалась больше, либо сравнимой с приборной составляющей неопределенности, а для препаратов, готовых к применению данная составляющая значительно меньше приборной.

Заключение

Основные научные результаты диссертационной работы заключаются в следующем:

1. Создан экспериментальный аппаратный спектрометрический комплекс для определения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов, обладающий наилучшими на сегодняшний день техническими характеристиками:

- пространственное разрешение составляет 3 мм;
- чувствительность к рассеянному излучению составляет 0,7%, что в 3 раза меньше чем у ранее использовавшихся приборов;
- время обработки импульса составляет 3 мкс, что обеспечивает мертвое время 30% при загрузке 10^5 имп/с, а точность определения мертвого времени на данной загрузке составляет 2-3%.

2. Разработан новый метод расчета радиохимической чистоты препаратов, в котором впервые учитывается различие между распределениями скорости счета и активности по полоске, вызванное взаимодействием участков полосы, просчетами на мертвое время установки и нестабильностью счетной характеристики во время сканирования. Для нивелирования вышеперечисленных процессов предложено и реализовано:

- спектрометрическая обработка энергетического спектра для выделения полезного сигнала;
- учет и введение поправки к результату измерений на мертвое время установки;
- восстановление отснятой хроматограммы с использованием функции отклика прибора.

Метод расчета основывается на предложенной математической модели процесса измерений, в которой полная неопределенность (определяемая на основании исследования нескольких хроматографических полос одной партии препарата) разделяется на приборную составляющую и составляющую, обусловленную воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании, что позволяет выявлять причину ошибки при проведении измерений.

3. Испытания прибора и реализованного в нем метода, проведенные с использованием основных препаратов ядерной медицины («Пертехнетат», «Бромезида», «Технетрил», «Технемаг», «Пентатех», «Технефор», «Фосфотех», «Пирфотех» на основе ^{99m}Tc , «МИБГ», йодид натрия на основе ^{123}I и ^{131}I) показали, что разработанная аппаратура обеспечивает измерения чистоты препаратов с погрешностью менее 1% при ее значении (95-99)%. Результаты измерений с помощью созданного прибора не противоречат результатам, получаемым традиционным методом радиометрии, но достигаются за более короткое время, а установка позволяет автоматизировать процесс измерений.

4. Предложен и теоретически обоснован перечень метрологических и технических характеристик, подлежащих контролю, у приборов для сканирования полос с пространственным распределением радионуклида для достижения точности измерений относительной активности не хуже 1%.

5. По результатам диссертационной работы создана конструкторская документация и программное обеспечение для прибора ГаммаСкан-01А. В настоящее время налажен серийный выпуск прибора, он успешно эксплуатируется во многих лабораториях контроля качества радиофармпрепаратов, в частности в таких организациях как: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ФГУП Медрадиопрепарат, ЗАО «Фарм-Синтез», АО НИИТФА, ООО «РОНИК», ОАО ГЦ НИИАР. Разработан комплект технической документации на прибор (описание типа, технические условия, методика поверки, руководство эксплуатации, регламент внутреннего контроля). Получено свидетельство об утверждении типа средства измерений, выданное ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Менделеева». Подана заявка на патент на полезную модель.

В итоге можно сказать, что предложенный метод измерения и расчета радиохимической чистоты может быть использован для разработки и

исследования новых радиофармацевтических препаратов, а так же для уточнения физических характеристик уже существующих препаратов, что имеет важное значение для современной ядерной медицины. Созданное аппаратурно-методическое обеспечение впервые позволило проводить автоматизированные измерения относительной активности с погрешностью не более 1%.

Список цитированных работ

1. Кодина, Г.Е. Химическая технология радиофармацевтических препаратов. Курс лекций./ Г.Е. Кодина, М.А. Богородская - М. : ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, 2010 г.
2. Кодина Г.Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины: учебное пособие для вузов / Г.Е. Кодина, Р.Н. Красикова. – М. : Издательский дом МЭИ, 2014 -282с.
3. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества ЛС – Введ. 01.03.2004 – М. : ИПК Изд-во стандартов, 2004. - 170 с.
4. Красиков, В. Д. Основы планарной хроматографии / В. Д. Красиков. - СПб.: Химиздат, 2005. 232 с.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. Часть 1. – М.: 2008.– 696 с.
6. Приложение к свидетельству No 54169 об утверждении типа средств измерений «Описание типа средства измерений Радиометры Scan-RAM», Снежинск - 2014 - 5с.
7. Описание γ -radioactivity-TLC-scanner. [Электронный ресурс]. – Режим доступа свободный: <http://www.raytest.com/nuclear-instruments/radio-tlc/minigita.html>.
8. Lynn A Beattie. Validation of the BioScan Mini-Scan thin-layer radiochromatogram scanner and associated LabLogic Laura software for the QA of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals// Lynn A Beattie, Lesley M O'Brien and ect. – [Электронный ресурс]- – Режим доступа свободный: <http://lablogic.com/public/data/file/1/5/Validation%20of%20the%20BioScan%20Mini-Scan%20thin-layer.pdf>.

Список работ по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Божко Н.С. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов с использованием сканера хроматограмм / Божко Н.С., Антропов С.Ю., Коростин С.В., Кодина Г.Е., Малышева А.О.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. -2014-№4 - С.58-66. (ВАК)
2. Божко Н.С. Обеспечение достоверности измерения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов методом сканирования тонкослойных хроматограмм/ Антропов С.Ю., Божко Н.С., Коростин С.В.//

Измерительная техника-2013-№10-С. 60-65 (статья опубликована в английском переводе Bozhko N.S. Ensuring the Reliability of Measurements of the Radiochemical Purity of Radiopharmaceutical Samples by Scanning Thin-Layer Chromatograms/ Bozhko N.S., Antropov S.U., Korostin S.V.// Measurement Techniques: Volume 56, Issue 10 (2014), Page 1181-1189) (Scopus)

3. K. Kovler Can scintillation detectors with low spectral resolution accurately determine radionuclides content of building materials?/ Prilutskiy Z, Antropov S., Antropova(Bozhko) N, Bozhko V., Alfassi Z.B., Lavi N.//Applied Radiation and Isotopes -2013-№77 -P 76-83. (Scopus)

4. Коростин С.В. Обеспечение прослеживаемости измерений активности радионуклидов в ядерной медицине./ С.В. Коростин, Н.С. Божко, С.В. Сепман// АНРИ, №1(2016) – С.46-48 (ВАК)

Список работ в прочих журналах:

1. Ермилов С.А. Метрологическое обеспечение радиационных измерений в ядерной медицине /Ермилов С.А., Коростин С.В., Божко Н.С.// Медицина: целевые проекты – 2015-№21-С.78-79.

Тезисы конференций:

1. Коростин С.В. Обеспечение прослеживаемости измерений активности радионуклидов в ядерной медицине/ Коростин С.В., Божко Н.С., Сэпман С.В./XII-е международное совещание «Проблемы прикладной спектрометрии и радиометрии», СПб, 2015-С.79

2. Сэпман С.В. Метрологическое обеспечение измерений активности РФП / Сэпман С.В., Харитонов И.А., Заневский А.В., Коростин С.В., Божко Н.С.// Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов РАДИОФАРМА-2015» Сборник тезисов. М.,2015. – С. 65

3. Божко Н.С. Результаты использования хроматограмм-сканера Гамма-Скан 01А для измерений РХЧ РФП на основе ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{123}I , ^{18}F ./ Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин, Г.Е. Кодина, А.О. Малышева, О.А. Нагурный // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов РАДИОФАРМА-2015» Сборник тезисов. М.,2015. – С. 69

4. Божко Н.С. Обеспечение достоверности измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов методом сканирования тонкослойных хроматорамм./ Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин //Сборник тезисов Научная сессия МИФИ-2014-С.253