

Божко Наталья Сергеевна

АППАРАТУРНО-ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ОПРЕДЕЛЕНИЯ
РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В
ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный кандидат физико-математических
руководитель: наук, доцент Колесников Святослав
Владимирович

Автор

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Определение радиохимической чистоты	11
1.1 Планарная хроматография	11
1.2 Методы автордиографии и радиометрии	14
1.3 Автоматический сканер хроматографических полос	15
1.4 Обзор существующих сканеров хроматограмм	25
1.5 Выводы	28
Глава 2. Физические процессы, влияющие на результат сканирования	30
2.1 Характеристики хроматограмм-сканера и их вклад в неопределенность измерений РХЧ	30
2.2. Влияние мертвого времени на результат измерений РХЧ	36
2.3 Неопределенность измерений РХЧ по нескольким ХП	37
2.4 Выводы	40
Глава 3. Прибор Гамма-Скан 01А и алгоритмы его работы	41
3.1 Описание прибора	41
3.2 Учет рассеянного излучения	47
3.3 Уменьшение мертвого времени и способ его учета	51
3.4 Программное обеспечение сканера	56
3.5 Выводы	60
Глава 4. Метрологическое обеспечения метода сканирования тонкослойных хроматограмм	61
4.1 Воспроизведение единицы РХЧ	61
4.2 Определение функции чувствительности и пространственного разрешения	64
4.3 Методика поверки: способы и периодичность контроля метрологических характеристик	65
4.4 Выводы	69
Глава 5. Результаты испытаний прибора Гамма-Скан 01А	70
5.1 Препараты на основе ^{99m}Tc	71
5.2 Препараты на основе ^{123}I , ^{131}I	83
5.3 Фтордизоксиглюкоза, ^{18}F	90
5.4 Выводы	90
Заключение	93
Список литературы	96
Приложение 1	101
Приложение 2	102
Приложение 3	106

Введение

В современной медицине одно из ведущих мест в диагностике заболеваний занимают радионуклидные (радиоизотопные) методы исследования, для которых используются радиофармацевтические препараты (РФП). Основой РФП является «транспортная» молекула, которая при введении в организм пациента движется в нужный орган и ведет себя там определенным образом. Визуализация процессов, происходящих в данном органе, происходит благодаря наличию у транспортной молекулы метки радиоактивного изотопа, излучение которого регистрируется внешней аппаратурой (это могут быть томографы или более простые сцинтиграфические средства визуализации и слежения, например тиреографы, ренографы и т.п.). Химическое соединение, входящие в состав диагностических радиофармацевтических препаратов само по себе не вызывает фармакологического действия, и выступают в роли «транспортной» молекулы, к которой присоединен гамма- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами

Для получения любого РФП необходимо химически соединить транспортную молекулу и изотоп. В ходе приготовления в РФП образуются различные примесные молекулы, к которым, так же как и к транспортной молекуле, присоединяется радионуклид. Таким образом, в РФП могут находиться радиохимические примеси, отрицательно влияющие на качество исследований и увеличивающие дозовую нагрузку на пациента. Согласно Государственной фармакопеей РФ XIII издания [1] и ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который является аналогом европейского документа «ЕС Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» (GMP) необходимо контролировать долю активности радионуклида, присутствующего в химической связи с основным веществом, в общей активности препарата [2,3,4]. Данный параметр носит название *радиохимическая чистота (РХЧ)*. Для некоторых препаратов в силу их химических особенностей невозможно определить РХЧ, и в таком случае говорят о

количестве радиохимических примесей. РХП - это величина обратная РХЧ и равна 100%-РХЧ. РХЧ – основной показатель качества РФП, определяющий в клинике фармакинетику препарата, достоверность получаемой информации и диагностическую и терапевтическую эффективность [5].

Наибольшее распространение для определения РХЧ получил метод тонкослойной хроматографии [5,6,7]. Принцип метода заключается в разделении на тонком слое сорбента основной формы и примесей исследуемого препарата при движении в потоке растворителя. Разделение основано на различной скорости перемещения компонентов препарата за счет капиллярных эффектов. РХЧ определяется как отношение активности радионуклида на участке хроматографической полосы (ХП), соответствующем локализации основной химической формы РФП, к общей активности радионуклида на ХП, выраженное в %.

Метод анализа ХП посредством механического разрезания и измерения полученных участков на радиометре в настоящее время практически не используется. Анализ ХП обычно проводится на хроматограмм-сканере, принцип работы которого заключается в том, что детектор гамма- или бета-излучения, расположенный в коллиматоре с узкой щелью, фиксирует количество импульсов от равномерно движущейся ХП. Использование приборов такого типа с одной стороны существенно ускоряет процесс анализа ХП и позволяет его полностью автоматизировать, но с другой стороны привносит дополнительную погрешность в результат измерений, которая зависит от конструктивных особенностей используемого прибора.

Для каждого препарата предельное значение РХЧ, с которой препарат возможно использовать, устанавливается индивидуально производителями препарата и описывается в фармакопейной статье (ФС) на препарат. Требования к РХЧ для препаратов на основе ^{99m}Tc находятся в интервале от 75% (для препарата «Теоксим») до 99%(для препарата «Пертехнетат») [8,9]. Требования к РХЧ для препаратов на основе ^{131}I , ^{123}I , ^{188}Re , ^{111}In находятся в диапазоне от 95% до 97% [10-13]. Однако в ФС не сказано о точности измерений данной величины и о порядке сравнения результата с нормативном исходя из полученной точности измерения.

Результат измерения может быть представлен измеренным значением величины с указанием соответствующего показателя точности. К показателям точности относятся, например, среднее квадратическое отклонение, доверительные границы погрешности, стандартная неопределенность измерений, суммарная стандартная и расширенная неопределенности [14]. Неопределенность (измерений) - неотрицательный параметр, характеризующий рассеяние значений величины, приписываемых измеряемой величине на основании измерительной информации [14]. Фактически это разброс показаний, позволяющий судить о качестве проведенного измерения. В качестве неопределенности может использоваться стандартное отклонения, среднеквадратичное отклонение или другие показатели точности, в зависимости от используемого метода измерений. Существует два различных подхода к учету неопределенности при сравнении результата измерений с нормативом [15]. Первый подход основан на нормировании точности измерений. В этом случае вместе с нормативом на контролируруемую величину (в нашем случае РХЧ) устанавливаются требования к точности измерений. Если требования точности выполняются, то точность измерения считается достаточной и выдается заключение в соответствии с требованиями нормирующего документа, обычно посредством простого сравнения измеренного значения с нормативом. То есть, нормируется измеренное значение величины и одновременно формулируются критерии точности, определяющие предельно допустимое отличие измеренного значения от истинного.

Второй подход предполагает нормирование истинного значения измеряемой величины. При этом на основании измеренного значения и неопределенности измерения выдается заключение о превышении или непревышении норматива истинным значением. Данный подход не использует специальных критериев для точности измерения, а устанавливает доверительную вероятность, с которой должны выдаваться заключения в данной области измерений. В этом случае со значением норматива сравнивают верхнюю границу доверительного интервала, т.е. сумму измеренного значения и неопределенности. То есть, РФП признается соответствующим требованиям нормирующего документа, если по результату

измерения с заданной доверительной вероятностью можно утверждать, что истинное значение контролируемой величины не превышает норматива.

В Государственной Фармакопее относительно точности измерений РХЧ сказано следующее: «На линию старта полоски наносят препарат в таком количестве (0,001 - 0,005 мл), чтобы можно было статистически достоверно зарегистрировать на радиометрической установке, по крайней мере, 0,5 % активности от нанесенной» [3]. Для препаратов на основе ^{99m}Tc существуют МИ РХЧ [16], где сказано, что она «обеспечивает определение РХЧ с погрешностью (неопределенностью) 15 % при $P = 0.95$, радиохимических примесей – с погрешностью (неопределенностью) 30 % при $P = 0.95$. Случайная составляющая погрешности результата определения РХЧ и РХП составляет 10% при $P=0.95$. Статистическая погрешность скорости счета образца 5% при $P=0.95$. В качестве метода измерений предлагается использовать радиометрию». Требования к РХЧ на уровне 99% - это очень высокие требования к результату, соответственно измерять данную величину необходимо с неопределенностью намного более высокой, чем 15%.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения № 211 от 27.04.2015 «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» процедура контроля РХЧ является обязательной для всех отделений радионуклидной диагностики с 1 января 2016 года. Поэтому задача достоверного определения РХЧ превращается в первостепенную, что говорит о необходимости создания аппаратного комплекса и методического обеспечения для проведения данных измерений.

Цель диссертационной работы

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

Для этого решались следующие задачи:

- анализ существующих методов и приборов для измерения объектов с некоторым распределением радионуклида;

- разработка математической модели, которая связывает технические параметры прибора и результаты измерений чистоты;
- разработка нового прибора для сканирования полос тонкослойной хроматографии, создание программного и методического обеспечения, позволяющих проводить измерения с заданной точностью;
- разработка метода контроля за сохранностью метрологических характеристик (калибровка, периодическая поверка, внутрилабораторный 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 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 РХЧ 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. Предложенные в качестве необходимых требований значения технических характеристик приборов данного типа, методы и средства их контроля (процедуры оперативного контроля и методика поверки) обеспечивают возможность измерений с заданной точностью в течение срока эксплуатации прибора, 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 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. Бурназяна, ФГУП Медрадиопрепарат, ЗАО «Фарм-Синтез», ОАО 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 от 17.03.2017 регистрационный №2017108827

Апробация работы

Основные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, докладывались на XII-м международном совещании «Проблемы прикладной спектromетрии 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 «Спектromетрический анализ. Аппаратура и обработка данных на ПЭВМ» 2013г (г.Обнинск), 25th Conference of Nuclear Societies in Israel 2010г, на межкафедральном семинаре НИЯУ МИФИ кафедры №1 2017 г.

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.

Глава 1. Определение радиохимической чистоты

1.1 Планарная хроматография

Контроль качества радиофармацевтических препаратов основан на измерении двух основных характеристик: удельной или объемной активности (далее активности) и значения радиохимической чистоты. Проблема измерений активности заключается, во первых, в том, что значения активности составляют от нескольких мегабеккерель до нескольких десятков гигабеккерель, а во вторых в точности передачи единиц измерений от государственного эталона активности. В настоящее время существует хорошо отработанные методики измерений высоких активностей медицинских радионуклидов. Измерения активности проводятся с использованием ионизационных камер, работающих в токовом режиме (так называемых дозкалибраторов). Привязка к государственному эталону активности осуществляется путем компарирования образцового раствора радионуклида и источника из набора ОСГИ на полупроводниковом спектрометре. Хранение единицы активности осуществляется на дозкалибраторе-рабочем эталоне 1-ого или 2-ого разряда [17]. Радионуклидная чистота (то есть наличие в расворе РФП других радионуклидов) определяется косвенным способом на дозкалибраторе по периоду полураспада всего раствора или спектрометрически на полупроводниковом гамм-спектрометре.

В дальнейших рассуждениях мы считаем, что имеем дело с расвором известной активности и с известным радиоизотопным составом, и основной задачей является определение радиохимической чистоты или количества радиохимических примесей.

Для определения РХЧ необходимо разделить различные молекулы препарата. Эффективным методом разделения РФП на компоненты является тонкослойная хроматография (ТСХ). ТСХ была открыта в 1938 г. М.С. Шрайбер и М. А. Измайловым [18]. ТСХ представляет собой метод для разделения, качественного и количественного определения органических и неорганических соединений. ТСХ является разновидностью жидкостной колоночной хроматографии, в случае которой разделение веществ происходит на открытом слое сорбента [19].

Хроматографический процесс в тонком слое сорбента (неподвижной фазы) обеспечивается передвижением элюента (подвижной фазы) посредством капиллярных сил. При правильно подобранной хроматографической системе результат анализа на ТСХ полностью коррелирует с результатами жидкостной хроматографии, и в силу простоты ТСХ является наиболее используемым методом для разделения молекул с меткой радиоактивного изотопа [20]. В качестве неподвижной фазы используют силикагель на подложках из стекла или алюминиевой фольги, различные типы бумаг. В качестве подвижной фазы используют растворители: физраствор, воду, метанол, различные кетоны и т.д. Хроматографическая система и параметры хроматографирования для каждого конкретного препарата устанавливается производителями и формулируется в фармакопейной статье.

Проникая в капиллярные полости слоя, элюент стремится уменьшить площадь своей поверхности, что сопровождается снижением его свободной энергии поверхности (E_m). Изменение энергии ΔE_m прямо пропорционально поверхностному натяжению σ , а также молярному объему элюента и обратно пропорционально радиусу капилляра r . При этом поступающий элюент сначала заполняет более узкие поры, а более крупные поры, находящиеся на пути его движения, остаются на какое-то время пустыми, однако и они также заполняются элюентом, выходящим (вытекающим) из более мелких пор. Скорость движения компонентов разделяемой смеси определяется соотношением времен движения (в токе элюента) и удерживания поверхностью за счет сорбции. При этом молекулы каждого из компонентов участвуют в многочисленных актах сорбции и десорбции. В конце процесса элюирования каждый из разделяемых компонентов смеси проходит соответствующее расстояние, определяемое положением центра хроматографической зоны, которая, надо отметить, размывается (как по X , так по Y координате) за счет флуктуации средней скорости индивидуальных молекул в процессе движения по слою [18].

Для количественной оценки разделения веществ на хроматографической полоске используют коэффициент удержания R_f (relative to front), служащий

мерой скорости перемещения вещества при одинаковых условиях [21]. R_f - это отношение расстояния, которое прошел компонент, к расстоянию, которое прошел фронт растворителя. R_f может принимать значения от 0 до 1. Если компонент движется с фронтом растворителя, то $R_f = 1$, если компонент остается в точке нанесения препарата, то $R_f = 0$. Величина R_f является характеристикой подвижности данного соединения, хроматографируемого в данных условиях, на данном сорбенте и в данном элюенте (Рисунок 1.1).

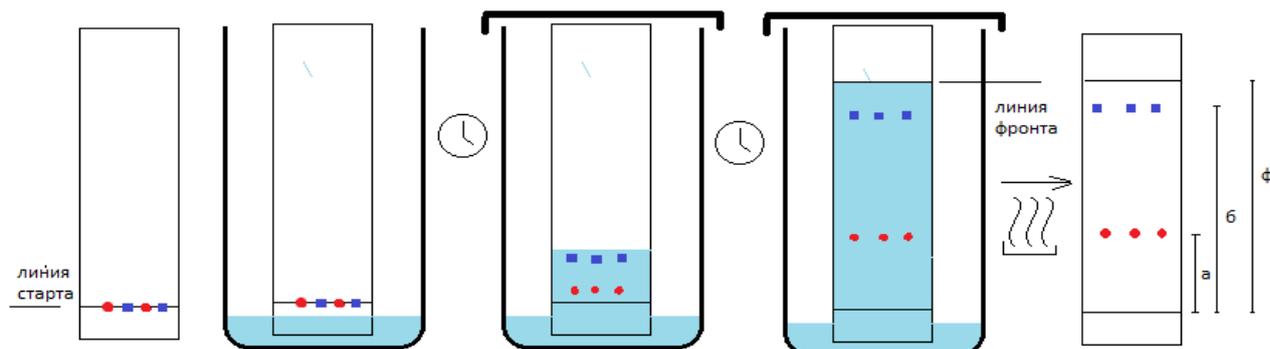


Рисунок 1.1 – Схема, иллюстрирующая разделение веществ на ХП и смысл величин R_f . Старт – место нанесения исследуемого вещества, фронт элюента – место до которого дошел элюент. Для веществ на данном рисунке $R_{f1} = a/\phi$ и $R_{f2} = b/\phi$

Для выделения различных примесей хроматографирование может происходить в различных хроматографических системах и не ограниченное количество раз, если это необходимо. Результатом хроматографирования является распределение молекул различного размера, которое определяется в результате анализа экспонированной и высушенной ХП. Перемещение подвижной фазы относительно неподвижной в некоторых случаях может осуществляться за счет явления электрофореза, и в таком случае полученное распределение называется электрофореграммой. В случае использования в качестве неподвижной фазы бумаги (типа Ватман) хроматографию называют бумажной.

С точки зрения дальнейшего анализа и ХП, и электрофореграмма – это некоторое распределение активности по линейной координате, поэтому далее используется только термин ХП, который в диссертации может обозначать как хроматографическую полосу, так и электрофореграмму.

1.2 Методы автордиографии и радиометрии

Анализ хроматографических полос исторически проводился методами автордиографии и радиометрии. Автордиография осуществляется наложением рентгеновской пленки на готовую хроматограмму [22]. Время экспонирования зависит от активности препарата на полоске и в каждом частном случае подбирается индивидуально и может изменяться от нескольких часов до нескольких дней или даже недель. Этот метод требует постоянного наличия реактивов, фотопластинок, больших затрат времени и никак не автоматизирован. Кроме того он не может дать ответ о значениях активности каждого из компонент, а результатом его является картинка с различно засвеченными областями в зависимости от активности радионуклида на данном участке.

Метод автордиографии удобно использовать совместно с методом радиометрии, условно называемым «Cut and Count» (“Разрезать и посчитать”) [6], когда хроматографическая полоска разрезается на участки, и активность каждого участка измеряется на радиометре. Автордиография дает наглядное представление о качественном распределении активности по полоске, и исходя из этого распределения лаборант решает, в каких именно местах разрезать полоску, а истинное значение активности на каждом сегменте дает радиометр. Результатом измерений является гистограмма со значениями скорости счета на каждом вырезанном участке (рис.1.2). РХЧ в таком случае вычисляется как отношение скорости счета на участке, содержащем основную форму химического вещества, к суммарной скорости счета от всех участков. Данный метод анализа является наиболее используемым в исследовательских лабораториях [23-29]. Основным преимуществом метода «Cut and count» является независимость измерений активности для каждого вырезанного участка хроматограммы. Но пространственное разрешение метода напрямую связано с размером отрезаемых участков и в том случае, когда необходимо получить хорошее пространственное разрешение, приходится разрезать хроматограмму на большее количество участков и время исследования затягивается. В случае, когда истинное распределение препарата по полоске неизвестно, приходится резать в слепую и можно упустить разделение фаз, если они попадут в один отрезанный интервал.

Минусами метода являются необратимость процесса, т.к. невозможно восстановить разрезанную хроматограмму, и отсутствие автоматизации, что противоречит современным требованиям GMP.

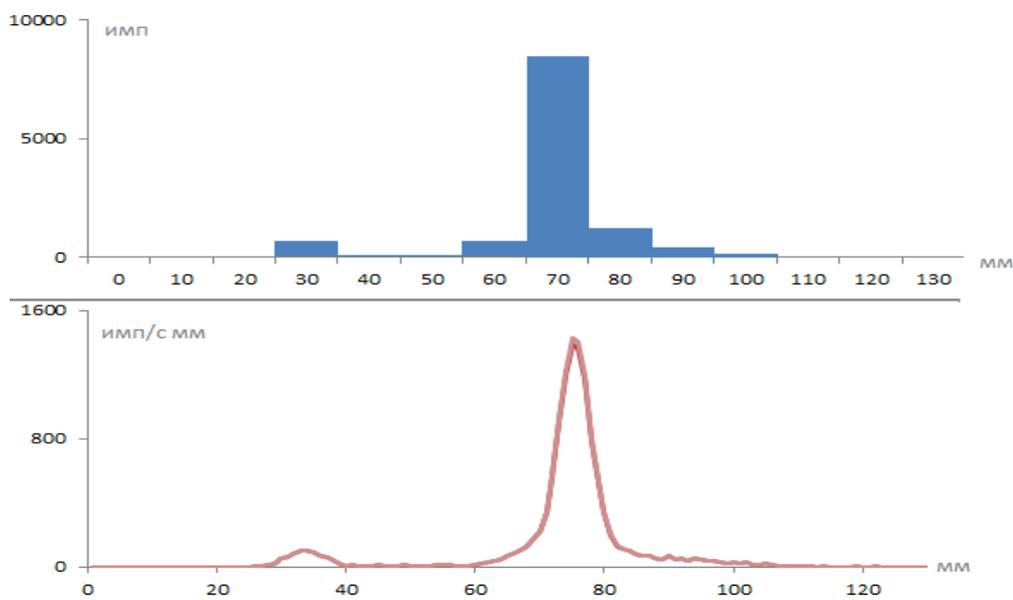


Рисунок 1.2 – Результаты анализа хроматографической полоски методом радиометрии (1) и на сканере хроматограмм (2).

1.3 Автоматический сканер хроматографических полос

Автоматизированный метод сканирования тонкослойных хроматограмм основан на последовательном измерении интегрального количества импульсов (скорости счета) узкоколлимированным детектором над отдельными точками хроматографической полоски. Хроматограмм-сканер состоит из трех принципиальных частей: устройства детектирования, привода управления и перемещения кареткой, на которую помещается ХП, и устройства ввода и обработки информации (это может быть либо ПК, либо более компактные микрокомпьютеры) (рис. 1.3). Блок детектирования ионизирующего излучения помещен в защиту с узким коллимирующим отверстием. Исследуемая ХП крепится на специальную подложку, которая в свою очередь помещается на подвижную каретку. Каретка приводится в движение приводом шагового двигателя и перемещается равномерно перпендикулярно щели коллиматора. Синхронизация измерительной информации с выхода АЦП и движением шагового двигателя осуществляется посредством платы управления, которая так

же отвечает за работу концевиков, клавиш управления. На ПК поступает амплитудный спектр импульсов на каждом шаге сканирования и значение координаты положения каретки относительно детектора. Результатом измерения является непрерывная зависимость количества средней частоты импульсов (далее по тексту «скорость счета») от координаты $s(x)$ (рис 1.2б).

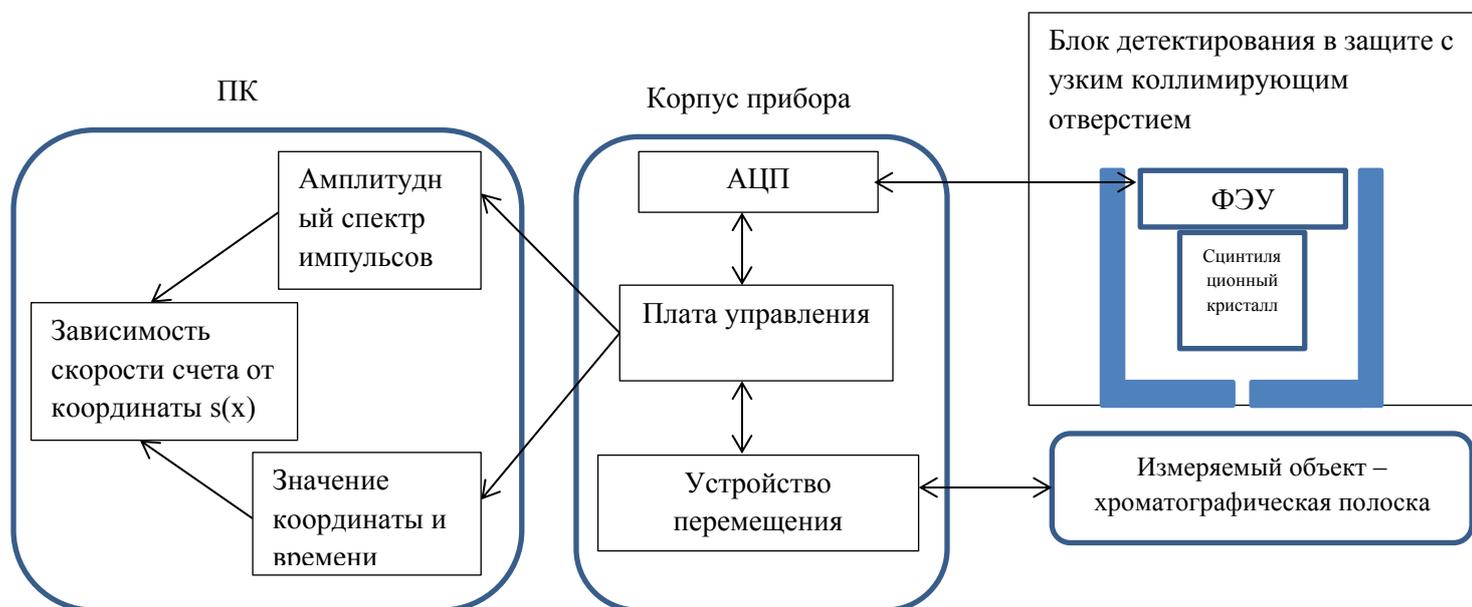


Рисунок 1.3 – Принципиальная схема устройства сканера хроматограмм.

В качестве блока детектирования используется сцинтилляционный кристалл, который помещен в защиту с узким коллимирующим отверстием шириной около 1-2 мм. Материал и конструкция защиты зависит от радионуклида, измеряемого на данном приборе. Выбор сцинтиллятора так же зависит от задач, решаемых сканером.

Исследуемая ХП помещается на подвижную каретку, которая обеспечивает последовательное и равномерное перемещение ХП относительно детектора. 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. 1.4):

- 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.

– 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. Взаимодействия по пути N_N формируют пик полного поглощения на энергетическом спектре. Средняя частота импульсов (или скорость счета) в комптоновской области спектра обусловлена регистрацией рассеянных конструкционными материалами прибора фотонов и прямых (не рассеянных) фотонов, претерпевших в веществе сцинтиллятора комптоновское рассеяние.

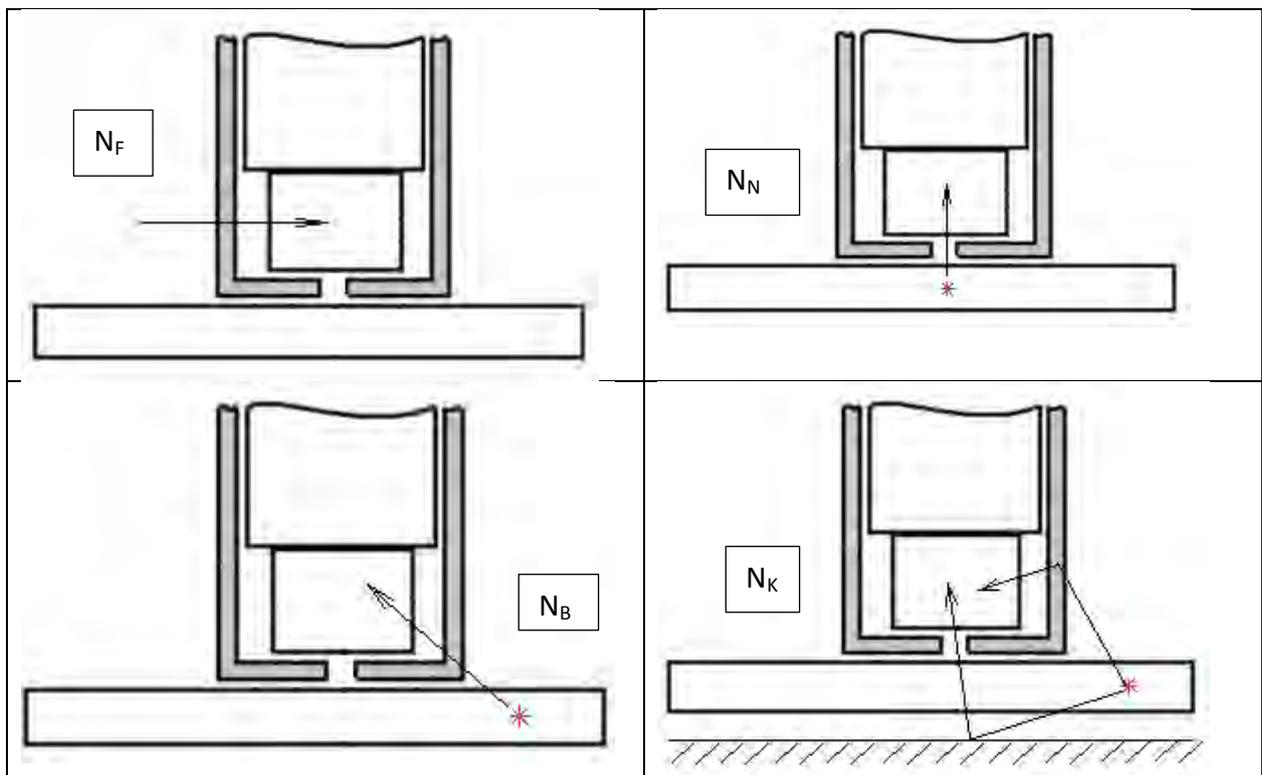


Рисунок 1.4 – Различные источники ионизирующего излучения, приходящего в детектор. N_F – внешний фон в помещении; N_N – фотоны, прошедшие через щель

коллиматора ; N_B – фотоны от боковых участков ХП, прошедшие через материал защиты без взаимодействий; N_K - фотоны от боковых участков ХП, претерпевшие взаимодействия в материале защиты и в корпусе прибора, зарегистрированные детектором.

Полное спектрометрическое разделение комптоновской части спектра и ППП затруднено тем фактом, что край комптоновской части спектра заходит в область ППП, т.к. сцинтиляционный кристалл CsI(Tl)25x25 имеет энергетическое разрешение около 30 кэВ для энергии 140 кэВ.

При наличии у источника гамма-излучения двух и более энергий (E_1, E_2, \dots, E_n), скорость счета в фотопике S_i , соответствующем энергии E_i будет складываться из:

$$S_i = S_{\text{фотоэффект } E_i} + \sum_{k=i}^n S_{\text{комpton эффект } E_k} \quad (1.1)$$

Например, у ^{131}I основной линией гамма-излучения является 365 кэВ(81,7%), и имеется слабая линия 637 кэВ(7,2%). Скорость счета в области фотопика для линии 365 кэВ будет складываться из импульсов, вызванных попаданием в сцинтиллятор прямых гамма-квантов с энергией 365 кэВ, претерпевших фотоэффект в сцинтиляционном кристалле, и импульсов от гамма-квантов с энергией 637 кэВ, претерпевших комптоновское рассеяние на конструкционных материалах хроматорамм-сканера.

Таким образом, вид аппаратного спектра сцинтиляционного гамма-спектрометра определяется несколькими источниками ионизирующего излучения.

На рисунках 1.5а,б,в,г представлены энергетические спектры медицинских радионуклидов, полученные на сцинтиляционном гамма-спектрометре CsI(Tl) 25x25 мм и органическом сцинтиляторе. По оси абсцисс энергия гамма-излучения, по оси ординат – значение скорости счета данной энергии.

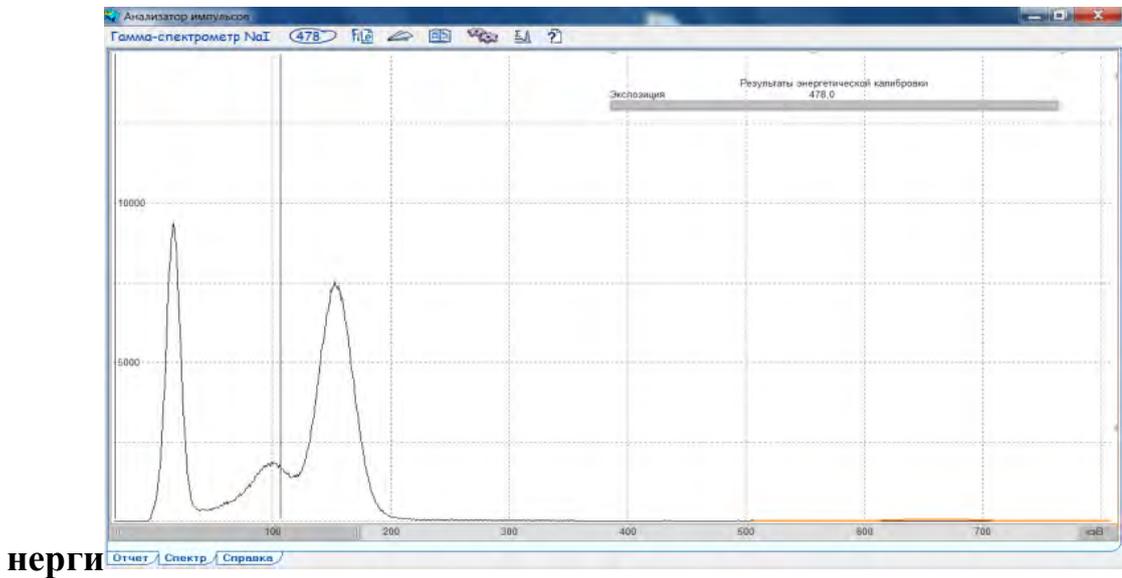


Рисунок 1.5 а. – Энергетический спектр ^{123}I , полученный на сцинтиляторе CsI(Tl).

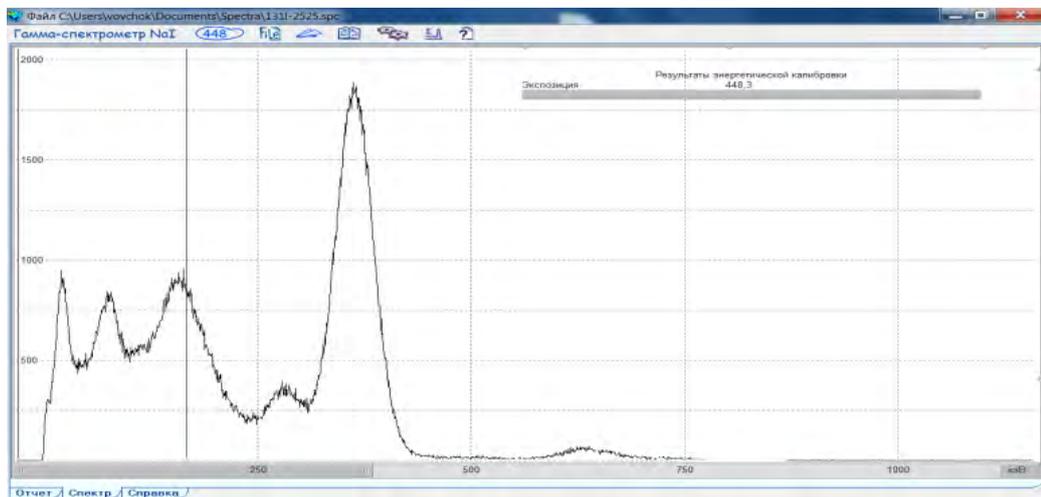


Рисунок 1.5 б – Энергетический спектр ^{131}I , полученный на сцинтиляторе CsI(Tl)

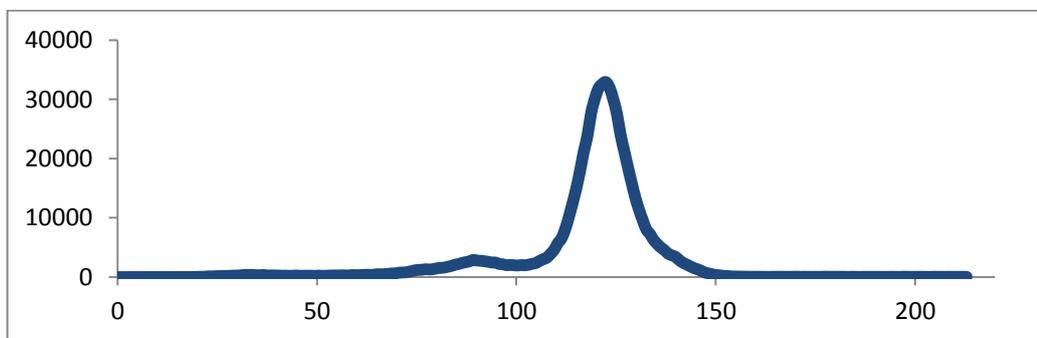


Рисунок 1.5 в – Энергетический спектр ^{57}Co , полученный на сцинтиляторе CsI(Tl);

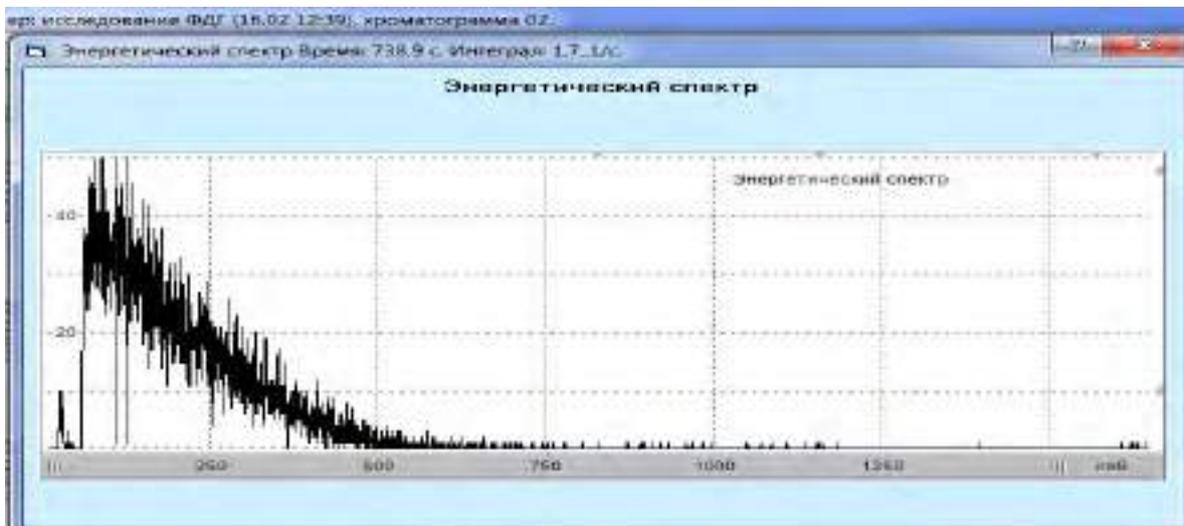


Рисунок 1.5 г. – Энергетический спектр ^{18}F , полученный на органическом сцинтиляторе.

Между непрерывным распределением, обусловленным комптоновским рассеянием, и пиком полного поглощения имеется провал, связанный с тем, что при однократном рассеянии гамма-квант не может передать всю свою энергию электрону. Расстояние между пиком полного поглощения и границей комптоновского распределения составляет

$$\Delta = E_{\gamma} / (1 + 2E_{\gamma} / m_0 c^2) \quad (1.2)$$

Позитрон-излучающие радионуклиды испускают β^+ частицы, спектр которых имеет непрерывное распределение и характеризуется максимальной и наиболее вероятной энергией частиц (рис. 1.5г). Сопутствующим излучением является аннигиляционное гамма-излучение с энергией 511 кэВ, образующееся при аннигиляции позитронов с электронами окружающей среды.

Расчет интенсивности источников для сцинтилятора подробно описан в работе [38]. Согласно свойству аддитивности, аппаратный спектр является суммой спектров, регистрируемых от каждого из источников в отдельности, каждый из которых в свою очередь является сверткой активности компонента с функцией чувствительности детектора :

$$S(E) = \sum p_k(E) \cdot A_k \quad (1.3)$$

Для решения данного уравнения функции чувствительности для каждого компонента снимаются по градуировочным источникам ИИ известной активности. Для решения данного уравнения используется матричный метод, относительно неизвестных значений A_k . Весь энергетический спектр разбивается на j_{\max} интервалов. Количества и границы интервалов выбираются исходя из предполагаемого радионуклидного состава. В результате интегрирования уравнения на каждом из интервалов получаем систему уравнений:

$$S_j - \sum_f A_f^{fon} \cdot F_{jf} = \sum_k A_k \cdot P_{jk} \quad (1.4)$$

Где: k – индекс компонента,

j – индекс интервала,

f – индекс фонового компонента

F_{jf} – интеграл от функции чувствительности фонового компонента на интервале j ;

A_f^{fon} значение активности фонового компонента

P_{jk} – интеграл от функции чувствительности неизвестного компонента на интервале j .

S_j – интеграл от аппаратного спектра счетного образца на интервале j

В случае использования сканера хроматограмм, изотопный состав исследуемой пробы заранее известен, поэтому в описываемом в работе приборе принято наличие двух компонент: фоновой и исследуемого радионуклида.

Конструкция блоков детектирования не гарантирует постоянства коэффициентов усиления. Для слежения за дрейфом энергетической шкалы в регламент измерений обычно вводится процедура энергетической калибровки. Для поиска пиков полного поглощения на энергетическом спектре используется алгоритм поиска точек экстремума второй производной, подробно описанный в работе [35]. Предполагается в качестве критерия наличия пика в канале n_0 использовать отношение второй производной от спектра к величине статистических флуктуаций второй производной $K(n_0) = s''(n_0) / \Delta s''(n_0)$

Опыт показывает, что даже на детекторах высокого разрешения задача качественного анализа, то есть спектрометрического выделения ППП и

соотнесения его с энергией гамма-излучения радионуклида, не может быть решена однозначно в автоматическом режима.

В случае измерений позитрон-излучающих радионуклидов полезный сигнал обусловлен попаданием в детектор прямых бета-частиц, прошедших через щель коллиматора. Рассеянное бета-излучение и аннигиляционные гамма-кванты с энергией 511 кэВ являются паразитным, т.к. невозможно точно определить координату рождения этих квантов.

Таким образом, скорость счета в ППП обусловлена как регистрацией прямых фотонов и бета-частиц, прошедших через щель коллиматора, так и регистрацией рассеянных гамма-квантов от боковых участков хроматографической полоски. Это приводит к «размытию» получаемого на приборе распределения скорости счета относительно истинного распределения активности по полоске.

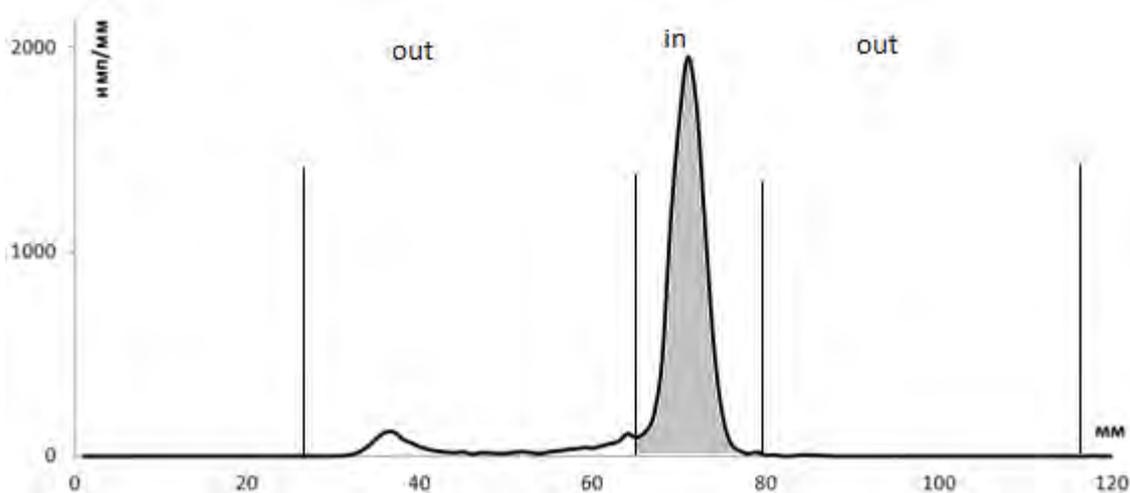


Рисунок 1.6 – Характерное распределение скорости счета, полученное для препарата «Пентатех-^{99m}Tc»

Результатом сканирования является зависимость скорости счета от координаты на ХП $s(x)$ (рисунок 1.6). Значение РХЧ R определяется как отношение активности на интервале in , соответствующем локализации основной химической формы вещества, к общей активности на полоске (на интервалах in и out):

$$R = \int_{in} q(x) / \int_{len} q(x) \approx \int_{in} s(x) / \int_{len} s(x), \quad (1.5)$$

Знак приближительного равенства в формуле (1) отражает тот факт, что распределение скорости счета $s(x)$ отличается от распределения активности $q(x)$

Рассмотрим, какие физические процессы влияют на получаемое распределение скорости счета.

В работе [30] показана связь между скоростью счета и мертвым временем детектора. Из-за вклада мертвого времени значение РХЧ получается меньше, чем истинное, т.к. скорость счета пика основной формы уменьшается в большей степени, чем пика примесей. Поэтому, если значение РХЧ больше допустимого уровня, оно считается удовлетворительным вне зависимости от вклада мертвого времени. Но если значение РХЧ ниже допустимого уровня, оно может быть удовлетворительным из-за того, что скорость счета в пике основной формы аппаратно занижена. Например, полученное значение 94.8% соответствует хроматограмме, где скорость счета в пике основной формы 10000 имп/с, истинное значение 95.0% получим, введя поправку на мертвое время 4%. Эта поправка может быть использована для результатов, находящихся близко к допустимому значению на препарат. Учет мертвого времени предлагается заменить снижением скорости счета за счет сужения щели коллиматора [30]. Однако такой метод не совсем уместен, т.к. сужение щели коллиматора снижает интегральную чувствительность детектора и повышается статистическая погрешность измерений.

Существенным для результата измерений РХЧ на хроматограмм сканере является способ учета фона [30]. Для хроматограмм-сканера марки MiniScan оптимальный метод учета фона был определен с помощью изготовления тонкослойной подложки с силикагелем с $^{99m}\text{Tc-Medronate}$ и 5% ^{99m}Tc -пертехнетата в качестве примеси. При изготовлении растворы соответствующих концентраций $^{99m}\text{Tc-Medronate}$ и ^{99m}Tc -пертехнетата были раскапаны на подложку и разогнаны в бутаноне до 10 см. Подложка была просканирована 10 раз с шагом 1 мм и временем на шаге 2 с. На хроматограмме был виден пик основной формы в начале сканирования и пик, соответствующий примеси пертехнетата, на фронте растворителя. Хроматограмма была обработана с помощью различных методов учета фона:

- Без учета фона;

- Один фоновый интервал на конце подложки, ближайший к пику пертехнетата;
- Один фоновый интервал на конце подложки, удаленный как можно дальше от пика пертехнетата;
- Два фоновых интервала в начале и в конце хроматограммы.

	Без учета фона	1 фоновый интервал, близкий к пику пертехнетата	1 фоновый интервал далеко от пика	2 фоновых интервала
РХЧ	94.8	96.2	95.0	95.3
СКО	0.1	0.3	0.1	0.1

По хроматограммам, полученным при проведении фоновых экспериментов была оценена воспроизводимость результатов, отклонения составило не более 0.3%.

Полученные результаты легко объяснимы. Собственный фон сцинтилляционного гамма-спектрометра составляет около 1 имп/с, что является существенным вкладом в интегральную скорость счета на участках с низкой активностью. Поэтому значение РХЧ без учета фона оказалось заниженным. Скорость счета на участке, близком к пику от пертехнетата, всегда будет значительно превышать фоновую скорость счета, т.к. происходит подсветка от соседних участков хроматограммы с высокой активностью. В таком случае из скорости счета от хроматограммы вычитается завышенное значение фоновой скорости счета и значение РХЧ неоправданно завышено. Скорость счета на участке, расположенном далеко от пика, является реальным фоном установки, однако в таком случае приходится измерять каждую хроматограмму на 20 секунд дольше, поскольку прибору необходимо просканировать область ХП на значительном удалении от линии фронта. Использование в качестве фона скоростей счета на 2-х интервалах в начале и конце хроматограммы так же представляется ошибочным, т.к. в начале хроматограммы находился пик основной формы вещества (95% от общей активности полоски) и скорость счета на участке перед пиком основного вещества нельзя считать за фоновую. Мы

видим, что термин «фон» понимается по-разному. В данной диссертации используется понятие «фон детектора», а для учета влияния участков ХП друг на друга используются другие понятия.

В [18] упоминается о влиянии пространственного разрешения и чувствительности прибора на результат сканирования, но не на результат измерения РХЧ. В настоящей работе будет показано влияние параметров прибора (пространственного разрешения, чувствительности к рассеянному излучению, мертвого времени и др.) на неопределенность результатов измерений РХЧ.

1.4 Обзор существующих сканеров хроматограмм

Сканеры хроматограмм, представленные на российском рынке (помимо описываемого в данной работе прибора Гамма-Скан 01А):

1. Серия хроматограмм-сканеров компании RayTest (Германия) MiniGITA star



Рисунок 1.7 – Фотография хроматограмм-сканера MiniGITA

2. Хроматограмм-сканер компании BioScan (USA) Miniscan



Рисунок 1.8 – Фотография хроматограмм-сканера MiniScan

3. Хроматограмм-сканер Scan-RAM.

Программные обеспечения, поставляемые совместно с приборами, позволяют выделять участки на полученных распределениях, вычислять значение интегральной скорости счета на них S_i и рассчитывать значения относительной

скорости счета на участке R_i . Если известно, что в выделенный участок попадает основная форма химического вещества, то значение относительной скорости счета на данном интервале интерпретируется как РХЧ.

Производители хроматограмм-сканеров публично не раскрывают алгоритмов работы своих приборов, поэтому нет общедоступной информации о том, в каких энергетических диапазонах приборы учитывают скорости счета на каждом шаге сканирования для различных радионуклидов. В вышеперечисленных приборах не реализована задача энергетической калибровки. Можно предположить, что блоки детектирования работают в радиометрическом режиме и скорость счета на каждом шаге сканирования учитывается либо на всей энергетической шкале, либо в некотором диапазоне каналов АЦП.

Проведен анализ контролируемых метрологических характеристик используемых в России хроматограмм-сканеров, оценена целесообразность введенных производителями характеристик с точки зрения их влияния на точность измерений РХЧ. Основные метрологические характеристики хроматограмм-сканера MiniGITA Star приведены в Таблице 1.1 [31]

Согласно описанию типа, прибор предназначен для измерения активности гамма- и бета-излучающих радионуклидов в режиме спектрометрии при анализе изотопного распределения пластин тонкослойной хроматографии. Введенные производителем перечень контролируемых метрологических характеристик удовлетворяет ГОСТ 26652-85 [32]. Заявленная погрешность измерений активности может быть обусловлена множеством факторов (в частности неточностью соблюдения геометрии при передаче единиц измерения), однако в описании типа не указан предел погрешности измерений РХЧ, который является относительной величиной. Погрешности измерения активности и погрешность измерения РХЧ, как будет показано ниже, имеют различную природу и не связаны между собой.

Таблица 1.1

Диапазон энергий определяемых радионуклидов, кэВ	30-2270
Диапазон энергий регистрируемого гамма излучения, кэВ	30-1600

Диапазон измерений активности, Бк	10-100000
Относительное разрешение по радионуклиду ^{137}Cs , мм, не более:	
-для сцинтилляционного детектора	2
-для газоразрядного детектора	3
Пределы допускаемой относительной погрешности измерений активности радионуклидов	25%

Данный прибор может быть оснащен различными коллиматорами: 5-ти мм вольфрамовый коллиматор для радионуклидов с энергией 30-150 кэВ, 10-ти мм вольфрамовый коллиматор для р\н с энергией 150-250 кэВ, 15-ти мм вольфрамовый коллиматор для радионуклидов с энергией 250-450 кэВ и 20-ти мм вольфрамовый коллиматор для р\н с энергией 450 кэВ и выше. Согласно [33] 16 мм вольфрама ослабляет поток гамма-квантов с энергией 300 кэВ в $5 \cdot 10^3$ раз, 15 мм вольфрама ослабляют поток гамма-квантов с энергией 400 кэВ в 100 раз. Это означает, что при измерениях радиофармпрепарата на основе ^{131}I с активностью около 10^5 Бк на хроматографической полосе происходит подсветка от частей хроматограммы, расположенных не под щелью коллиматора, что приводит к взаимовлиянию участков хроматограммы друг на друга, что приводит к дополнительной погрешности в результате измерений.

Важным метрологическим параметром приборов такого типа является их пространственное разрешение, которое зависит от измеряемого радионуклида, т.к. проникающая способность гамма-излучения у различных радионуклидов различная. Например, если на приборе измеряются РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, то необходимо знать пространственное разрешение именно по этому р\н. А в приборе miniGITA пространственное разрешение определяется по ^{137}Cs (энергия излучения 662 кэВ), который не используется в ядерной медицине.

Основные метрологические характеристики прибора ScanRam для трех различных вариантов исполнения представлены в таблице 1.2 [34]

Таблица 1.2

Характеристики детектора	Тип детектора		
	PN-FXX-02	PN-FXX-03	PN-FXX-06
Диапазон измерения скорости счета в геометрии 2л, имп/мин	от 0 до $3,33 \cdot 10^5$	от 0 до $3,33 \cdot 10^5$	от 0 до $3,33 \cdot 10^5$
Пределы допускаемой относительной погрешности измерения скорости счета в геометрии 2л %	± 30	± 30	± 30
Напряжение питания, В	600 – 1000	600 - 1000	600 – 1000
Материал сцинтиллятора	NaI	NaI	Пластиковый сцинтиллятор
Размеры сцинтиллятора: Диаметр, см Толщина, см	2,5 0,1	2,5 2,5	4,3 0,025
Диаметр фотоэлектронного умножителя (ФЭУ), см	3,8	3,8	3,8
Геометрия детектора	2л	2л	2л
Регистрируемые частицы Диапазон регистрируемых энергий излучения, МэВ	Гамма-кванты 0,01 – 0,06	Гамма-кванты 0,05 – 1,5	Бета-частицы 0,03 – 2,0
Характерный фон, имп/мин	200 – 300	1500 - 2000	50
Диаметр, м	0,05	0,05	0,05
Высота, м	0,18	0,18	0,18
Масса, кг	0,45	0,45	0,45

Для данного прибора не сформулированы метрологические характеристики, влияющие на точность измерений РХЧ и точностные характеристики прибора, связанные с РХЧ.

Таким образом, присутствующие на Российском рынке хроматограмм-сканеры имеют ряд существенных недостатков:

- расчет относительно скорости счета на интервалах производится в предположении, что полученное распределение скорости счета $s(x)$ полностью совпадает с распределением активности по ХП $q(x)$.
- результатом измерений и расчетов на всех хроматограмм-сканерах является значение относительной скорости счета на интервалах без расчета неопределенности данной величины.
- ни один прибор не поставляется с методиками измерений.
- не определены метрологические характеристики прибора, влияющие на точность измерений, способы и периодичность их контроля.
- не произведен анализ неопределенности получаемых результатов измерений.

1.5 Выводы

1. Радиохимическая чистота определяется путем анализа полос тонкослоной хроматографии с разделенными молекула препарата на сканере

хроматограмм, представляющем собой детектор ионизирующего излучения в защите с узким коллимирующим отверстием, перпендикулярно которому движется исследуемая полоска с распределенным радионуклидом.

2. До настоящего времени не были описаны физические явления, влияющие на точность метода сканирования, и не производился их учет. В частности к таким явлениям относятся: рассеяное излучение, нестабильность счетной характеристики во время сканирования одной полоски, мертвое время, дрейф энергетической шкалы гамма-спектрометра. Расчет радиохимической чистоты по отснятой хроматограмме производился в предположении, что полученное распределение скорости счета совпадает с распределение активности по хроматографической полоске, что не совсем верно. Приборная погрешность измерений относительной скорости счета на интервале не определялась.
3. Норматив на РХЧ для большинства препаратов составляет 95-99%. Это означает, что измерять данную величину необходимо с погрешностью не более 1-2%. Существующие в настоящее время приборы в полной мере не отвечают данному требованию.
4. Необходимо разработать метод определения радиохимической чистоты и ее погрешности, в котором учитываются влияния характеристик прибора и физических процессов на результат измерений, определить связь между получаемым на сканере распределением скорости счета и техническими характеристиками прибора. А так же создать прибор и реализовать в нем метод, с возможностью определения РХЧ с погрешностью 1%.
5. Данный прибор имеет медицинское назначение, и согласно действующему законодательству, обязан быть средством измерения. Поэтому необходимо разработать перечень метрологических характеристик, подлежащих контролю, для обеспечения должной точности измерения и методику поверки прибора.

Глава 2. Физические процессы, влияющие на результат сканирования

2.1 Характеристики хроматограмм-сканера и их вклад в неопределенность измерений РХЧ

Представим, что исследуемая хроматографическая полоска представляет собой идеально тонкий источник, движущийся поперек щели коллиматора (рисунок 2.1)

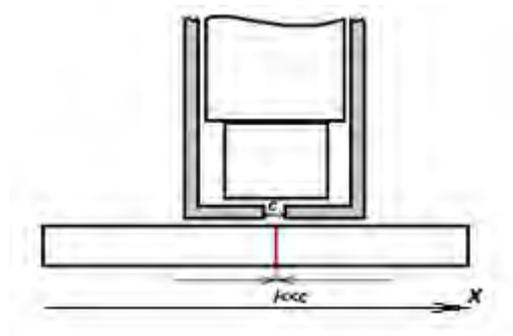


Рисунок.2.1 – Идеально тонкий источник, движущийся поперек щели коллиматора

Результатом сканирования такой ХП является некоторая функция отклика прибора на идеально тонкий источник, или функция чувствительности, *т.е.* зависимость чувствительности детектора от положения идеально тонкого источника относительно коллиматора $\varepsilon(x)$ (рисунок 2.2)

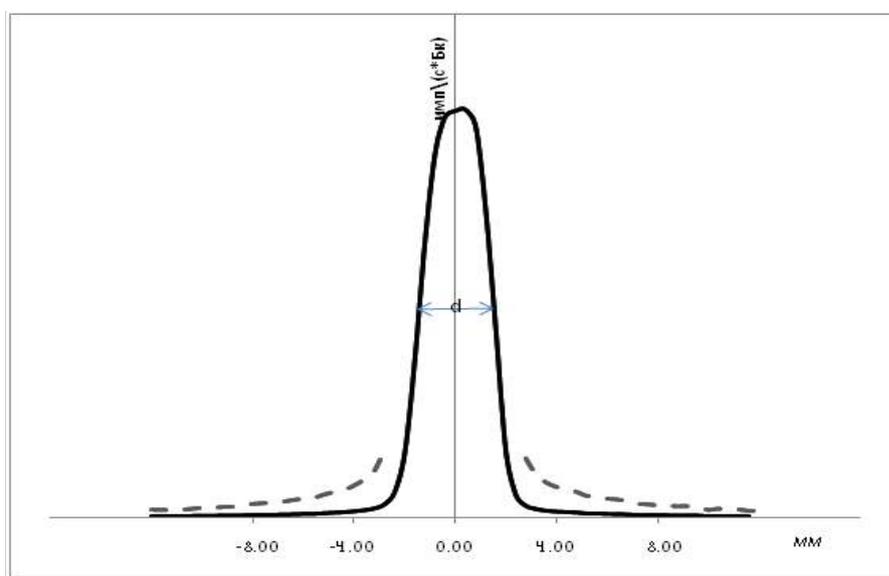


Рисунок 2.2 –Зависимость чувствительности детектора от расстояния между источником и щелью коллиматора. Пунктирная линия – вид кривой в увеличенном масштабе.

Зависимость чувствительности от позиции 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 $\int_{-\infty}^{\infty} p(x) \cdot dx = 1$. Интегральная чувствительность является константой для заданных параметров сканирования, однако может претерпевать незначительные изменения из-за различий в толщине полоски и ее неравномерности как по ходу сканирования так и с течением времени, т.е. можно записать $P(x, t) = Const(1 \pm \delta(x, t))$, $\delta(x) \ll 1$

Форма функции отклика определяется энергией излучения и конструкцией прибора, в частности конструкцией блока детектирования и коллиматора. Ширина пика на половине высоты d – пространственное разрешение сканера. Пунктирной линией отображен вид функции $p(x)$ в масштабе 10:1 на значительном удалении от оси коллиматора. В этой области скорость счета обусловлена в основном рассеянными гамма-квантами в конструкционных элементах сканера, находящихся под щелью коллиматора.

Введем понятие *чувствительности к рассеянному излучению* $\xi_{р.и.}$. Значение этой величины численно определим как площадь под функцией отклика $p(x)$, лежащей за пределами интервала $-d < x < d$: $\xi_{р.и.} = 1 - \int_{-d}^d p(x) \cdot dx$

Пусть $s(x)$ – некоторое полученное на хроматограмм-сканере распределение скорости счета по ХП. Математическая модель, описывающая связь между регистрируемой детектором хроматограммой $s(x)$ и распределением активности по хроматографической полоске $q(x)$ основана на том, что скорость счета импульсов в каждый момент времени определяется как свертка распределения активности по функции отклика прибора:

$$s(x) = \int p(x - x') \cdot q(x') \cdot P(x) \cdot \frac{(1-t_d)}{v(x)} \cdot (1 + \delta_{доп}) dx' \quad (2.1)$$

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, $[(с \cdot Бк)^{-1}]$;

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

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

$\delta_{доп}$ – 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.

Примечание 1. В формуле 2.1 в размерности величины $P(x)$ присутствует время, что означает приведение интегральной чувствительности к одному времени на шаге сканирования. В таком случае размерность $s(x)$ является [имп/мм].

Примечание 2. Интегральная чувствительность P и скорость сканирования v являются константой для одного исследования, однако могут претерпевать незначительные измерения по ходу сканирования, можно назвать их флуктуациями, обусловленные нестабильностью питания блока электроники, геометрическим фактором, неравномерностью работы шагового двигателя и привода перемещения каретки. Поэтому в формуле 2.1 в общем виде данные величины записаны как функции переменной x .

Можно показать, что при сканировании хроматографической полоски с равномерным распределением активности по длине q Бк/мм интенсивность счета импульсов (имп/мм) на хроматограмме будет составлять [38]:

$$s = \frac{P \cdot (1 - t_d)}{v} q \quad (2.2)$$

Пространственное разрешение сканера напрямую зависит от размера щели коллиматора, значительно меньше длины хроматографической полоски и меньше, либо сравнимо с шириной зоны, занимаемой химической формой основного вещества РФП. Поэтому, форма хроматограммы $s(x)$ близка к реальному распределению активности по длине хроматографической полоски $q(x)$.

$$s(x) \approx \frac{P \cdot (1 - t_d)}{v} q(x) \quad (2.3)$$

Значение активности на любом интервале I равно интегралу от истинного распределения активности по длине хроматографической полоски $q(x)$:

$$A_I = \int_0^I q(x) dx \quad (2.4)$$

Значение активности на интервале I можно приблизительно оценить, заменив в соотношении (2.4) $q(x)$ на распределение скорости счета по длине $s(x)$ и связав скорость счета с активностью через интегральную чувствительность радиометра P :

$$A_I \approx \frac{v}{P \cdot (1-t_d)} \int_0^I s(x) dx \quad (2.5)$$

Обозначим символом S_I площадь под участком хроматограммы на интервале I :

$$S_I = \int_0^I s(x) dx \quad (2.6)$$

Значение РХЧ можно определить как:

$$R = \frac{A_{in}}{A_{in} + A_{out}} = \frac{S_{in} \cdot v_{in} / P_{in} / (1-t_{d in})}{S_{in} \cdot v_{in} / P_{in} / (1-t_{d in}) + S_{out} \cdot v_{out} / P_{out} / (1-t_{d out})} + \delta_{sys} \quad (2.7)$$

Где: A_{in} – значение активности препарата на участке хроматографической полоски, расположенной внутри интервала, соответствующего основной форме химического вещества РФП; A_{out} – значение активности препарата на всех остальных участках хроматограммы; S_{in} и S_{out} – площадь под соответствующими участками хроматограммы; P_{in} , P_{out} , v_{in} , v_{out} , $t_{d in}$, $t_{d out}$ – значения чувствительности спектрометра, средней скорости движения каретки и поправки на мертвое время при сканировании участков внутри и вне интервала, соответствующего основной форме химического вещества; δ_{sys} – поправка к РХЧ, учитывающая влияние пространственного разрешения¹.

Два значения чувствительности P_{in} и P_{out} , скорости v_{in} и v_{out} и поправки на мертвое время $t_{d in}$ и $t_{d out}$ введены в формулу (2.7) для того, чтобы учесть влияние

¹ поправка δ_{sys} позволяет нам перейти от знака приблизительного равенства в соотношении (2.7) к тождественному равенству. Причиной различия распределений $s(x)$ и $q(x)$ является конечное значение пространственного разрешения сканера. Способ определения поправки δ_{sys} будет описан позже.

кратковременной нестабильности характеристик радиометра на точность измерения РХЧ.

$$\text{Обозначим } \frac{P_{in}/v_{in} \cdot (1-t_{d in})}{P_{out}/v_{out} \cdot (1-t_{d out})} = c.$$

Величина c характеризует стабильность характеристик прибора за время сканирования. Математическое ожидание величины c равно единице, а стандартная неопределенность не превышает предела погрешности, обусловленной кратковременной нестабильностью прибора:

$$M(c) = 1; \quad u(c) \leq \frac{1}{2} \delta_{к.н.} \quad (2.8)$$

Где: $u(c)$ – стандартная неопределенность величины c . Коэффициент $\frac{1}{2}$ учитывает разницу в доверительных вероятностях для предела погрешности ($P_{\text{дов}} > 0.95$) и стандартной неопределенности ($P_{\text{дов}}=0.67$) [39];

$\delta_{к.н.}$ - предел нестабильности чувствительности и скорости сканирования, за время сканирования (кратковременная нестабильность);

Учитывая (2.8) перепишем выражение (2.7) для значения РХЧ:

$$R = \frac{S_{in}}{S_{in} + c \cdot S_{out}} + \delta_{sys} \quad (2.9)$$

Величины S_{in} , S_{out} и c являются статистически независимыми, поэтому неопределенность значения РХЧ $u(R)$ можно выразить через неопределенность этих величин $u(S_{in})$, $u(S_{out})$, $u(c)$ как:

$$u(R) = \sqrt{\left(\frac{\partial R}{\partial S_{in}} u(S_{in})\right)^2 + \left(\frac{\partial R}{\partial S_{out}} u(S_{out})\right)^2 + \left(\frac{\partial R}{\partial c} u(c)\right)^2} \quad (2.10)$$

Подставим выражение для R и проведем дифференцирование:

$$u(R) = \sqrt{\left(\frac{c \cdot S_{out}}{(S_{in} + c \cdot S_{out})^2} u(S_{in})\right)^2 + \left(\frac{S_{in} \cdot c}{(S_{in} + c \cdot S_{out})^2} u(S_{out})\right)^2 + \left(\frac{S_{in} S_{out}}{(S_{in} + c \cdot S_{out})^2} u(c)\right)^2} \quad (2.11)$$

Значение величины c , характеризующей стабильность сканера за время сканирования с большой степенью точности равно единице $c=1$. Тогда:

$$u(R) = \frac{\sqrt{(S_{out} \cdot u(S_{in}))^2 + (S_{in} \cdot u(S_{out}))^2 + (S_{out} \cdot S_{in} \cdot u(c))^2}}{(S_{out} + S_{in})^2} \quad (2.12)$$

Выражение (2.12) связывает неопределенность РХЧ со значениями статистической неопределенности площади под участками хроматограммы и неопределенностью чувствительности радиометра за время измерения. Рассмотрим вариации данной величины в зависимости от значения РХЧ.

1. Значение РХЧ $R = 50\%$. $S_{in} = S_{out} = S$. Стандартная неопределенность площади интервала выраженной в импульсах равна $u(S) = \sqrt{S}$ ($P_{дов} = 0,67$). Получим:

$$u(R) = \sqrt{\frac{1}{8S} + \frac{1}{16} u(c)^2} \leq \sqrt{\frac{1}{8S} + \frac{1}{64} \cdot (\delta_{к.н.}^2)}$$

Положив характерное для скорости сканирования 1 мм/с значение площади $S=3000$ имп. и значение пределов погрешности обусловленной кратковременной нестабильностью равными $\delta_{к.н.}=0.02$, получим $u(R)=0.7\%$.

2. Значение РХЧ $R \sim 100\%$. $S_{in} \gg S_{out}$. $u(S_{out}) = \sqrt{S_{out}}$ Получим:

$$u(R) \cong \frac{u(S_{out})}{S_{in}} = \frac{\sqrt{S_{out}}}{S_{in}}$$

Неопределенность измерения РХЧ определяется только статистической составляющей площади участков хроматограммы вне интервала, содержащего основную химическую форму вещества РФП. Для уровня РХЧ 95% (уровень 95% установлен в качестве норматива РХЧ для большинства РФП) и характерных значений $S_{in}=6000$ и $S_{out}=40$ неопределенность измерения составит $u(R) = 0.1\%$

3. Значение РХЧ мало (на уровне нескольких процентов) $R \ll 100\%$. $S_{out} \gg S_{in}$.

$$u(R) \cong \frac{u(S_{in})}{S_{out}} = \frac{\sqrt{S_{in}}}{S_{out}}$$

Неопределенность измерения РХЧ определяется только статистической составляющей площади участка хроматограммы содержащего примеси. Для характерных значений $S_{in}=40$ и $S_{out}=6000$ неопределенность измерения составит $u(R) = 0.1\%$.

Таким образом, наибольшее значение неопределенности измерения $u(R) \sim 1\%$ будет наблюдаться для значений РХЧ порядка 50%.

Следует отметить, что неопределенность измерений $u(R)$, рассчитанная по формуле (2.12), характеризует разброс результатов получаемых при сканировании одной хроматографической полоски и не включает в себя составляющих, связанных с химическими процессами и ошибками при приготовлении нескольких различных полосок.

2.2. Влияние мертвого времени на результат измерений РХЧ

Поправка на мертвое время τ_m к скорости счета в энергетическом окне $[E_r; E_l]$ выражается как $S'_{[E_r; E_l]} = \frac{S_{[E_r; E_l]}}{1 - S_{[0; SpLen]} \cdot \tau_m}$, где $SpLen$ – максимальная энергия, регистрируемая спектрометром.

На участках с низким значением активности, где скорость счета на всей энергетической шкале порядка 10^2 имп/с, просчеты в скорости счета из-за мертвого времени будут незначительными и $S' = S$, а на участках ХП с высоким значением активности, особенно для высоко активных препаратов, где скорость счета на всей энергетической шкале может достигать $5 \cdot 10^3$ имп/с, просчеты из-за мертвого времени оказывают существенное влияние. Если принять мертвое время 20 мкс, скорость счета во всей энергетической шкале $5 \cdot 10^3$ имп/с, скорость счета S в ППП $1 \cdot 10^3$ имп/с, то S' составит $1,1 \cdot 10^3$ имп/с. С учетом того, что основная форма химического вещества распределяется на ХП не в одной точке, а на участке 5-10 мм, то на итоговом распределении скорости счета недосчет импульсов на участке ХП с основной формой химического вещества может быть весьма существенным, что приводит к занижению в расчете значения РХЧ. Численными методами был смоделирован расчет значений РХЧ для препарата ФДГ - ^{18}F (рис 2.3) для мертвого времени прибора 20 мкс и 3 мкс. Значение РХЧ для мертвого времени 20 мкс составило 99,0%, для мертвого времени 3 мкс – 99,5%.

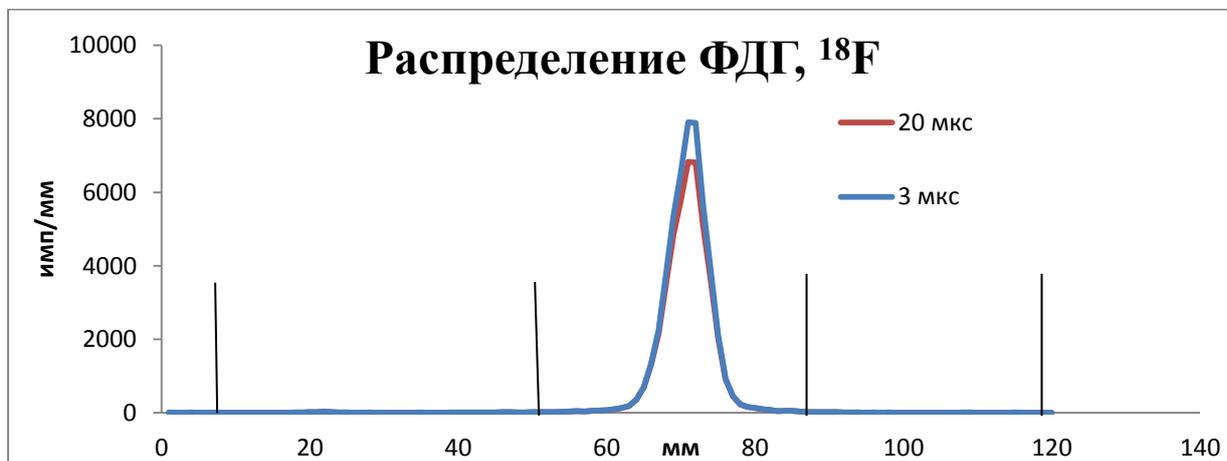


Рисунок 2.3 - Распределение скорости счета для препарата ФДГ-¹⁸F для мертвого времени прибора 20 мкс и 3 мкс.

2.3 Неопределенность измерений РХЧ по нескольким ХП.

Неопределенность измерений РХЧ обусловлена не только приборными причинами, но и воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании, воспроизводимостью условий элюирования, воспроизводимостью, связанной с неоднородностью слоя хроматограмм [40]. Результат хроматографирования сильно зависит и от субъективных факторов: точность и репрезентативность нанесения капли с исследуемым веществом лаборантом, правильность воспроизведения условий хроматографирования. Разброс результатов хроматографирования может достигать 20% из-за вышеперечисленных причин [41,42]. Поэтому при исследованиях РХЧ проводят хроматографирование на нескольких полосках.

Пусть R – измеряемая величина для каждого типа препарата (РХЧ или РХП). Пусть для каждого препарата было проведено хроматографирование на N полосках и каждая была измерена на хроматограмм-сканере. Границы интервалов, в которые попадает основная форма химического вещества и примеси, выбираются одинаково для всех ХП исходя из значений R_f каждого компонента. Если бы значение РХЧ зависило исключительно от значений скоростей счета на интервалах, то можно было бы утверждать, что распределение измеренных

значений РХЧ по нескольким ХП является нормальным. Однако при многократном хроматографировании могут происходить случайные выбросы в результатах, природой которых являются именно внешние факторы (невозможность воспроизвести одинаковые условия хроматографирования для всех исследуемых образцов), поэтому строго говоря распределение полученных значений РХЧ не является нормальным. Целью работы не является выявить точное распределение результатов хроматографирования для различных препаратов, и вполне возможно что данная задача не может быть решена в принципе. Но оценка среднего значения РХЧ и итоговой (или полной) неопределенности может быть проведена в предположении нормального распределения (для большого количества измерений) или t – распределения (для малого количества измерений). Согласно [15, п. 3.18] для каждого значения оценки x_i i -й входной величины существует ассоциированная с ней стандартная неопределенность, определяемая как стандартное отклонение. На примере многократных (12-ти) измерений препарата ^{99m}Tc -технемек проверим достоверность предположения нормальности распределения результатов РХЧ одной партии препарата по критерию хи-квадрат. На рис.2.4 приведена зависимость обратного нормального распределения от измеренного значения R_i . Среднее значение составляет $\bar{R} = 98,3$ стандартное отклонение $\sigma = 0,18\%$. Точки распределены симметрично относительно среднего, и зависимость носит линейный характер, что позволяет утверждать, что результаты распределены нормально.

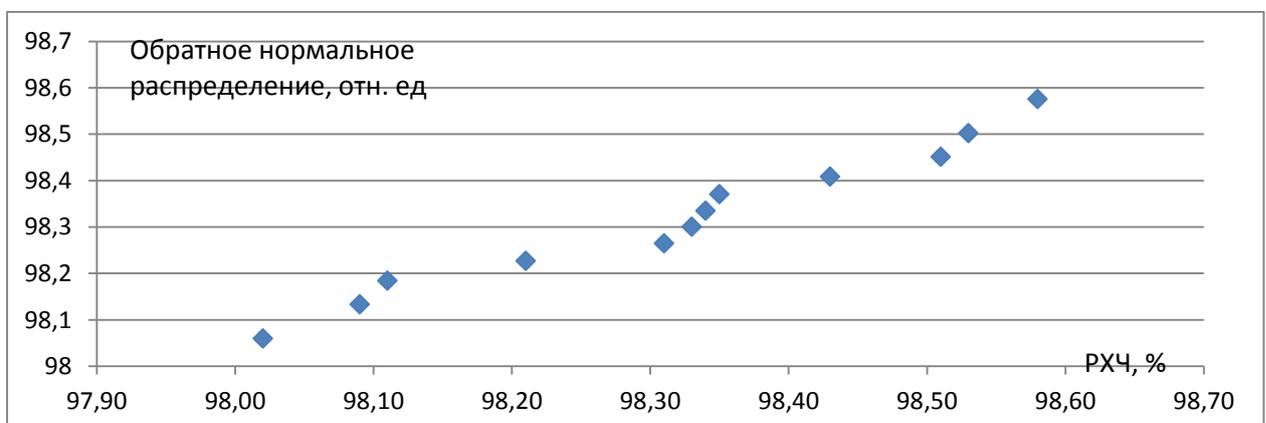


Рисунок 2.4 - зависимость обратного нормального распределения значений РХЧ для препарата ^{99m}Tc -Технемек

Данная выборочная проверка не позволяет утверждать, что для любого другого препарата и исследования распределение результатов будет нормальным, т.к. могут быть выбросы. Но для оценки среднего значения и неопределенности измерений будем исходить из предположения о нормальности распределения.

Среднее значение \bar{R} рассчитывается как выборочно среднее:

$$\bar{R} = \sum_{i=1}^N R_i / N \quad (2.16)$$

Оценка неопределенности среднего значения $u(\bar{R})$ ($P_{\text{дов}}=0,95$) по типу А:

$$u(\bar{R}) = 2 \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (R_i - \bar{R})^2}{N-1}} \quad (2.17)$$

Неопределенность результата измерений РХЧ или РХП можно представить состоящей из двух составляющих, первая из которых u_{stat} , статистическая, обусловлена статистической природой измеряемой величины – количества импульсов, а вторая u_{fact} – влиянием всех остальных факторов.

$$u = \sqrt{u_{\text{stat}}^2 + u_{\text{fact}}^2} \quad (2.18)$$

где u_{stat} определяется по формуле (2.12).

Из (2.18) следует, что составляющую неопределенности, связанную с воспроизводимостью физико химических процессов, можно оценить как

$$u_{\text{fact}} = \sqrt{u^2 - u_{\text{stat}}^2} \quad (2.19)$$

При условии, что разметка хроматограмм производилась одинаково в значениях R_f .

По ряду измерений хроматографических полос с распределенным препаратом может быть вычислена РХЧ препарата, полная неопределенность и ее составляющие u_{sys} и u_{fact} . Практическое применение приведенных выше теоретических рассуждений показано в главе 5, где на примере измерений реальных препаратов разобраны составляющие неопределенности измерений для каждого случая, даны рекомендации по улучшению результатов измерения, приведены рекомендации по установлению нормативов на точность измерений РХЧ для каждого препарата в зависимости от возможностей метода.

2.4 Выводы

1. Построена математическая модель измерений РХЧ, которая описывает связь между регистрируемым прибором распределением скорости счета и распределением активности по ХП. Для количественной оценки влияющих на распределение скорости счета факторов в модели используются следующие характеристики спектрометра: мертвое время, интегральная чувствительность, функция отклика, кратковременная нестабильность счетной характеристики, пространственное разрешение, чувствительность к рассеянному излучению. Получена зависимость приборной составляющей неопределенности измерения РХЧ (т.е. разброс показаний прибора, обусловленных статистическим разбросом скоростей счета на участках ХП и техническими характеристиками прибора) от статистических флуктуаций скорости счета на интервалах и точностных характеристик радиометра. Математически показана возможность достижения приборной неопределенности измерений РХЧ менее 1%.

2. Показано, что занижение в показаниях РХЧ из-за просчетов на мертвое время (при значении мертвого времени более 20 мс) спектрометра может достигать до 0,5% и более при нагрузках 10^4 - 10^5 имп/с.

3. Предложено выделять для составляющие итоговой неопределенности РХЧ: приборную неопределенность и неопределенность, обусловленную воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании. Такой подход к формированию результата измерений поможет выявлять причину ошибки и корректнее проводить измерения.

Глава 3. Прибор Гамма-Скан 01А и алгоритмы его работы

Цель: создание прибора и реализация в программном обеспечении описанного в главе 2 метода.

3.1 Описание прибора

Хроматограмм-сканер содержит четыре основных части: блок детектирования, коллиматор с узким щелевым отверстием, подвижная каретка с подложкой для крепления ХП и корпус прибора. Блок детектирования помещается в коллиматор и устанавливается неподвижно на корпусе прибора. Каретка расположена на верхней панели корпуса и приводится в движение шаговым или иным приводом, и поступательно перемещается вдоль щели коллиматора. Вся электронная часть прибора вынесена в корпус.



Рисунок 3.1 – Фото Гамма-Скан01 вариант исполнения 1 и 2.

Для Гамма-Скан 01А предложено три варианта исполнения прибора в зависимости от энергии и типа излучения изотопа:

Вариант 1: для препаратов на основе гамма излучающих нуклидов с энергией излучения менее 170 кэВ (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{188}Re)

Вариант 2: для препаратов на основе гамма-излучающих нуклидов с энергией излучения от 170 до 370 кэВ (^{131}I , ^{111}In)

Вариант 3: для препаратов на основе позитрон-излучающих радионуклидов (^{18}F , ^{11}C).

Блок детектирования в вариантах 1 и 2 изготовлен на основе сцинтиляционного кристалла CsI(Tl) 25x25 мм. Выбор такого сцинтиллятора обусловлен его высокой чувствительностью к гамма-излучению и удобством технологического изготовления пары «кристалл-ФЭУ». (рис.3.1)

В качестве детектирующего элемента в варианте 3 рассматривались варианты: сцинтиллятор CsI(Tl) для регистрации аннигиляционного гамма-излучения с энергией 511 кэВ или тонкий органический сцинтиллятор для регистрации прямого бета-излучения с минимальной чувствительностью к сопутствующему гамма-излучению. Для выбора оптимального детектирующего элемента были изготовлены блоки детектирования на основе каждого детектирующего элемента и проведены испытания по определению соотношения полезного сигнала и шума. Для этого были проведены измерения точечного источника ^{22}Na в спектрометрическом режиме в двух положениях источника:

Положение 1 – источник расположен точно под щелью коллиматора

Положение 2 – источник расположен под защитной частью коллиматора

Для блока детектирования на основе кристалла CsI(Tl) для каждого положения источника на энергетическом спектре была определена скорость счета в энергетическом интервале [480-550] кэВ. Для блока детектирования на основе органического сцинтиллятора для каждого положения источника была определена скорость счета на всей энергетической шкале. Отношение полезного сигнала к шуму для детекторов на основе CsI(Tl) и органического пластика представлены в таблице 3.1

Тип детектора	Скорость счета, имп/с		Отношение S_1/S_2
	Положение источника 1, S_1	Положение источника 2, S_2	
CsI	115	27	4,3
Пластик	60	2,5	24

По результатам проведенных измерений в качестве детектирующего элемента был выбран органический сцинтиллятор толщиной 0,5 мм, т.к. для него соотношение «сигнал-шум» выше. Для снижения чувствительности к сопутствующему аннигиляционному гамма-излучению он был изготовлен в виде прямоугольника длиной 25 мм и шириной 4 мм и наклеен на ФЭУ по диаметру (рис 3.2).

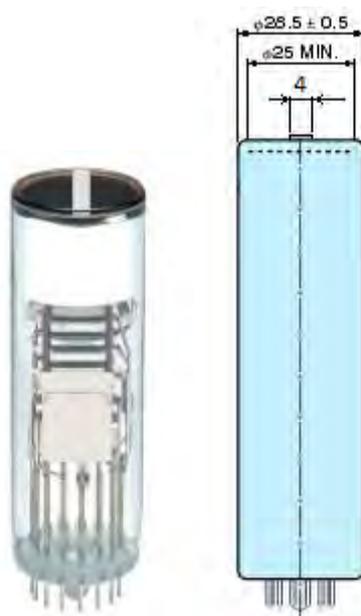


Рисунок 3.2 – Детектор и ФЭУ для варианта исполнения 3.

Защитный коллиматор для различных вариантов прибора имеет различную геометрию. В варианте 1 защита изготовлена из вольфрама (линейный коэффициент ослабления для энергии гамма излучения 170 кэВ согласно [33] составляет $26,4 \text{ см}^{-1}$), толщина стенок и дна составляет 6 мм, высота коллиматора 100 мм (рис. 3.3 а). Такая толщина защиты ослабляет фотонное излучение с

энергией 170 кэВ в 10^7 раз. В варианте 2 дно коллиматора изготовлено из вольфрама толщиной 30 мм, стенки комбинированы из 6 мм вольфрама и 30 мм свинца, высота 100 мм (рис. 3.3 б).

Для определения оптимальной высоты дна коллиматора для измерений препаратов с позитрон-излучающими радионуклидами были проведены измерения тонкого капиллярного источника ^{18}F с различными толщинами дна коллиматора: 6 мм вольфрама + 5 мм свинца, 6 мм вольфрама + 15 мм свинца, 6 мм вольфрама + 20 мм свинца (Порядок изготовления тонкого капиллярного источника описан в главе 4). Для ^{18}F вклад рассеянного излучения от гамма-квантов с энергией 511 кэВ оказывается существенным, поэтому для данного препарата предложено определять чувствительность к рассеянному излучению в интервале 3d (пространственное разрешение) относительно позиции пика.

Таблица 3.2 Чувствительность к рассеянному излучению для тонкого источника ^{18}F для различных толщин коллиматора

Толщина коллиматора, мм	Значение скорости счета в интервале 2d	Значение скорости счета в интервале 3d	Значение относительной скорости счета в интервале 2d (чувствительность к рассеянному излучению), %	Значение относительной скорости счета в интервале 3d (чувствительность к рассеянному излучению), %
6 мм W + 5 мм Pb	15 806	16 028,2	89,8 (10,2)	91,2 (8,8)
6 мм W + 15 мм Pb	5 461	5 500,6	89,6 (10,4)	91,3 (8,7)
6 мм W + 20 мм Pb	2 203	2 243,1	91,9 (8,1)	94,1 (5,9)

Дальнейшее увеличение дна коллиматора влечет за собой существенное уменьшение интегральной чувствительности, из-за чего увеличивается статистическая неопределенность измерений. Поэтому для препаратов на основе

позитрон-излучающих нуклидов используется коллиматор в конфигурации 6 мм вольфрама и 20 мм свинца.

Для определения оптимального значения щели коллиматора были проведены измерения тонкого источника ^{57}Co с щелью 1 мм и 2 мм. Для щели 1 мм интегральная чувствительность прибора оказалась очень низкой, и чувствительность к рассеянному излучению оказалась более 7%. Поэтому ширина щели коллиматора во всех вариантах исполнения составляет 2 мм.

Таблица 3.3 Чувствительность к рассеянному излучению для тонкого источника ^{57}Co с щелью коллиматора 1 и 2 мм.

		Щель 1 мм			Щель 2 мм		
Границы интервала, мм		Превышение над фоном, имп		Относительная активность, %	Превышение над фоном, имп		Относительная активность, %
левая	правая	в максимуме	в интеграле		в максимуме	в интеграле	
3	26	1.4	20.1	4.1	4.6	4.5	0.2
26	29	177.9	454.1	93.7	1 007.7	2 903.6	99.7
29	39	1.0	10.3	2.1	2.6	5.1	0.2

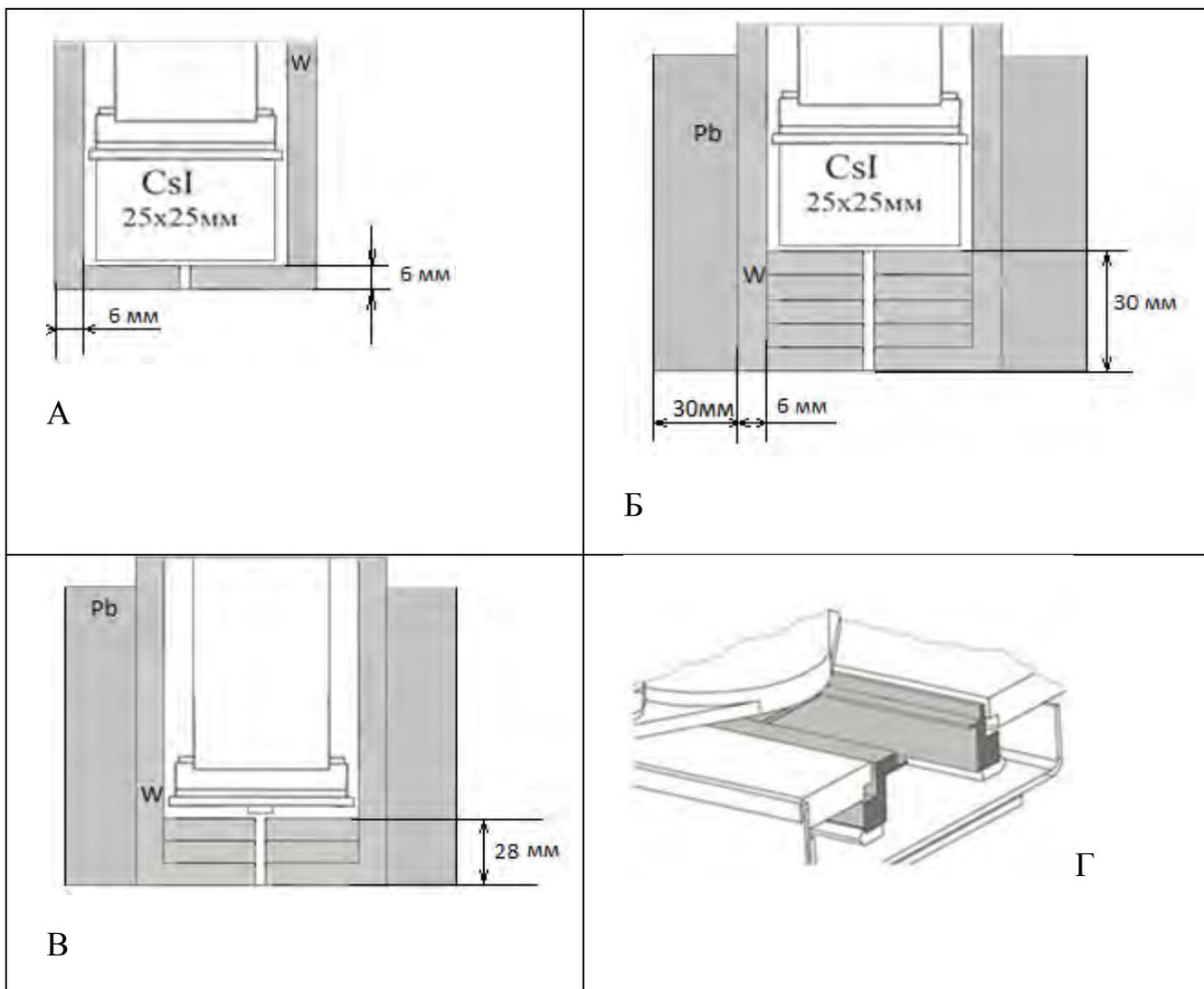


Рисунок 3.3 – Коллиматоры для различных вариантов исполнения (А,Б,В) и каретка для крепления ХП в разрезе (Г)

Каретка и подложки первых опытных образцов прибора были выполнены из алюминия толщиной 3 мм и 1 мм соответственно. Когда источник излучения расположен не под щелью коллиматора прямое излучение от него практически полностью ослабляется дном коллиматора и детектор не регистрирует прямых гамма-квантов. Однако происходит комптоновское рассеяние гамма-квантов в материале подложки и каретки, и рассеянное излучение регистрируется детектором через щель коллиматора (см. рисунок 1.5 N_к). Для снижения количества рассеянных квантов каретка была выполнена в виде пустотелой рамки из алюминия, на которую помещается подложка из оргстекла толщиной 0,5 мм. Корпус прибора отнесен от нижнего края защиты на расстояние не менее 20 мм. В

результате рассеяние происходит только на 0,5 мм оргстекла подложки и количество рассеянных квантов значительно уменьшается (рис 3.3 Г).

На рисунке 3.4 представлены функции отклика прибора в варианте исполнения 1 на тонкий источник ^{57}Co с алюминиевыми кареткой и подложкой и с пустотелой кареткой и пластиковой подложкой. Чувствительность к рассеянному излучению в случае использования алюминиевых подложки и каретки составляла 3%, для пластиковой подложки этот параметр не превышает 0,7% .

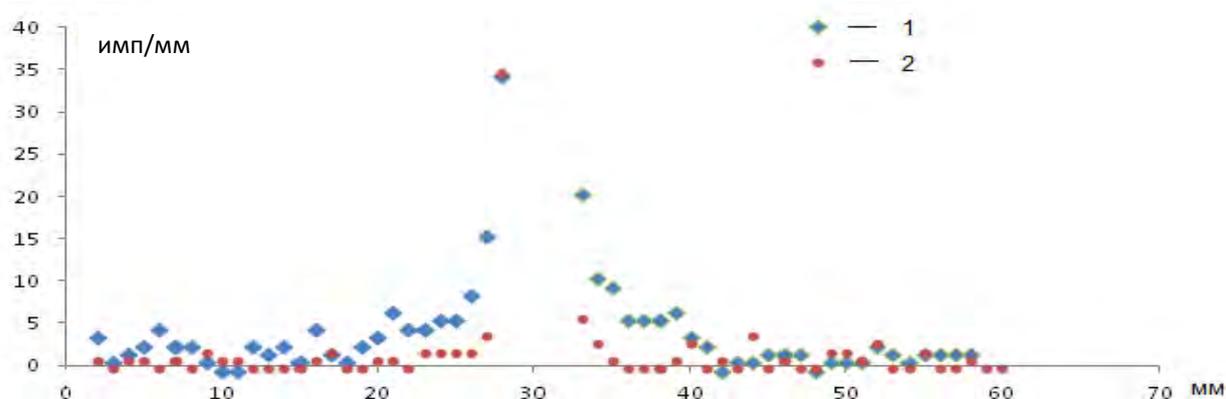


Рисунок 3.4 – Функция отклика прибора Гамма-Скан 01А на тонкий источник, расположенный на алюминиевых подложке и каретке (1) и на пустотелой каретке и пластиковой подложке (2)

3.2 Учет рассеянного излучения

Для радионуклидов ^{131}I и ^{18}F чувствительность к рассеянному излучению составляет 3% и 6% соответственно, поэтому в ПО прибора был реализован следующий математический алгоритм для учета влияния рассеянного излучения.

Пусть $q(x)$ – неизвестное истинное распределение активности по длине хроматографической полоски, $p(x)$ – функция отклика детектора на идеально тонкий источник. Тогда полученное на сканере распределение количества импульсов выражается как:

$$s(x) = \frac{1}{v} \int_{-\infty}^{\infty} p(x' - x)q(x')dx' \quad (3.1)$$

Значение поправки к РХЧ, учитывающей влияние пространственного разрешения, равно:

$$\delta_{sys} = \frac{A_{in}}{A_{in}+A_{out}} - \frac{S_{in}}{S_{in}+S_{out}} \quad (3.2)$$

Для определения значения δ_{sys} воспользуемся тем, что вид измеренной хроматограммы $s(x)$ незначительно отличается от $q(x)$, поэтому в формуле (3.1) вместо $q(x)$ можно использовать $s(x)$, и переписать (3.2) как:

$$\delta_{sys} \approx \frac{\int_{in} s(x)dx}{\int_{in} s(x)dx + \int_{out} s(x)dx} - \frac{\int_{in} \int_{-\infty}^{\infty} p(x'-x)s(x')dx'dx}{\int_{in} \int_{-\infty}^{\infty} p(x'-x)s(x')dx'dx + \int_{out} \int_{-\infty}^{\infty} p(x'-x)s(x')dx'dx} \quad (3.3)$$

Другими словами, полученное распределение «размываем» функцией чувствительности прибора, как это сделал сканер по отношению к реальному распределению активности на ХП. Так как форма измеренной хроматограммы $s(x)$ незначительно отличается от реального распределения активности, то ошибка за счет такого изменения измеренной хроматограммы будет такой же, как и ошибка при ”размытии” реального распределения активности сканером.

Описанный алгоритм учета δ_{sys} реализован в программном обеспечении сканера. Для каждого измеряемого нуклида и шага сканирования в программу внесена отнормированная функция отклика прибора в виде массива чисел, где каждый элемент массива соответствует значению скорости счета на определенном шаге сканирования. Затем производится численное умножение полученного от реальной ХП распределения количества импульсов $s(x)$ на функцию отклика $p(l)$. В результате получается «размазанное» распределение количества импульсов $s'(x)$. Для каждого выделенного интервала рассчитывается значение относительной скорости счета на распределении $s(x)$ и $s'(x)$. Поправка δ_{sys} равна разнице между относительными скоростями счета на интервале, для которого рассчитывается РХЧ, на распределениях $s(x)$ и $s'(x)$.

На практике существенный вклад в итоговый результат измерений такая математическая обработка привносит для радионуклидов с высокими энергиями

гамма-квантов или несколькими линиями гамма излучения. Именно для таких радионуклидов чувствительность к рассеянному излучению велика, несмотря на оптимизацию конструкции коллиматора.

Так для ^{131}I основной линией гамма излучения является энергия 364,5 кэВ (81,7%). При сканировании ХП с меткой ^{131}I учитывается скорость счета в энергетическом диапазоне 340-380 кэВ. Однако у данного радионуклида имеется линия гамма-излучения с энергией 637 кэВ (7,2 %), которая вносит вклад в скорость счета в энергетическом диапазоне 340-380 кэВ за счет комптоновского рассеяния в моменты сканирования, когда источник расположен не под щелью коллиматора.

Для тонкого источника ^{131}I , измеренного на хроматограмм-сканере «Гамма-Скан 01А» вариант исполнения 2, пространственное разрешение составляет 4 мм, а чувствительность к рассеянному излучению составляет 3,3%. После математической обработки распределения пространственное разрешение составляет 3 мм, чувствительность к рассеянному излучению составляет 1,5%. На рисунке 3.5 приведено распределение количества импульсов, полученное при сканировании тонкого источника ^{131}I и математическая коррекция данного распределения. В таблице 3.4 приведены результаты обработки данного распределения. Относительная скорость счета на интервале 2 составляет 97,6% и 99,2% до и после математической коррекции. Для тонкого капиллярного источника ^{18}F , измеренного на хроматограм-сканере Гамма-Скан 01А, вариант исполнения 3, пространственное разрешение составляет 3 мм, а чувствительность к рассеянному излучению составляет 6%. После математической обработки распределения чувствительность к рассеянному излучению составляет менее 4%. Относительная скорость счета на интервале 2 составляет 91% и 96,7% для распределений до и после математической коррекции.

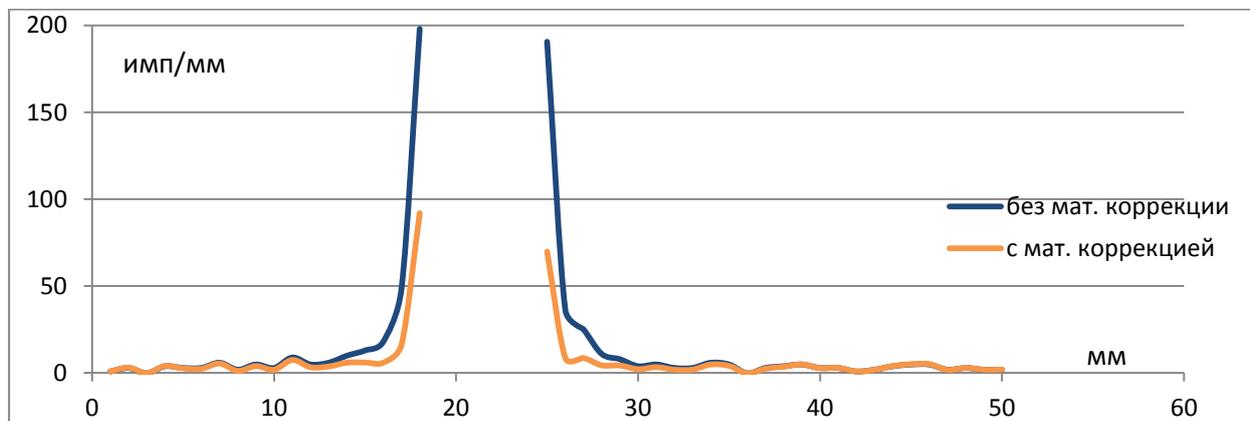


Рисунок 3.5 - Распределение количества импульсов от хроматограммы с тонким источником ^{131}I без и с математической коррекцией.

Таблица 3.4 - Результаты обработки распределения количества импульсов от тонкого радионуклидного источника ^{131}I .

Границы интервала, мм		R_f	Максимальное количество импульсов, имп	Интегральное количество импульсов, имп	Относительная активность, R, %	R с мат. коррекцией
Левая	Правая					
2	16	0.37	48.5	133.5	0.7	0.3
16	24	0.50	4 156.7	18 112.7	97.6	99.2
24	40	0.58	190.6	312.7	1.7	0.5

Для радионуклидов с моноэнергетичным гамма-излучением математическая коррекция не дает столь ощутимой разницы в значении δ_{sys} , поскольку до применения математической коррекции чувствительность к рассеянному излучению была не столь высока. Например, для ^{123}I распределение количества импульсов приведено на рисунке 3.6, а результаты обработки приведены в таблице 3.5. Значение относительной активности для интервала 2 составляет 99,2% и 99,7% для распределения до и после математической коррекции.

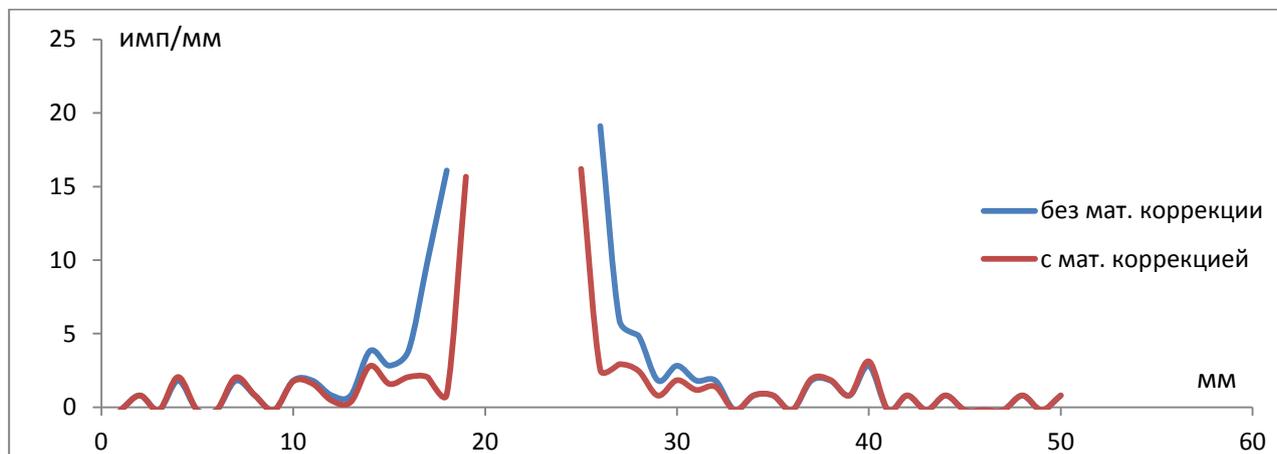


Рисунок. 3.6 – Распределение количества импульсов от хроматограммы с ^{123}I до и после математической коррекции

Таблица 3.5 – Результаты обработки распределения количества импульсов от идеально тонкого радионуклидного источника ^{123}I .

Название интервала	Границы интервала, мм		R_f	Максимальное количество импульсов, имп	Интегральное количество импульсов, имп	Относительная активность, R, %	$R_{\text{мат.корр}}$
	левая	правая					
1	2	17	0.39	19.1	60.4	0.4	0.2
2	17	25	0.47	2 882.8	15 451.5	99.2	99.7
3	25	40	0.61	34.5	64.8	0.4	0.1

3.3 Уменьшение мертвого времени и способ его учета.

Взаимодействие привода управления шагового двигателя, блока детектирования, АЦП и драйвера для первых трех моделей сканера представлено на блок схеме на рисунке 3.7а. Для совместного управления кареткой и блоком детектирования использовался интерфейсный процессор, который координировал работу БД, каретки, концевиков, клавиш внешнего управления прибора. Данные с интерфейсного процессора передавались на ПК по USB каналу. Быстродействие такой схемы управления обусловлено скоростью передачи данных от блока детектирования с АЦП на базе процессора ADUC к интерфейсному процессору и быстродействием самого процессора. Подключение ADUC к процессору осуществлялось по протоколу RS232, максимальная скорость передачи данных по которому составляет 115200 кБит/с. Поэтому на практике оказалось, что мертвое время в такой схеме очень высокое.

Для определения мертвого времени были использованы два источника ОСГИ ^{133}Ba . Проведены три измерения: 1 измерение – первый источник ОСГИ устанавливается в определенное положение и измеряется скорость счета от источника на всей энергетической шкале (S_1)

2 измерение – не убирая первый источник, устанавливается второй источник ОСГИ так же в фиксированное положение и измеряется скорость счета от 2-х источников на всей энергетической шкале (S_{1+2})

3 измерение – для измерений остается только второй источник ОСГИ и измеряется скорость счета на всей энергетической шкале (S_2)

Тогда истинная скорость счета для каждого измерения выражается как:

$$\begin{cases} S_{1 \text{ ист}} = S_1 / (1 - S_1 \cdot \tau_M) \\ S_{1+2 \text{ ист}} = S_{1+2} / (1 - S_{1+2} \cdot \tau_M) \\ S_{2 \text{ ист}} = S_2 / (1 - S_2 \cdot \tau_M) \end{cases}$$

Исходя из того, что в $S_{1+2 \text{ ист}} = S_{1 \text{ ист}} + S_{2 \text{ ист}}$, решаем систему уравнений и получаем что мертвое время вычисляется по формуле:

$$= 2 (2 \cdot S_1 \cdot S_2 - \sqrt{D}) / 2 \cdot S_1 \cdot S_2 \cdot S_{1+2} \quad (3.6)$$

$$\text{Где } D = 4 \cdot S_1^2 \cdot S_2^2 - 4 \cdot S_1 \cdot S_2 \cdot S_{1+2} (S_1 + S_2 - S_{1+2})$$

Для первых вариантов исполнения прибора было проведено несколько измерений мертвого времени для различных загрузок (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Значение мертвого времени для различных загрузок

	S_1 , имп/с	S_{1+2} , имп/с	S_2 , имп/с	Мертвое время мкс
1	554	1356	826	27
2	1366	2254	969	32
3	2986	4823	2306	38
4	5900	8951	4051	47

По результатам первых поставок и работы с заказчиком были определены примерные значения активности на хроматограммах для различных нуклидов. Так

для ХП с меткой ^{99m}Tc активность на полоске составляет порядка $5 \cdot 10^5$ Бк, значения скоростей счета в пике основной формы вещества для варианта исполнения 3 составляет $10^3 - 10^4$ имп/с. Для препаратов на основе ^{131}I значения активностей на полоске на порядок больше, но из-за использования большего коллиматора значение скоростей счета в пике основной формы вещества составляет порядка 10^4 имп/с. Максимальные загрузки характерны для препаратов на основе ^{18}F и могут достигать 10^5 имп/с.

Перед разработчиками электронной части прибора была поставлена задача создания платы управления шаговым двигателем и блоком детектирования с мертвым временем не более 3 мкс для загрузок $10^4 - 10^5$ имп/с.

Плата управления была создана на основе процессора STM32. АЦП БД и управление приводом внесено в одну плату управления и отсутствуют прочие каналы передачи данных, которые могут уменьшать быстродействие всей схемы. Значение мертвого времени составляет $3 \pm 0,5$ мкс. Блок-схема данной платы управления представлена на рисунке 3.7б.

В программном обеспечении была сделана коррекция на мертвое время. На каждом шаге сканирования драйвер передает в ПО значение скорости счета на всей энергетической шкале S_{all} и в заданном энергетическом окне S . Программа делает коррекцию значения скорости счета в заданном энергетическом окне по формуле:

$$S_{\text{real}} = \frac{S}{1 - \tau_{\text{M}} \cdot S_{\text{all}}} \quad (3.7)$$

Следует отметить, что большинство других радиометров реализуют подобный алгоритм учета мертвого времени непосредственно в программном обеспечении анализатора импульсов на аппаратном уровне – его ведет устройство. В разрабатываемом приборе анализатор импульсов в составе прибора ведет набор по реальному времени, а учет мертвого времени проводится программой на компьютере. На выбор такого способа решения повлияли следующие соображения: традиционно используемое понятие мертвого времени является

средней характеристикой за все время измерения. При сканировании ХП загрузка существенно изменяется в процессе измерения. Выполнение измерения по живому времени потребует отдельного запуска и остановки набора на каждом шаге, что неизбежно приведет к увеличению общего времени измерения требующегося для очистки спектра на каждом шаге и для синхронизации мотора, ПО компьютера и времени набора АЦП. Поэтому, пространственное распределение скорости счета строится непосредственно в памяти прибора микропроцессором. Для обеспечения точной синхронизации с механическим приводом значения количества импульсов фиксируются в моменты, отсчитываемые по реальному времени. Поправка же на мертвое время учитывается уже в программном обеспечении компьютера отдельно для каждой точки хроматограммы с учетом загрузки, которая была в этой точке.

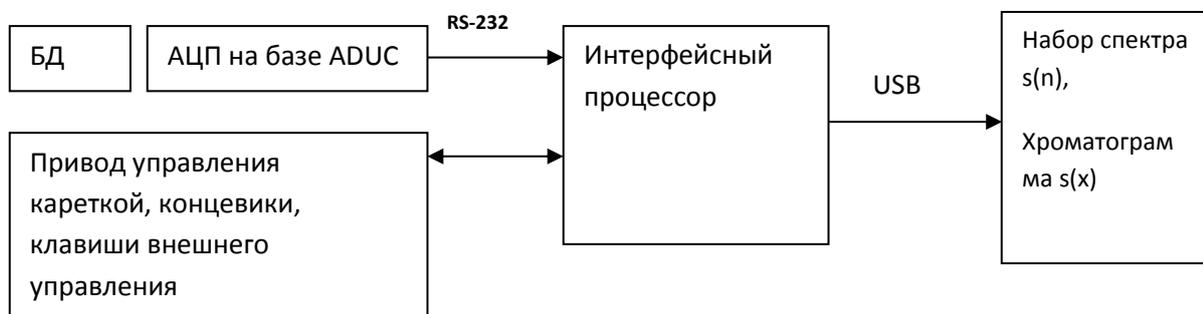
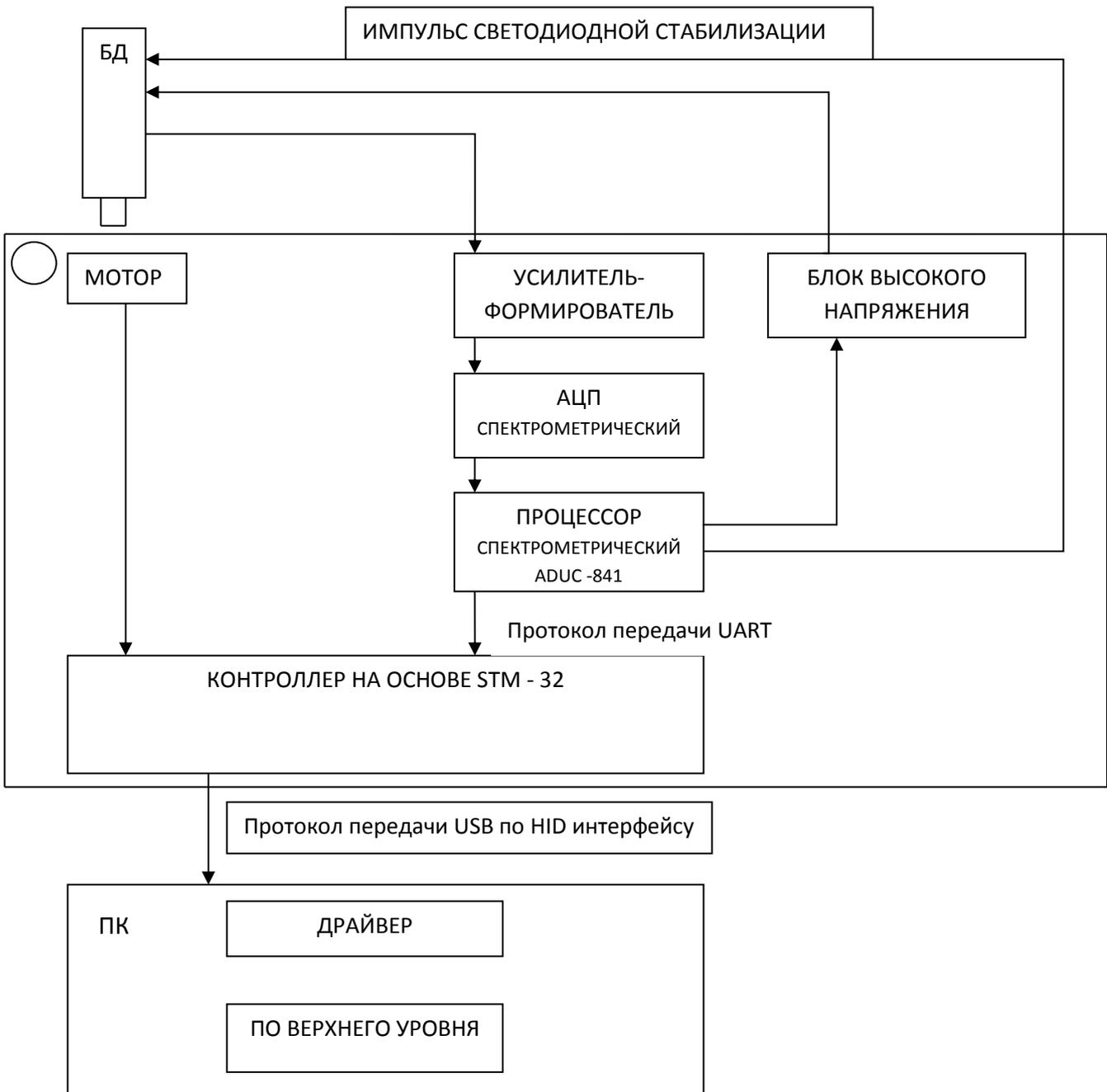


Рисунок 3.7а – Блок схема изначальной платы управления

Рисунок 3.7б – Блок схема модифицированной платы управления



3.4 Программное обеспечение сканера

Программное обеспечение предназначено для управления хроматограмм-сканером, сбора, анализа и обработки данных, вывода на экран и печати результатов измерений. Для утверждения типа средства измерения необходимо аттестовать ПО и проблема его аттестации не столь тривиальна [43]. Разрабатываемое ПО полностью удовлетворяет предъявляемым требованиям к программному обеспечению средств измерений.

ПО состоит из следующих частей:

- ПО нижнего уровня: программа для контроллера шагового двигателя и блока детектирования и драйвер. Программа для микроконтроллера позволяет управлять спектрометрической частью прибора и приводом двигателя, проводить тестовый режим. Драйвер обеспечивает передачу информации от прибора на персональный компьютер;
- ПО верхнего уровня для работы с прибором и выполнения основных задач: калибровки, измерения фона, сканирование и визуализацию ХП, обработку данных, хранение результатов.

Драйвер и программа для микропроцессора были написана специалистами из отдела разработки электроники. Программа верхнего уровня была написана автором диссертации в рамках данной работы.

Порядок сканирования одной ХП представлен в виде блок-схемы на рисунке 3.9

Ежедневно проводится энергетическая калибровка (по ^{133}Ba для вариантов исполнения 1 и 2 и по ^{137}Cs для варианта исполнения 3), для всех трех вариантов исполнения проводятся измерения фона. В качестве фонового спектра измеряется собственный фон детектора. При измерениях необходимо убрать все источники излучения. Измерение фона длится от 1800 секунд. Фоновый спектр сохраняется программой на жестком диске.

Каждое сканирование ХП происходит по следующему алгоритму (рис.3.9). Перед началом сканирования пользователь устанавливает параметры сканирования: шаг сканирования, время измерения энергетического спектра на

шаге, дискретность шага и энергетический интервал, в котором следует определять скорость счета. Шаг сканирования – это разница в позициях на ХП, соответствующих двум соседним точкам на хроматограмме. Дискретность шага определяет равномерно или дискретно перемещать каретку во время измерений. Энергетический интервал, в котором следует определять скорость счета на энергетическом спектре, зависит от измеряемого нуклида и переводится в диапазон каналов с учетом энергетической калибровки. Перед началом сканирования ПО верхнего уровня передает драйверу устройства данные, определяющие режим сканирования – шаг, время прохождения шага, длину ХП, границы энергетического интервала. В процессе измерения на каждом шаге сканирования драйвер посылает сообщение в ПО верхнего уровня, в котором передает координату и накопленные к настоящему моменту пространственный и энергетический спектр импульсов.

ПО верхнего уровня проводит коррекцию хроматограммы – вычитает фон $s(x) = N/t - S_f$, где S_f - фоновое значение скорости счета в заданном энергетическом интервале, и вводит поправку на мертвое время согласно формуле 3.7. Полученные значения координаты и скорости счета сохраняются в виде массивов чисел в формате .xml и отображаются визуально на распределении.

Для короткоживущих радионуклидов (например ^{18}F или ^{11}C) реализована возможность сканирования хроматограммы «туда и обратно» для исключения ошибки измерений, связанной с распадом радионуклида. По окончании сканирования ХП пользователю предоставляется возможность разметки зон интереса на полученном распределении. Для каждой зоны интереса программа рассчитывает значение относительной скорости счета и значение неопределенности по формуле (2.19). В случае сканирования нескольких ХП в рамках одного исследования ПО рассчитывает неопределенность относительной скорости счета на каждой зоне интереса по формуле (2.24)



Рисунок 3.8 – Алгоритм измерений хроматограммы

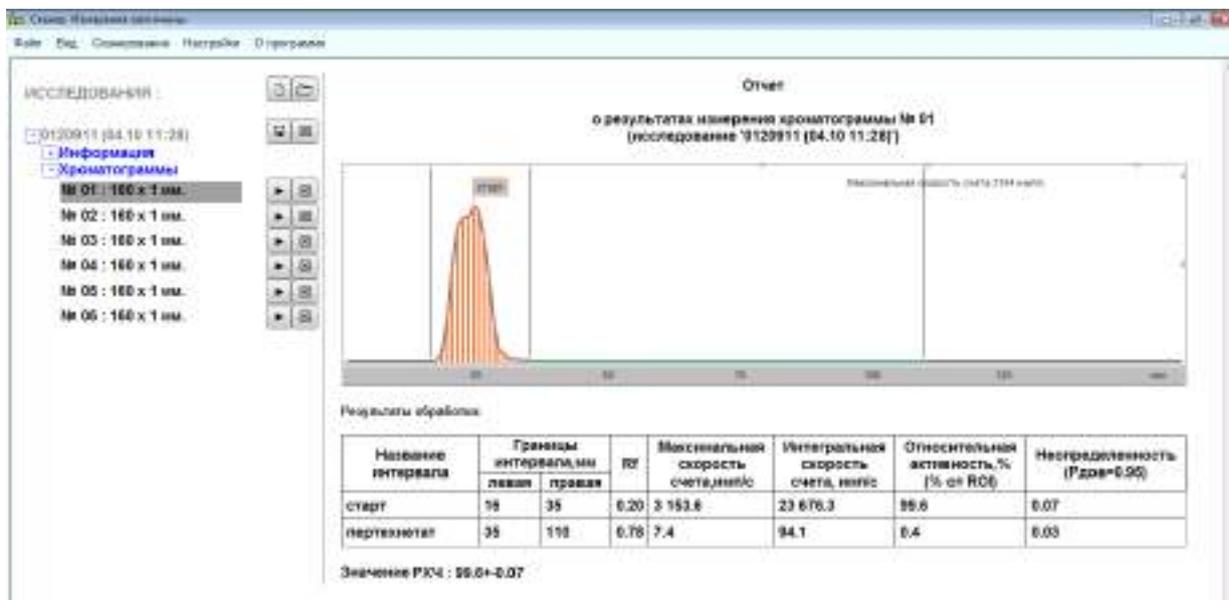


Рисунок 3.9 – Отчет с результатами сканирования одной ХП.

В случае, если пользователем было установлено, какой интервал считать за основную форму химического вещества, то программа выводит значение РХЧ и статистической неопределенности (рис.3.9).

По результатам сканирования нескольких ХП программа выводит: среднее значение РХЧ (РХП), значение полной неопределенности u , значение статистической неопределенности u_{stat} , значение неопределенности, обусловленной воспроизводимостью физико-химических процессов u_{fact} (рис.3.10)

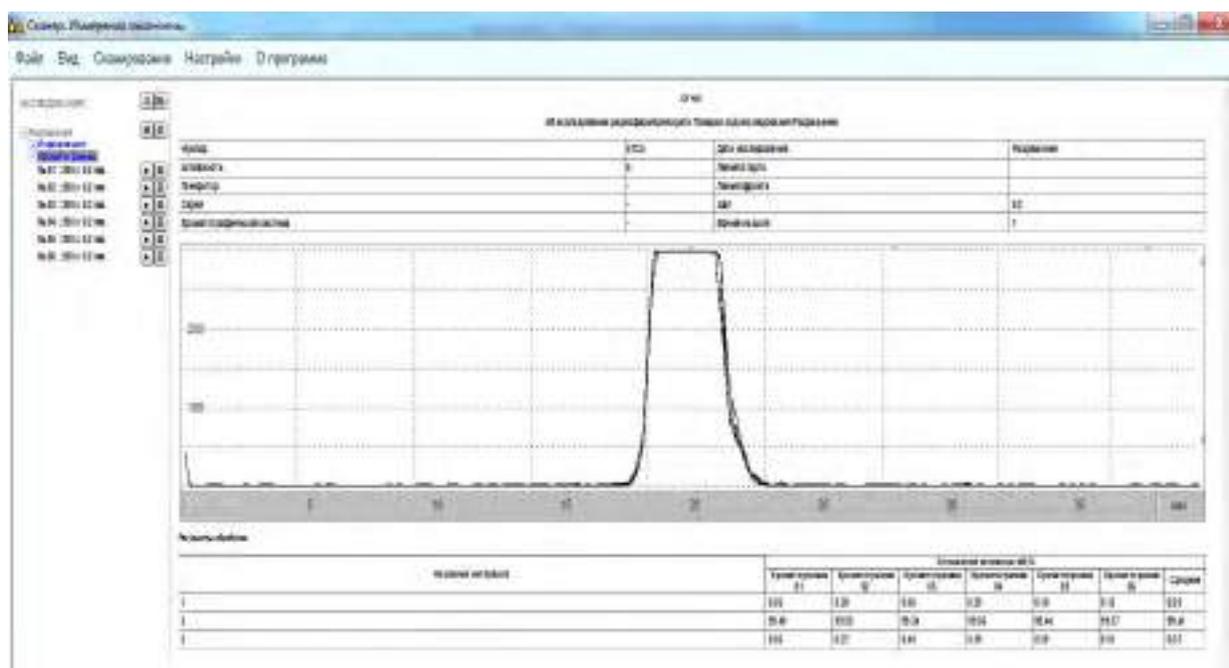


Рисунок 3.10 – Отчет с результатами сканирования нескольких хроматограмм.

Метрологически значимая часть ПО реализована в виде библиотек, которые написаны в различных средах программирования (Visual C++ и Visual Basic). Алгоритмы настройки внешнего интерфейса реализованы в виде открытого программного кода на языках Html и Xml.

3.5 Выводы

1. Разработан и создан новый прибор для сканирования полос тонкослойной хроматографии с меткой радиоактивного изотопа. Для снижения количества рассеянного излучения каретка под щелью защиты организовано воздушное пространство, а подложка выполнена из тонкого пластика. Введенные конструктивные решения позволили существенно снизить чувствительность к рассеянному излучению (с 3-4% до 0,7% для ^{99m}Tc) и увеличить интегральную чувствительность Р.

2. Плата управления детектором, шаговым двигателем реализована на новом процессоре STM32, что позволило существенно снизить мертвое время установки (с 20 мкс до 3 мкс для загрузки 10^5 имп/с).

3. В программном обеспечении прибора реализован алгоритм учета поправки на рассеяное излучение и мертвое время. Использование данного алгоритма позволяет снизить погрешность измерения РХЧ для препаратов с высокой чувствительностью к рассеянному излучению (например для ^{131}I) с 4% до 1,5%.

4. Точный расчет минимального размера коллиматоров для каждого варианта исполнения позволил снизить общий вес прибора (с 50 кг до 7-10 кг) и его себестоимость.

5. Программное обеспечение сканера было разработано и протестировано совместно с учеными-производителями РФП, и максимально отвечает требованиям заказчиков.

Глава 4. Метрологическое обеспечение метода сканирования тонкослойных хроматограмм

Цель: Разработка средств и методов для контроля метрологических характеристик сканера и процесса измерения РХЧ и дальнейшего их использования при выпуске, поверке и использовании оборудования

4.1 Воспроизведение единицы РХЧ

Как было показано в предыдущих главах неопределенность результата РХЧ складывается из приборной погрешности и погрешности, связанной с воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании. Для определения приборной погрешности СИ в метрологической практике обычно используются эталонные меры [44]. Однако меры РХЧ, привязанной к какой либо поверочной схеме, не существует. Поэтому задача метрологического обеспечения измерений РХЧ – сделать привязку к существующим мерам, средства воспроизведения которых привязаны к какой-либо поверочной схеме.

В качестве тестового значения РХЧ было предложено использовать набор технических и методических решений. Как было показано в главе 2, наибольшая статистическая погрешность измерения наблюдается при значении РХЧ=50%. Для воспроизведения значения РХЧ=50% была изготовлена специальная подложка с двумя отверстиями для источника ОСГИ - на расстоянии 20 и 100 мм от края подложки. Проводятся последовательно сканирования источника ОСГИ, расположенного в первом и во втором отверстиях. В результате сканирований источника в двух позициях получается два пространственных распределения скорости счета (рисунок 4.1)

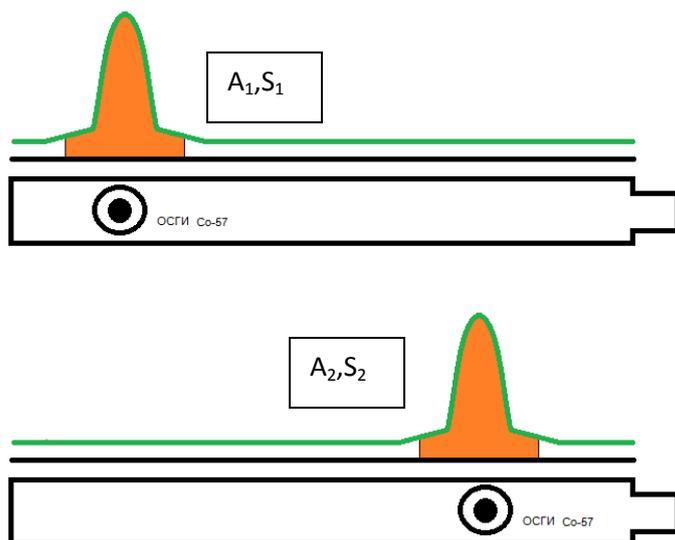


Рисунок 4.1 – Схематическое изображение меры РХЧ=50%, воспроизведенное с использованием источника ОСГИ. Точечный источник из набора ОСГИ измеряют в начале и в конце длины сканирования. Погрешность, обусловленная кратковременной нестабильностью работы прибора $\delta_{к.н.} = 0,5 - (S_1/(S_1 + S_2))$.

Истинное значение отношения интегрального количества импульсов в области 1 к сумме интегрального количества импульсов в области 1 и области 2 равно 0,5 (т.е. $R_{ист} = A_1/(A_1 + A_2) = 0,5$). Отклонение измеренного значения от истинного позволяет судить о кратковременной нестабильности прибора и о пределе погрешности, связанной с ней. Источники ОСГИ, используемые для проверки погрешности измерений РХЧ, для различных вариантов изготовления прибора:

Вариант 1 – источник ОСГИ ^{57}Co

Вариант 2 – источник ОСГИ ^{133}Ba

Вариант 3 – источник ОСГИ ^{137}Cs

В качестве источника ионизирующего излучения выбрана конфигурация именно источника ОСГИ, т.к. он достаточно хорошо повторяет распределение активности на реальных ХП. Ширина пятна с изотопом у источника ОСГИ составляет около 5 мм. Линейная область, в которую попадает фаза того или иного химического компонента препарата, также составляет около 5 мм.

Первые модели прибора были изготовлены таким образом, что кратность шага у них составляла 1 мм. При измерениях эталона РХЧ=50% описанным выше методом отклонение полученного значения от эталонного составляло до 2%.

Такой большой разброс в интегральных скоростях счета был вызван тем, что из-за дробности шага интегральная чувствительность сильно изменялась: иногда сканирование источника проходило за 4 шага, а иногда за 5 шагов. По результатам данного наблюдения было принято решение проводить сканирование всех ХП с более равномерным движением каретки относительно детектора. Сейчас для всех приборов каретка непрерывно движется относительно детектора и скорость сканирования может быть установлена пользователем. В таком режиме сканирования, при сохранности всех остальных технических характеристик, отклонение измеренного значения РХЧ от эталонного составляет менее 0,5%.

Таблица 4.1 – Результаты сканирования тестового значения РХЧ-50% с шагом 1мм и с непрерывным движением каретки.

	шаг 1 мм		Непрерывное движение	
	Позиция 1 (20 мм)	Позиция 2 (100 мм)	Позиция 1(20 мм)	Позиция 2 (100 мм)
Значение интегральной скорости счета на участке, соответствующем положению источника ОСГИ, имп.	3303	3286	3761	3817
	3519	3309	3815	3775
	3895	3276	3760	3820
	3843	3320	3816	3753
	3960	3302	3742	3788
	3383	3398	3778	3774
	3295	3298	3771	3728
	3378	3250	3738	3833
	3304	3387	3761	3799
Среднее	3542	3314	3771	3787
Значение РХЧ ($S1/(S1+S2)$)*100 %	51.6% (отклонение от истинного значения 1,6%)		50.1%(отклонение от истинного значения 0,1%)	
СКО скоростей счета	2,7%		0,2%	

4.2 Определение функции чувствительности и пространственного разрешения

Для определения функции чувствительности и пространственного разрешения были изготовлены тонкие источники различных радионуклидов (^{57}Co , ^{123}I , ^{131}I , ^{18}F) в виде хроматографической полоски, в которой длина отрезка, содержащего радионуклид, составляла менее 0,5 мм. Такая конфигурация источника воспроизводит значение РХЧ=100%.

Тонкие пластиковые капиллярные трубочки, внутренний диаметр которых составляет $0,4 \pm 0,1$ мм и длина 20 мм, были заполнены растворами радионуклидов ^{57}Co , ^{123}I , ^{131}I , ^{18}F , после чего концы трубочек были запаяны. Затем источники в капилляре были заклеены скотчем и приклеены на пластиковые подложки. Сканирование источников проводилось для всех реализованных в приборе шагов сканирования. Время сканирования одного шага составляло 3 с. При сканировании каждого радионуклида значение количества импульсов на шаге сканирования учитывается в следующих интервалах:

Нуклид	Интервал, кэВ
^{57}Co	120-160
^{123}I	140-170
^{131}I	340-380
^{18}F	Во всех энергетической шкале.

Сканирование подложки с тонким источником, который имитирует ХП со 100-процентным содержанием изотопа в одной точке, позволяет определять сразу несколько метрологических характеристик (см. рис. 4.2):

- Функции чувствительности $p_s(x)$ (индекс s обозначает шаг сканирования) к различным изотопам для различных шагов сканирования, которые впоследствии заносятся в программу в виде массива чисел для математической коррекции результата.
- Пространственное разрешение d , мм
- Чувствительность к рассеянному излучению $\xi_{\text{р.и.}} = S_2 / (S_1 + S_2 + S_3)$.
- Пределы абсолютной погрешности определения линейной координаты на полоске Δ_l , которая определяется как отклонение позиции максимума пика l_{pos} , мм, от истинного положения источника на ХП, выраженное в мм. В результате сканирования были получены функции отклика прибора $p_s(l)$ на тонкие

источники, по которым определены пространственное разрешение и чувствительность к рассеянному излучению.

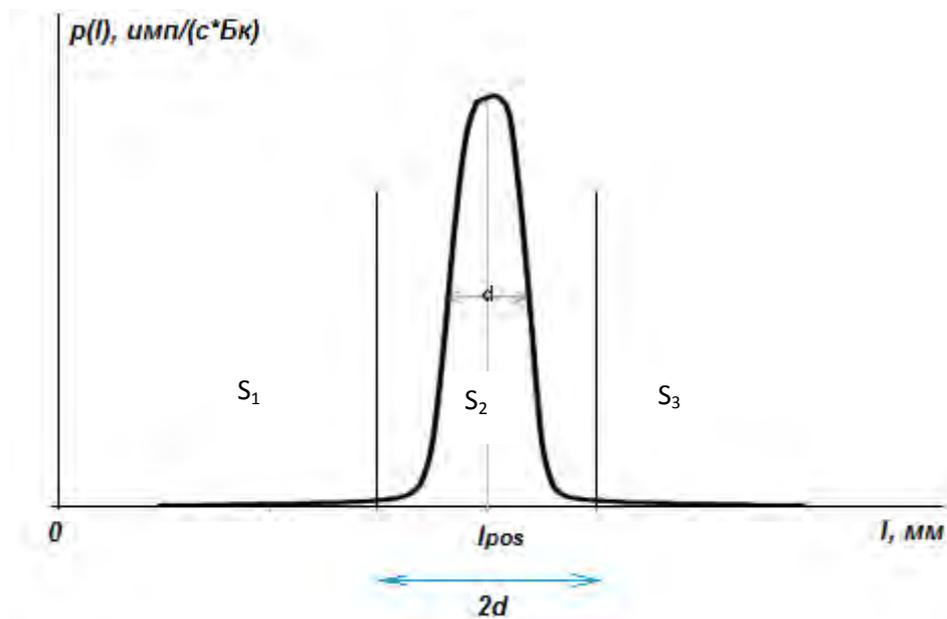


Рисунок 4.2 –Метрологические характеристики, определяемые в результате сканирования тонкого источника, имитирующего меру РХЧ=100%. d – пространственное разрешение, l_{pos} – точность определения линейной координаты, $\xi = (S1 + S3)/(S1 + S2 + S3)$ – чувствительность к рассеянному излучению.

4.3 Методика поверки: способы и периодичность контроля метрологических характеристик

Разработка научно-технической документации на прибор проводилась с учетом требований ГОСТ 8.009-84 [45]. Состав метрологических характеристик, определяемых или контролируемых при выпуске, поверке и периодическом обслуживании прибора был сформулирован с учетом модели измерений на сканере (см. главу 2) таким образом, чтобы контролировать все физические процессы, влияющие на точность измерения РХЧ.

Для контроля данных характеристик были использованы как общепринятые в метрологической практике методы, так и методы, разработанные в ходе работы над диссертацией. Практически все методы контроля, за исключением контроля пространственного разрешения и чувствительности к рассеянному излучению, опираются на серийно выпускаемые источники ОСГИ. Для контроля

пространственного разрешения и чувствительности к рассеянному излучению используется тонкий капиллярный источник, описанный в предыдущем пункте.

Рациональность комплекса введенных метрологических характеристик и их пределов проверялась при государственных приемочных испытаниях средств измерений (СИ) по [46,47,48] в рамках программы государственных испытаний СИ. В рамках утверждения типа СИ для Гамма-Скан 01А были разработаны руководство по эксплуатации, методика поверки, технические условия, описание типа, которые в совокупности полностью отражают перечень и порядок контроля метрологических характеристик, влияющих на точность метода.

Полный список метрологических характеристик прибора приведен в таблице 4.2. Все метрологические характеристики, перечисленные в таблице, контролируются при выпуске средства измерения. Ряд характеристик, такие как коэффициент преобразования энергии гамма-излучения в амплитуду электрических импульсов и фоновая скорость счета не являются постоянными с течением времени и поэтому подлежат периодическому контролю оператором в соответствии с методикой выполнения измерений и руководством по эксплуатации. Неизменность всех остальных характеристик контролируется в ходе поверки, основным интегральным критерием которой является предел допустимого среднеквадратического отклонения измерения РХЧ по одному и тому же источнику ОСГИ несколько раз.

Таблица 4.2 – Перечень метрологических характеристик, подлежащих контролю.

Название характеристики	Способ контроля	Периодичность	Норматив
Интегральная нелинейность спектрометра	ГОСТ 26874-86 [30]	При выпуске прибора в эксплуатацию	Не более 0,1%
Мертвое время	Методом 2-х источников согласно п. 3.3 данной работы		Не более 5 мкс
Пространственное разрешение	Согласно п.4.2		Не более 3 мм
Чувствительность к рассеянному излучению			Не более 1% для варианта 1, Не более 3% для варианта 2, не более 5% для варианта 3.

Пределы погрешности линейной координаты на полоске, мм	абсолютной определения			Не более 0,5 мм
Предел погрешности, обусловленный нестабильностью $\delta_{к.н.}$	относительной чувствительности, кратковременной	Измерение погрешности РХЧ=50% методом, описанным в п.4.1	Ежегодно	Не более 1%
Определение интегральной чувствительности (в диапазоне энергий от 100 до 170 кэВ при шаге сканирования 1 мм и времени измерения активности 3 с при измерении активности радионуклида Со-57 в источнике типа ОСГИ) (для вариантов 1 и 2)				Не менее 0,02 имп/(с·Бк),
Пределы абсолютного квадратического (СКО) радиометров при измерении РХЧ пробы	допускаемого среднего отклонения			Не более 1%
Дрейф энергетической шкалы		Энергетическая калибровка	Ежедневно	-
Значение фоновой скорости счета		Измерение фонового спектра	Еженедельно	-

Интегральная нелинейность спектрометра проверяется при выпуске его в эксплуатацию согласно [47] с использованием не менее 5-ти различных линий гамма-излучения во всей энергетической шкале.

Контроль за *мертвым временем* осуществляется по методу, описанному в п. 3.3 данной работы при выпуске прибора в эксплуатацию.

Пространственное разрешение, чувствительность к рассеянному излучению и погрешность определения линейной координаты обусловлены конструктивными особенностями прибора и настройками в ПО, поэтому достаточно проверять данные МХ только при выпуске прибора в эксплуатацию. Порядок проверки описан в п.4.2 данной работы.

Интегральная чувствительность сканера P – интеграл по длине l от функции чувствительности детектора $\varepsilon(x)$. Чувствительность сканера P не входит в соотношение для расчета значения РХЧ, но от значения чувствительности зависит неопределенность измерения площади под участками хроматограммы $u(S_{in})$ и

$u(S_{out})$. Идентичность значения данной характеристики паспортному значению в пределах 10% является достаточным основанием для того, чтобы утверждать, что статистическая составляющая погрешности измерения для данного экземпляра прибора находится на уровне, характерном для всех устройств этого типа. Для поверки используются источники ОСГИ ^{57}Co (вариант исполнения 1), ^{133}Ba (вариант исполнения 2), ^{137}Cs (вариант исполнения 3) известной активности (рабочий эталон 2 разряда и выше). Проводятся последовательно не менее 6 измерений источника ОСГИ, расположенного на подложке с заданными параметрами сканирования (шаг сканирования 1 мм, время на шаге 3 с). По результатам сканирований вычисляется среднее значение интегральной скорости счета на всей хроматограмме S. Интегральная чувствительность вычисляется как отношение интегральной скорости счета на всей хроматограмме к активности источника.

Предел относительной погрешности чувствительности, обусловленный кратковременной нестабильностью - предельное значение погрешности отношения значений чувствительности прибора в любые два момента времени в течение сканирования одной хроматографической полосы, зависящее от стабильности работы шагового двигателя и спектрометрического блока. Проверка данного параметра происходит согласно п. 4.1 данной работы.

Пределы допускаемого абсолютного среднего квадратического отклонения (СКО) при измерении РХЧ пробы – это интегральная метрологическая характеристика, показывающая статистический разброс результатов измерений РХЧ одной и той же ХП и характеризующая стабильность энергетической шкалы и счетной характеристики. Для проверки данной МХ необходимо не менее 6 раз произвести сканирование подложки с расположенным на ней источником ОСГИ. Затем программа рассчитывает значение относительно скорости счета на выделенном интервале для всех измеренных хроматограмм и выводит значение СКО от средних значений.

Ежедневно проводится энергетическая калибровка по источнику ^{133}Ba или ^{137}Cs для коррекции дрейфа энергетической шкалы. Измерения фонового

энергетического спектра проводятся при отсутствии прочих источников ИИ вблизи прибора. Время измерений составляет 1800 сек.

Предел абсолютной погрешности определения линейной координаты на полоске характеризует нестабильность движения каретки относительно детектора. Контроль за данной характеристикой необходим для точного расчета R_f компонент препарата.

4.4 Выводы.

Для аппаратного комплекса Гамма-Скан 01А были сформулированы основные метрологические характеристики (МХ), влияющие на точность метода. Перечень МХ включает в себя как и общепринятые в практике измерений ионизирующих излучений МХ, так и МХ, применимые исключительно к данному средству измерений.

Были предложены технико-методические решения, позволившие реализовать тестовые меры РХЧ со значением 50% и 100%. Отклонения измеренных значений от тестовых позволяет судить о погрешности, связанной с пространственным разрешением и о погрешности, обусловленной кратковременной нестабильностью счетной характеристики.

Полный перечень МХ и порядок контроля за ними формализован в виде следующих документов: методики поверки, руководство по эксплуатации, внутренние инструкции по выпуску СИ. Утверждение методики поверки проходило в рамках утверждения типа СИ. Испытания прибора проходили в ВНИИМ им. Менделеева. Получено свидетельство об утверждении типа (см. Приложение 1)

Глава 5. Результаты испытаний прибора Гамма-Скан 01А

ЦЕЛЬ: Провести измерения реальных радиофармацевтических препаратов с использованием созданного прибора, оценить вклад в неопределенность неучтенных моделью составляющих, связанных с воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании. Сформулировать требования к точности измерений РХЧ различных препаратов.

Процесс хроматографического разделения препарата и анализа полос является многостадийным и каждый из этапов вносит свой вклад в общую неопределенность результата. Помимо приборной составляющей вклад в неопределенность результата измерений вносят также физико-химические процессы при приготовлении ХП из образца РФП. Как будет показано ниже, реальный разброс результатов измерений нескольких различных ХП, полученных при хроматографировании одного и того же раствора РФП, оказывается выше, чем оценка приборной составляющей неопределенности. Отличие реально наблюдаемой неопределенности измерений от рассчитанной приборной составляющей позволяет оценить вклад составляющей неопределенности, обусловленный воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании для различных типов РФП. В пункте 2.3 была описана модель, связывающая неопределенность РХЧ при хроматографировании и измерениях нескольких полос одного и того же препарата.

Были проведены измерения реальных препаратов и оценены полная неопределенность u , неопределенность, обусловленная статистической природой измеряемой величины – количества импульсов (u_{stat}), и неопределенность, обусловленная воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании (u_{fact}). Для каждого препарата было проведено хроматографирование на нескольких полосках. Среднее значение R вычислялось по формуле 2.16, полная неопределенность по формуле 2.17 (для доверительной вероятности 0,95), u_{stat} по формуле 2.12 (где погрешность количества импульсов полагалась равной удвоенному значению корня квадратного из количества импульсов $u(S) = 2\sqrt{S}$), u_{fact} по формуле 2.19. Исследования были произведены для различных групп препаратов: на основе ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{18}F .

Режим измерений величины u позволяет утверждать, что основной вклад в рассчитанное значение u_{fact} дают процессы, связанные с воспроизводимостью физико-химических процессов при хроматографировании, а именно:

- При хроматографировании в серии измерений для одного препарата на все полоски наносилось равное количество исследуемого препарата, вследствие чего загрузка сканера в [имп/с] при сканировании одинаковых участков различных полосок, оказывалась приблизительно одинаковой. Следовательно, погрешность учета мертвого времени прибором выражалась в смещении среднего значения измеряемой величины и не влияла на наблюдаемый разброс результатов u .

- Для измерений использовался сканер Гамма-Скан 01А, кратковременная нестабильность которого не превышает 0,1 %, что позволяет пренебречь вкладом кратковременной нестабильности в наблюдаемые значения u_{fact} .

- Для исключения человеческого фактора разметка всех хроматограмм проводилась одинаковым образом – позиции границ интервала, соответствующего основной форме РФП, на всех хроматограммах устанавливались одинаковым образом относительно R_f , независимо от субъективно наблюдаемых максимумов, соответствующих реальному положению основной формы РФП на полоске [58].

5.1 Препараты на основе ^{99m}Tc

Для препаратов на основе ^{99m}Tc характерна трехстадийность их производства: лиофилизат → элюат → препарат. Для приготовления препарата в медицинском учреждении во флакон, содержащий стерильный реагент (лиофилизат) – лиофилизированную смесь компонентов лекарственной формы препарата – вводят определенное количество стерильного раствора натрия пертехнетата, $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$, полученного из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, где технеций имеет степень окисления +7 (устройство генератора и получение элюата показаны в приложении 2). За исключением пертехнетата и гептасульфида, семивалентный технеций в РФП не используется, т.к. не способен к комплексообразованию. Поэтому ^{99m}Tc предварительно восстанавливают различными способами [5]. В готовой химической форме препарата восстановленный гидролизированный технеций (ГВТ) является

одной из основных нежелательных примесей, которая обуславливает частичное накопление ^{99m}Tc в печени. В процессе восстановления не весь технеций может вступить в реакцию, поэтому в растворе готовой формы препарата могут присутствовать свободные пертехнетат ионы $^{99m}\text{TcO}_4^-$, которые являются второй нежелательной примесью.

Исследования препаратов на основе ^{99m}Tc проводились на базе ФМБЦ им. Бурназяна в лаборатории контроля качества РФП. Для каждого препарата проводились измерения ХП на Гамма-скан 01А, на зарубежном аналоге MiniScan и методом радиометрии. Хроматографирование проводилось согласно ФС, утвержденным в России на данные препараты. Границы интервалов для каждой полоски выставлялись в одних и тех же местах для обоих сканеров. Затем ХП разрезалась на участки в тех же местах, где были выставлены маркеры на сканерах, и проводились измерения РХЧ методом радиометрии.

А. ^{99m}Tc -Бромезида

^{99m}Tc -Бромезида применяется для динамической сцинтиграфии печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Согласно Европейской фармакопее [6,49] для определения РХЧ используют тонкослойную хроматографию в двух системах. В системе 1 на хроматографическую полоску из стекловолокна, пропитанного кремниевой кислотой и 10% раствором NaCl, наносят 5 мл раствора на расстоянии 1,5 см от одного из ее краев и проводят хроматографирование с физраствором в качестве растворителя. Свободные ^{99m}Tc -пертехнетат ионы (Р) уходят с фронтом растворителя. Комплекс и другие примеси остаются на старте. В системе 2 в качестве неподвижной фазы используется подложки из стекловолокна с силикагелем. В качестве подвижной фазы используется раствор ацетонитрил/вода в соотношении 3:1. ГВТ (R) остается на старте, комплекс и свободные пертехнетат ионы уходят с фронтом растворителя. Требования к РХЧ: $R+P < 10\%$

Российские требования. Согласно [50] для определения РХЧ используется тонкослойная хроматография на пластиковой подложке с агарозным гелем в качестве неподвижной фазы. Препарат наносят на пластинку на расстоянии 20 мм

от одного из краев. Пластинку осторожно помещают в камеру прибора для электрофореза линией старта в сторону катода и производят разделение в течение 20 минут при градиенте потенциала 50 В/см и охлаждением пластинки с гелем до температуры не выше 10°C, используя в качестве электролита трис-барбитурарный буферный раствор с pH 8,5-8,7. Продвижение комплекса ^{99m}Tc -бромезида (К) составляет $3,1 \pm 0,2$ см, примеси (П) остаются на старте. РХЧ определяется как $K/(K+П)$, требование к РХЧ не менее 94%.

Объемная активность исследуемого раствора препарата составляла 70 МБк/мл. Были отобраны 4 аликвоты для проведения электрофореза, активность каждой электрофореграммы составляла $\sim 8 \cdot 10^4$ Бк. Сканирование полосок на Гамма-Скан 01А проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные в результате сканирования электрофореграммы приведены на рисунке 5.1. Обработка электрофореграмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1 и 2. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили $S_1=66$ имп., $S_2=4829$ имп.

Для каждой электрофореграммы определялось значение РХЧ $R_i = S_{2i} / (S_{1i} + S_{2i})$. Полная неопределенность составила $u=0,78$ % при среднем значении РХЧ $\bar{R}=98,5$ %. Статистическая составляющая неопределенности измерений $u_{\text{stat}}=0,31$ %, неопределенность обусловленная физико-химическими процессами составила $u_{\text{fact}}=0,71$ %.

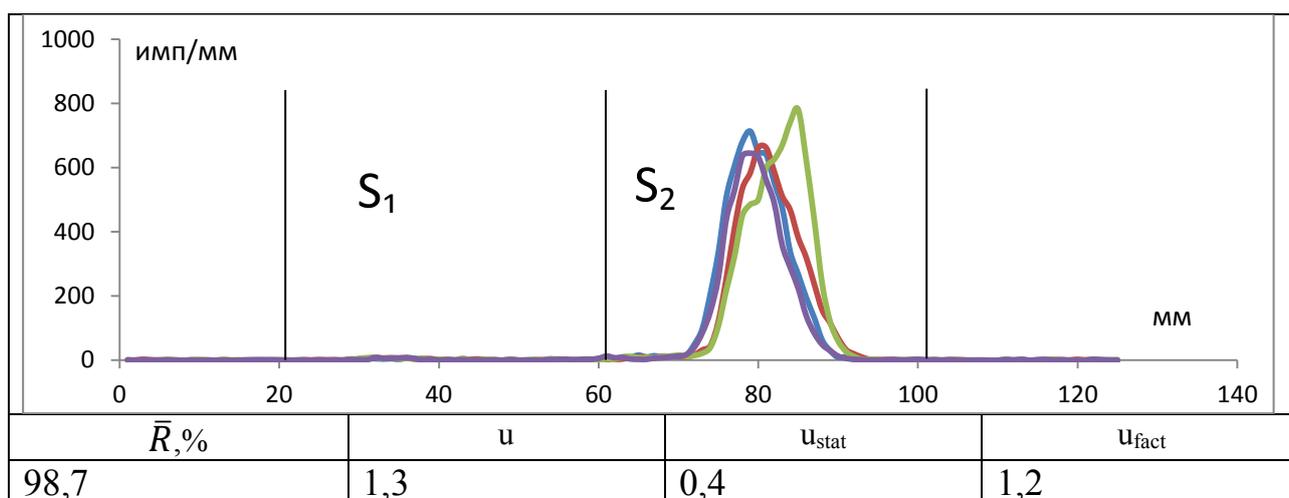


Рисунок 5.1 – Электрофореграммы и результаты их обработки, полученные для препарата Бромезида.

На уровне требований к РХЧ 94% и наблюдаемом среднем значении РХЧ 98,7% уровень требований к точности измерений 1% выглядит вполне приемлемым.

Сканирование на приборе MiniScan проводилось со скоростью 1 мм/с. Значение РХЧ составило 98,5%. Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 99,0%

По результатам данного эксперимента говорить об уменьшении статистической неопределенности не имеет смысла, т.к. основной вклад в суммарную неопределенность дают не статистические причины, а физико-химические процессы.

Б. ^{99m}Tc -Технемаг

^{99m}Tc -Технемаг в клинической практике используется для динамического исследования почечной уродинамики. Технемаг - прозрачный или слегка беловатый стерильный раствор для проведения внутривенных инъекций. Значение рН должно быть от 5.0-7.5.

Для приготовления препарата раствор ^{99m}Tc -Na-пертехнетата стерильно и асептично с помощью тонкой иглы добавляют во флакон с сухим стерильным лиофилизатом. Активность добавляемого пертехнетата натрия не должна превышать 1,1 ГБк, объем 10 мл. Флакон с раствором помещают на водяную баню на 10 минут. После нагревания флакон охлаждают в воде. Срок годности препарата 4 часа. Заявленный выход основной формы химического вещества 96%, примесями являются свободные ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионы и ГВТ.

Согласно Европейской фармакопее [6,49] для определения РХЧ используется бумажная хроматография с растворителем ацетонитрилл/вода (60:40) для выделения ГВТ на старте. Его количество не должно превышать 2% от общей активности препарата. Для разделения ^{99m}Tc -технемаг и свободных ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионов используется метод жидкостной хроматографии. Радиохимическая чистота в таком случае должна быть не менее 94%.

Европейские производители рекомендуют использование тонкослойной хроматографии на подложках из силикагеля и метанола в качестве растворителя для разделения трех компонент: комплекс ^{99m}Tc -metiatide уходит на $R_f=0.4-0.5$, ГВТ остается на старте ($R_f=0$), свободные ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионы уходят с фронтом растворителя ($R_f=1$). Радиохимическая чистота препарата не должна быть хуже 90%.

Российские стандарты. Согласно ВФС 42-2811-96 [51] для определения радиохимической чистоты используется бумажная хроматография. В качестве неподвижной фазы используется хроматографическая бумага 3мм Ватман размером 15x100 мм. В качестве подвижной фазы используется смесь ацетонитрила и воды в соотношении 6:4 (v:v). R_f комплекса ^{99m}Tc -Технемаг составляет $0,42\pm 0,05$ (К), свободные ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионы (F) уходят с фронтом растворителя, ГВТ (H) остается на старте. РХЧ вычисляется как $K/(K+F+H)$ и должна быть не менее 90%.

Из раствора препарата с объемной активностью 61 МБк/мл были отобраны 6 аликвот для проведения хроматографирования, активность каждой ХП составляла $\sim 2 \cdot 10^5$ Бк.

Сканирование ХП проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные в результате сканирования хроматограммы представлены на рисунке 5.2. Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1, 2 и 3. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили: $S_1 = 7$ имп., $S_2 = 9105$ имп., $S_3 = 149$ имп.

Для каждой ХП определялось значение РХЧ $R_i = S_{2i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i})$. Полная неопределенность составила $u=0,3\%$ при среднем значении РХЧ $\bar{R} = 98,3\%$. Статистическая составляющая неопределенности измерений, $u_{\text{stat}}=0,27\%$. Систематическая составляющая неопределенности составляет $u_{\text{fact}}=0,13\%$.

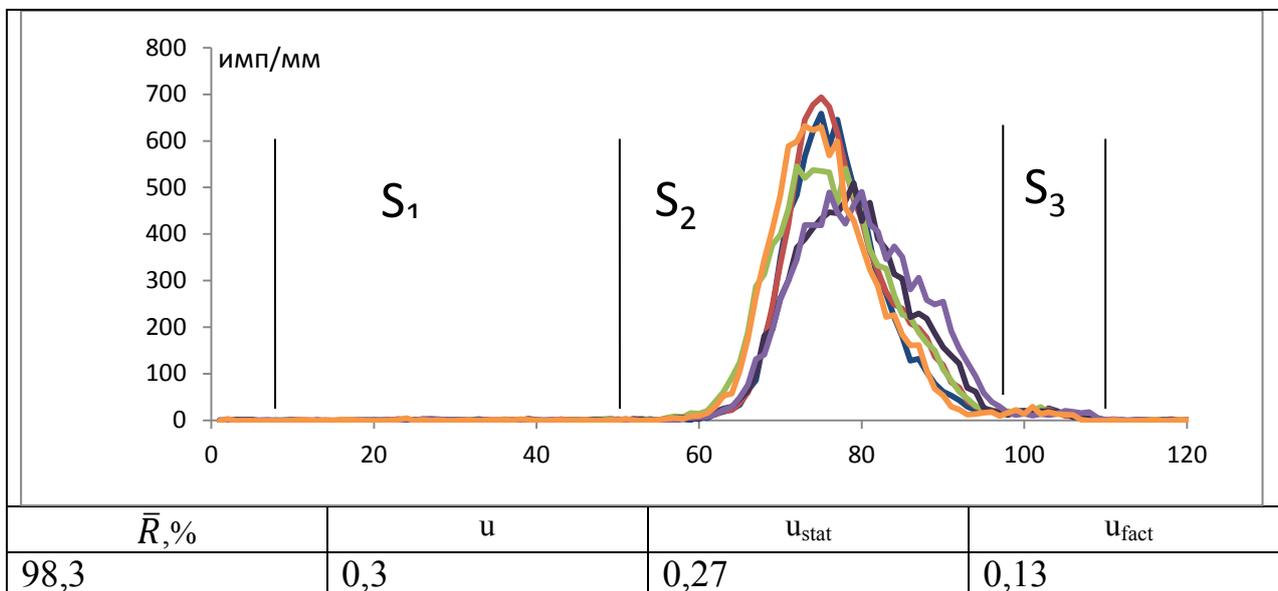


Рисунок 5.2 – Хроматограммы и результаты их обработки, полученные для препарата Технемаг.

Сканирование на другом ХС проводилось со скоростью 1 мм/с. Значение РХЧ составило 96,9%. Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 98,9%

Основной вклад в полную неопределенность вносит статистическая составляющая. Общий уровень точности 0,3%, достижимый при выбранных параметрах сканирования и активности ХП, выглядит приемлемым на фоне требований к РХЧ 90%. В качестве требований к точности измерений можно принять уровень 2%.

В. ^{99m}Tc-Пентатех

В клинике Пентатех, ^{99m}Tc применяется для определения скорости клубочковой фильтрации почек, гамма-сцинтиграфии почек, радионуклидной ангиографии и визуализации новообразований головного мозга. Исследование РХЧ проводят согласно ФСП Р N00543/01-040408 [52]. Для определения РХЧ используют электрофорез. Продвижение комплекса составляет (36±4) мм. Значение РХЧ должно быть не менее 80%.

Объемная активность исследуемого РФП, из которого отбирали 4 аликвоты для проведения электрофореза, составляла 105 МБк/мл, активность каждой полоски ~2·10⁵ Бк. Скорость сканирования составляла 1 мм/с. Электрофореграмма была разбита на участки 1, 2 и 3, которые соответствуют интервалу с примесями, интервалу с основной формой вещества и интервалу со свободными ^{99m}TcO₄⁻.

ионами (рисунок 5.3). Среднее значение количества импульсов на интервалах 1, 2 и 3 составило: $S_1=806$ имп., $S_2= 9350$ имп., $S_3=282$ имп. Для каждой электрофореграммы рассчитано значение РХЧ $R_i = S_{2i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i})$. Полная неопределенность составила $u=4,5$ % при среднем значении РХЧ $\bar{R}=92,2$ %. Статистическая составляющая неопределенности измерений согласно (2) $u_{stat}=0,6$ %.

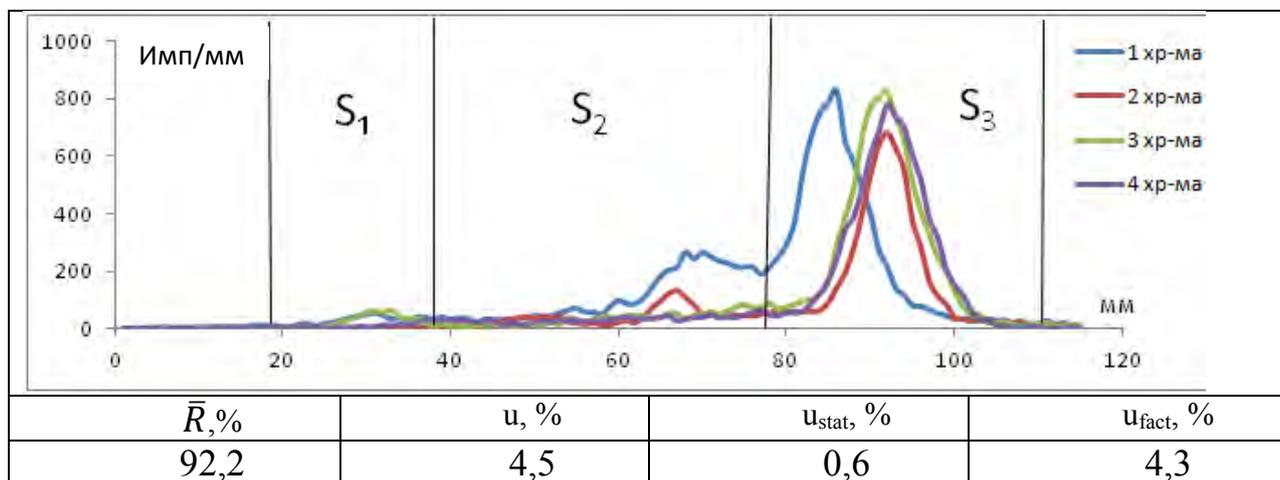


Рисунок 5.3 - Электрофореграммы, полученные для препарата Пентатех, ^{99m}Tc

Сканирование на другом ХС проводилось со скоростью 1 мм/с. Значение РХЧ составило 91,1%. Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 92,2%.

Полученное значение РХЧ с запасом удовлетворяет требованиям ФСП. Однако для данного препарата воспроизводимость физико-химических процессов при проведении электрофореза нескольких полос оказалась достаточно низкой. Столь большой разброс, очевидно, обусловлен тем, что одна из хроматограмм существенно отличается от остальных. Однако, у автора не было достаточных оснований считать данную ХП промахом – ее приготовление проводилось так же как и приготовление других хроматограмм, и полученный результат иллюстрирует возможный разброс результатов за счет различий в реактивах, подложках и воспроизводимости химических процессов. Поэтому предложено установить требуемый уровень точности измерений (расширенная неопределенность) не более 5 %.

Г. ^{99m}Tc -Технетрил

В клинической практике применяется для диагностики ишемической болезни сердца, диагностики инфаркта миокарда, визуализации паращитовидной железы у пациентов с гиперфункцией. Для приготовления препарата во флакон с лиофилизатом стерильно и асептично добавляют 1-3 мл раствора пертехнетата натрия (общая активность раствора от 0,925 до 5,5 ГБк). Закрытый флакон взбалтывают и помещают в водяную баню на 10 минут. После нагревания флакон вынимают и охлаждают при комнатной температуре 15 минут.

Европейские стандарты.

Согласно Европейской фармакопее [6, 49] для определения РХЧ используют тонкослойную хроматографию на подложках из силикагеля в качестве неподвижной фазы и смеси ацетонитрила, метанола, ацетата аммония и тетрагидроfurата в качестве растворителя. Свободные ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионы уходят с фронтом растворителя ($R_f=0.9$), гидролизированный ^{99m}Tc остается на старте ($R_f=0-0.1$). Количество примесей не должно превышать 5% измеренной активности.

Европейские производители [6] рекомендуют использование тонкослойной хроматографии на пластиковых подложках с покрытием из оксида алюминия в качестве неподвижной фазы и чистого этанола в качестве растворителя. Свободный ^{99m}Tc -Na-пертехнетат и ГВТ остаются на старте, комплекс ^{99m}Tc -Технетрил движется с фронтом растворителя. Радиохимическая чистота должна быть не менее 94%

Российские требования.

Согласно фармстатье ФС 42-3730-99 [53] используется тонкослойная хроматография на пластиковых подложках размером 15x100мм с силикагелем в качестве неподвижной фазы и смесь ацетонитрила с этиловым спиртом (в соотношении 9:1). Препарат наносят на расстоянии 15 мм от одного из краев пластины. После высушивания проводят хроматографирование восходящим методом в течение 20 минут. Свободные ^{99m}Tc -Na-пертехнетат ионы (А) уходят с

фронтом растворителя ($R_f=1$), остальные радиохимические примеси (В) остаются на старте ($R_f=0$), движение комплекса составляет $R_f = 0,5 \pm 0,1$. Требование к РХЧ не менее 90%

Объемная активность исследуемого препарата, из которого были отобраны 6 аликвот для нанесения на ХП, составляла 80,3 МБк/мл, при этом активность каждой ХП составляла $\sim 5 \cdot 10^4$ Бк. Сканирование проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные в результате сканирования хроматограммы представлены на рис 5.4. Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1, 2 и 3. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили: $S_1=27$ имп., $S_2=1105$ имп., $S_3=2$ имп. Для каждой ХП рассчитано значение РХЧ $R_i = S_{2i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i})$. Полная неопределенность составила $u=2$ % при среднем значении РХЧ $\bar{R} = 97,5\%$. Статистическая составляющая неопределенности измерений $u_{stat}=0,8$ %. Следовательно, систематическая составляющая неопределенности измерения составляет $u_{sys} = 1,8$ %.

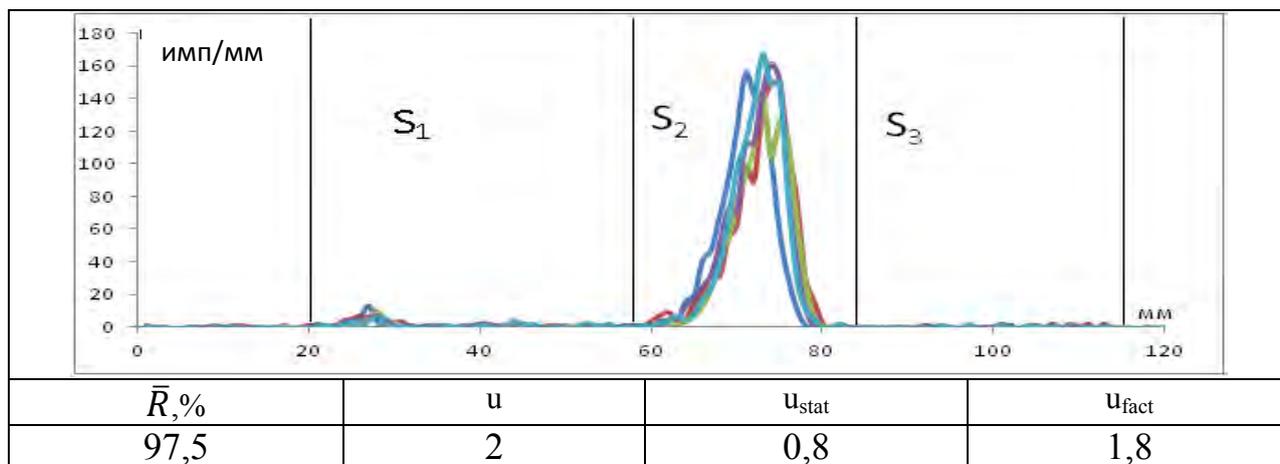


Рисунок 5.4 – хроматограммы и результаты их обработки для препарата Технетрил, ^{99m}Tc .

Сканирование на другом ХС проводилось со скоростью 1 мм/с. Значение РХЧ составило 96,7%. Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 97,5%.

Формально результаты измерений РХЧ с запасом удовлетворяют нормативу, однако было получено высокое значение неопределенности результатов, причем основной вклад в неопределенность вносит систематическая составляющая,

связанная с разбросом при воспроизводимости физико-химических процессов. С учетом наблюдаемого разброса результатов можно предложить установить допустимый уровень точности 2%.

Д. Технефор,^{99m}Tc и Фосфотех,^{99m}Tc

Технефор,^{99m}Tc и Фосфотех,^{99m}Tc являются идентичными препаратами с точки зрения требований к их радиохимической чистоте, способу хроматографирования и полученным результатам. Поэтому приводится пример только для препарата Технефор,^{99m}Tc.

Набор для приготовления препарата содержит лиофилизат для разбавления во флаконах. Мечение ^{99m}Tc-перетехнетатом происходит путем добавления 2-10 мл стерильного элюата ^{99m}Tc во флакон. Активность элюата составляет 6.6-18.5 ГБк. Флакон взбалтывают для растворения лиофилизата. Через 5-20 минут при комнатной температуре препарат готов к введению.

Оба препарата применяются в клинике для сцинтиграфии скелета. Нормируемой величиной является количество РХП, которыми могут являться ГВТ и свободные пертехнетат-ионы. Хроматографирование проводится в двух системах, в каждой из которых определяется содержание одной из возможных примесей. В системе 1 (бумажная хроматография на Ватмане 1 в 0,9 % растворе хлористого натрия) ГВТ остается на старте, все остальные компоненты движутся с фронтом растворителя. В системе 2 (тонкослойная хроматография на силикагеле в ацетоне) свободные пертехнетат-ионы движутся с фронтом растворителя, а остальные компоненты остаются на старте.

Европейская фармакопея рекомендует тонкослойную хроматографию на хроматографических пластинах с тонким слоем силикагеля в двух различных системах:

Система 1. Отделение ^{99m}Tc-Na-пертехнетата(А) с фронтом растворителя метил-этил-кетон. Комплекс(К) и гидролизированный ^{99m}Tc (В) остаются на старте

Система 2. Отделение гидролизованного ^{99m}Tc с использованием ацетат натрия в качестве растворителя. Комплекс (К) и свободные пертехнетат ионы (А) движутся с фронтом растворителя, гидролизованный ^{99m}Tc (В) остается на старте.

$$\text{РХЧ}\% = 100\% - \text{А}\% - \text{В}\%, \text{ Требование к РХЧ} > 95\%$$

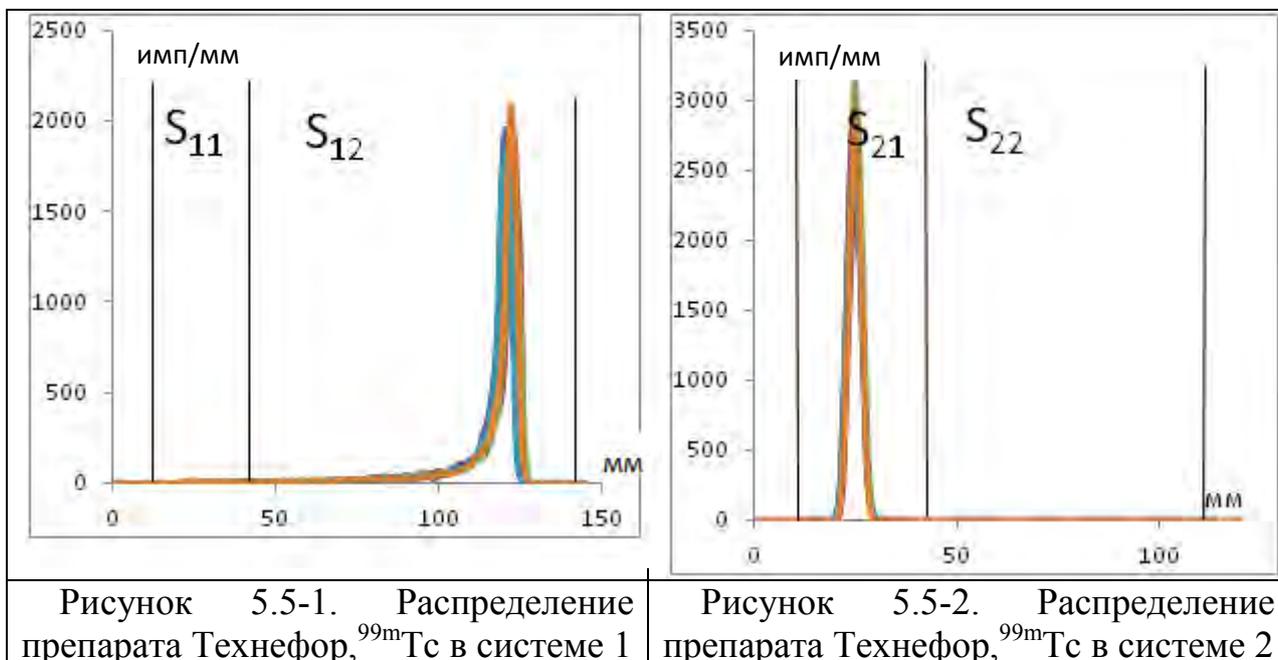
В России согласно фармакопеям ФСП 42-0234664205 [54], ФСП ЛСР-006032/09-230709 [55] и ФСП ЛСР-003095/09-220409 [56] счетный образец готовится в два этапа:

1. На полоску хроматографической бумаги Ватман 3мм размером 15x200 мм, отступив от одного из краев 15 мм наносят 0,001-0,005 мл препарата. После высушивания пятна на воздухе проводят хроматографирование восходящим методом в течение 40 мин, используя в качестве растворителя 0,9% раствор хлорида натрия. В указанном режиме хроматографирования R_f гидролизованного восстановленного ^{99m}Tc составляет 0.0-0.05. Измеряют скорость счета от участка, содержащего ГВТ (В), и от всей хроматограммы.

2. На полоску хроматографической пластины с тонким слоем силикагеля размером 15x100 мм, отступив от одного из краев 15 мм, наносят 0,001-0,005 мл препарата. После высушивания пятна на воздухе проводят хроматографирование восходящим методом в течение 20 минут, используя в качестве растворителя ацетон. В указанном режиме хроматографирования R_f пертехнетат ионов (А) составляет $0,95 \pm 0,05$. Измеряют скорость счета от участка, содержащего пертехнетат ионы, и от всей хроматограммы.

$$\text{К}\% = 100\% - \text{А}\% - \text{В}\%, \text{ Требование к РХП (А+В) не более } 5\%$$

Для определения РХП из раствора препарата были отобраны по 6 аликвот и нанесены на ХП для проведения хроматографирования в каждой системе. Сканирование хроматограмм проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные результаты сканирования и обработки приведены на рис. 5.5-1 и 5.5-2 .



Результаты, полученные для препарата Технефор, ^{99m}Tc, в системе 1

$\overline{R1}, \%$	u_ϕ	$u_{stat\phi}$	$u_{fact\phi}$
2,8	0,35	0,34	0,08

Результаты, полученные для препарата Технефор, ^{99m}Tc, в системе 2

$\overline{R2}, \%$	u_a	u_{stata}	$u_{fact a}$
1,0	0,3	0,2	0,22

Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов на участках 1 и 2 для обеих хроматографических систем. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили для системы 1 $S_{11}=300$ имп., $S_{12}= 9300$ имп., для системы 2 $S_{21}=10000$ имп., $S_{22}=90$ имп. Количество ГВТ определено как $R_{1i} = S_{11} / (S_{11i} + S_{21i})$, количество свободных пертехнетат-ионов определено как $R_{2i} = S_{22i} / (S_{22i} + S_{21i})$. Полные неопределенности составили: для системы 1 $u_1=0,35 \%$, для системы 2 $u_2=0,3 \%$.

Суммарное значение РХП составляет 3,8 %, полная неопределенность $u = \sqrt{u_a + u_\phi}=0,46 \%$

Результат измерений формально удовлетворяет нормативу, т.к. верхняя граница интервала неопределенности для суммарного значения РХП ниже норматива 5%.

Для снижения полной неопределенности можно попытаться снизить статистическую составляющую за счет уменьшения скорости сканирования хроматограмм. В таком случае на хроматограммах в системе Ватман 1 – 0,9 % NaCl интервал, содержащий ГВТ (S_1), будет более четко виден и осуществить правильную разметку хроматограммы будет легче. Это приведет к уменьшению полной неопределенности РХП. Данные рекомендации относятся и к препарату Фосфотех,^{99m}Tc, т.к. аналогичная ситуация может получиться и при его исследовании.

Поскольку итоговая неопределенность РХП по результатам сканирования в двух системах вычисляется как корень квадратный из суммы квадратов неопределенностей для каждого исследования, то разумно установить требования к точности определения РХП на каждой системе на уровне 0,7%. В таком случае неопределенность по двум хроматографическим системам будет 1%. При нормативе РХП 5% такой компромисс выглядит допустимым.

5.2 Препараты на основе ¹²³I, ¹³¹I.

Измерения данной группы препаратов проводилось на базе лаборатории контроля качества ФЦРОЯМ «Медрадиопрепарат», выпускающего данные препараты. Ядерно-физические свойства данных радионуклидов приведены в приложении 2.

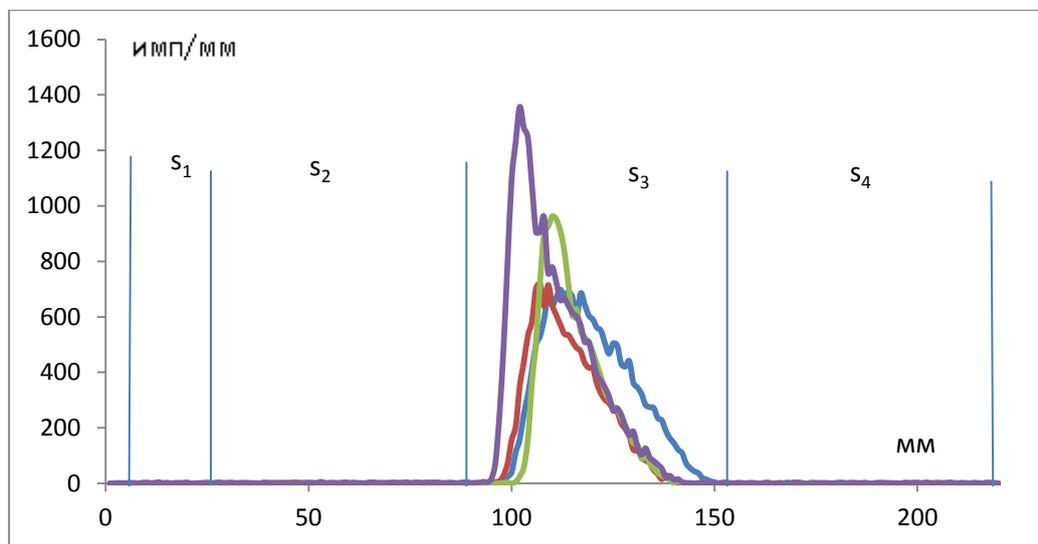
5.2.1 Натрия йодид, ¹²³I, изотонический.

Препарат применяется для определения эффективного почечного кровотока, исследований почечной уродинамики и мочевыводящих путей.

Удельная активность препарата, на дату и время изготовления	50 до 100 МБк/мл
Радиохимическая чистота: не менее	97%
Возможные радиохимические примеси	IO_3^- , IO_4^- ,
Хроматографическая система	Электрофорез (неподвижная фаза бумага, подвижная буферный раствор NaBO_7)
R_f компонентов препарата	0,5-0,75

Из изотонического раствора NaI-123 с объемной активностью 100 МБк/мл были отобраны 4 аликвоты для проведения хроматографирования, активность каждой

ХП составляла около 0,3 Бк. Сканирование ХП проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные в результате сканирования хроматограммы представлены на рис.5.6. Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1, 2, 3 и 4. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили: $S_1 = 1$ имп., $S_2 = 62$ имп., $S_3 = 17390$ имп., $S_4 = 19$ имп.



$\bar{R}, \%$	$u, \%$	$u_{stat}, \%$	$u_{fact}, \%$
99,5	0,14	0,1	0,09

Рисунок 5.6 – Результаты измерений РХЧ для препарата Натрия йодид, ^{123}I , изотонический

Для каждой ХП определялось значение РХЧ $R_i = S_{3i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i} + S_{4i})$. Полная неопределенность составила $u=0,14\%$ при среднем значении РХЧ $\bar{R} = 99,5\%$. Статистическая составляющая неопределенности измерений, $u_{stat}=0,10\%$. Систематическая составляющая неопределенности составляет $u_{fact}=0,09\%$.

Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 99,6%

Для натрия йодида, ^{123}I , изотонический наблюдается высокая воспроизводимость результатов измерений. Значения скорости счета на участках с примесями очень малы, что обусловлено не только высокой РХЧ препарата, но и тем, что чувствительность к рассеянному излучению (следовательно и подсветка в соседние интервалы) для данного препарата очень мала при высокой интегральной чувствительности. Учитывая, что требование к РХЧ составляет 97%

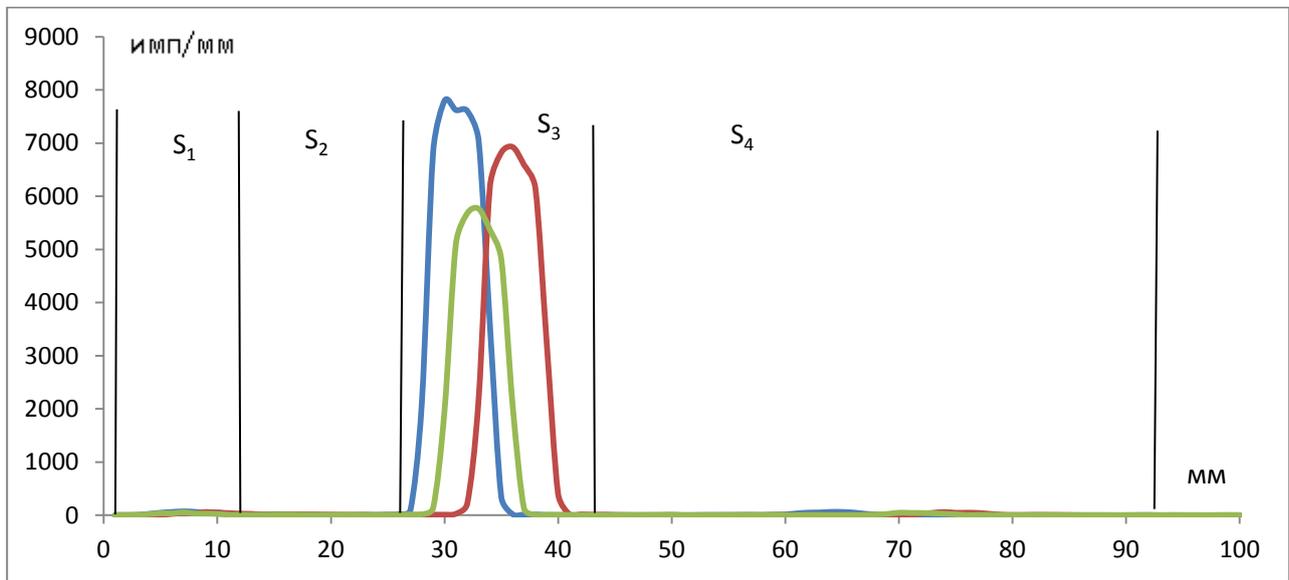
рекомендуемые требования к точности измерения РХЧ разумно установить не более 1%.

5.2.2 Мета-йод-бензил-гуанидина, ^{123}I (МИБГ)

Препарат применяется для определения локализация первичной опухоли и ее метастазов, оценка эффективности лечения и выявление рецидивов в тонкой кишке, щитовидной железе, сердце.

Удельная активность препарата, на дату и время изготовления	150 до 300 МБк/мл
Радиохимическая чистота: не менее	95%
Возможные примеси	Йодаты (IO_3^- , IO_4^- , IO^-) –остаются на старте Йодиды (I^-)- уходят с фронтом растворителя
Хроматографическая система	Неподвижная фаза - подложка с силикагелем; неподвижная фаза - смесь этил ацетата, аммиака и этилового спирта
R_f препарата	0,3-0,4

Объемная активность препарата МИБГ- ^{123}I из которого отбирали 3 аликвоты для хроматографирования составляла 190 МБк/мл, активность каждой хроматограммы составляла около 0,6 МБк. Сканирование ХП проводилось со скоростью 1 мм/с. Полученные в результате сканирования хроматограммы представлены на рис.5.7. Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1, 2, 3 и 4. Средние значения количества импульсов за вычетом фона составили: $S_1 = 689$ имп., $S_2 = 295$ имп., $S_3 = 35290$ имп., $S_4 = 385$ имп.



$\bar{R}, \%$	$u, \%$	$u_{\text{stat}}, \%$	$u_{\text{fact}}, \%$
96,2	0,24	0,2	0,12

Рисунок 5.7– Результаты измерений РХЧ для препарата МИБГ-¹²³I.

Для каждой ХП определялось значение РХЧ $R_i = S_{3i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i} + S_{4i})$. Полная неопределенность составила $u=0,24\%$ при среднем значении РХЧ $\bar{R} = 96,2\%$. Статистическая составляющая неопределенности измерений, $u_{\text{stat}}=0,2\%$. Неопределенность, обусловленная воспроизводимостью физико-химических процессов $u_{\text{fact}}=0,12\%$.

Для препарата МИБГ характерно не высокое значение РХЧ, но хорошая воспроизводимость при хроматографировании. Согласно полученным результатам требования к точности измерений могут быть установлены на уровне не более 1%.

Результаты измерений РХЧ методом радиометрии приведены в таблице 5.1

Таблица 5.1 Результаты измерений РХЧ МИБГ-¹²³I методом радиометрии

№ участка ХП	Фон (количество импульсов за 10с без полоски)		20
	Общее количество импульсов (экспозиция 10 сек)	Поправочный коэффициент	Количество импульсов без фона
1	1497	1	1477
2	174	1	154
3	159	1	139
4	59255	1,04	61605
5	64	1	44
6	50	1	30
7	114	1	94
8	481	1	461
9	20	1	0
10	20	1	0
Сумма импульсов всей полоски, (Σобщ)		без фона	64004
Сумма импульсов в пике без фона (Σпик)			61605
Радиохимическая чистота РХЧ, %:			96,3

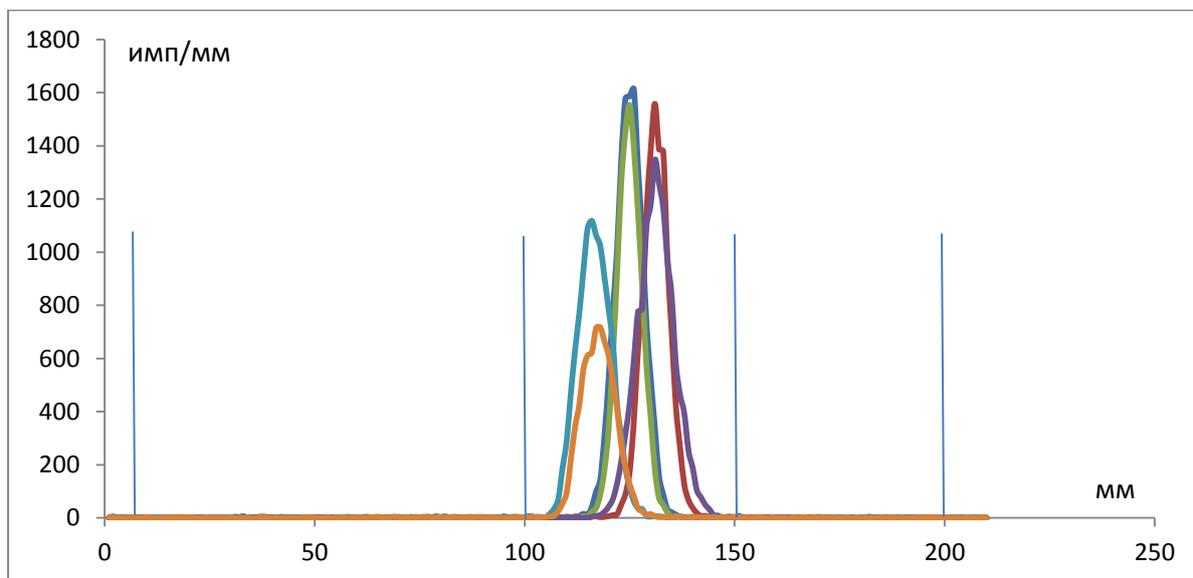
5.2.3 Натрия йодид, ¹³¹I, изотонический.

В клинике применяется для определения функционального состояния и визуализации щитовидной железы методом радиометрии и сцинтиграфии.

Удельная активность препарата, на дату и время изготовления	800 до 1000 МБк/мл
Радиохимическая чистота: не менее	97%
Возможные примеси	Йодаты (IO ₃ ⁻ , IO ₄ ⁻ , IO ⁻) – остаются на старте
Хроматографическая система	Электрофорез с фосфатным буфером pH=7.11
R _f компонент препарата	0,6-0,7

Объемная активность натрия йодида-¹³¹I, из которого отбирали 4 аликвоты для хроматографирования, составляла около 800 МБк/мл, активность каждой полоски около 0,8 МБк. Скорость сканирования составляла 1 мм/с. Обработка хроматограмм заключалась в определении количества импульсов, зафиксированных сканером на участках 1, 2 и 3. Средние значения количества

импульсов за вычетом фона составили: $S_1 = 91$ имп., $S_2 = 10549$ имп., $S_3 = 62$ имп. Для каждой ХП определялось значение РХЧ $R_i = S_{2i} / (S_{1i} + S_{2i} + S_{3i})$. Полная неопределенность составила $u = 0,27\%$ при среднем значении РХЧ $\bar{R} = 98,6\%$. Статистическая составляющая неопределенности измерений, $u_{stat} = 0,23\%$. Неопределенность, обусловленная воспроизводимостью физико-химических процессов $u_{fact} = 0,13\%$.



$\bar{R}, \%$	$u, \%$	$u_{stat}, \%$	$u_{fact}, \%$
98,6	0,27	0,23	0,13

Рисунок 5.8 – Результаты измерений РХЧ для препарата Натрия йодид- ^{131}I

Значение РХЧ, измеренное методом радиометрии составило 99,6%.

Результаты измерений методом радиометрии представлены в таблице 5.2

Таблица 5.2 Результаты измерений РХЧ Натрия йодид- ^{131}I , изотонический, методом радиометрии.

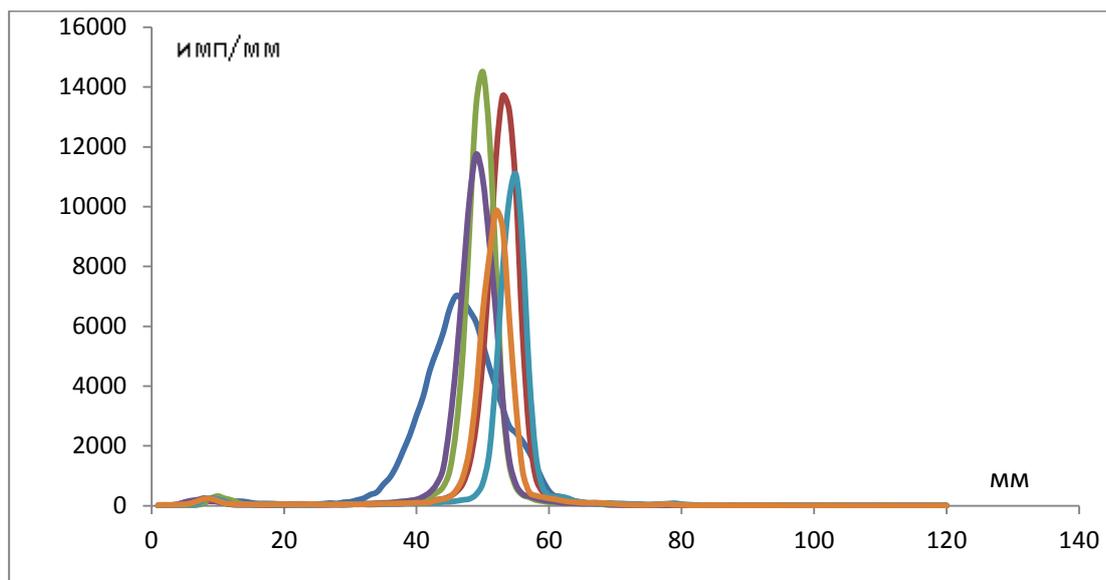
№ п/п участка хроматографической полоски	Количество импульсов без фона за 10 сек		
	1 ХП	2 ХП	3 ХП
1	7	24	24
2	6	6	6
3	5	8	6
4	0	6	7
5	9	11	14
6	3	7	17
7	17	23	16

8	57	43	30
9	69	139	75
10	27	54	20
11	26	40	17
12	1377	50	28
13	48255,76	1726	1283
14	36525,43	92728,24	65449,84
15	198	15669	16831
16	0	33	1
17	3	9	2
18	0	2	1
19	3	0	4
20	0	6	1
Сумма импульсов всей полоски, без фона (Σобщ)	86588,19	110584,24	83835,84
Сумма импульсов в пике без фона (Σпик)	86158,19	110123,24	83563,84
РХЧ	99,50	99,58	99,68
РХЧ среднее	99,6		

Значение РХЧ для препаратов на основе ^{131}I , полученное на Гамма-Скан 01А, оказывается на 1% ниже, чем значение, полученное независимыми измерениями методом радиометрии. Это обусловлено в первую очередь наличием у ^{131}I высокоэнергетической линии гамма-излучения с энергией 637 кэВ (7,2%). Гамма-излучение данной энергии проходит через материал коллиматора, увеличивая чувствительность к рассеянному излучению. Используя математический алгоритм, описанный в главе 3, удастся нивелировать вклад рассеянного излучения только до 1,5%. Поэтому отклонение значения РХЧ, полученного на Гамма-Скан01А, от значения, полученного методом радиометрии составляет 1%. Данный факт должен быть учтен при измерениях препаратов на основе ^{131}I . При этом следует отметить, что для данного препарата характерна хорошая воспроизводимость при хроматографировании, поэтому разумно установить требования к точности на уровне 1%.

5.3 Фтордизоксиглюкоза, ^{18}F

Исследования препарата ФДГ проводилось на базе отдела контроля качества РФП ВНИИТФА. Обычно для исследования одной партии препарата производится хроматографирование на 2-х полосках. Поэтому для оценки составляющей неопределенности, обусловленной воспроизводимостью физико-химических процессов, расчет РХЧ проводился на нескольких партиях препарата. Результаты хроматографирования представлена на рисунке 5.9.



$\bar{R}, \%$	$u, \%$	$u_{\text{stat}}, \%$	$u_{\text{fact}}, \%$
98,2	0,4	0,1	0,37

Рисунок 5.9 - Результаты измерений РХЧ для препарата ФДГ- ^{18}F

Для препарата ФДГ характерны высокая удельная активность, хорошая воспроизводимость результатов, достаточно удаленное расположение пиков примесей и пика основной формы вещества. Все эти факторы положительно влияют на точность результатов исследования. Полная и приборная неопределенности составляют 0,4% и 0,1% при значении РХЧ 98,2%.

Альтернативные измерения РХЧ проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Значение РХЧ составило 98,6%.

5.4 Выводы

Экспериментальная проверка точности измерений РХЧ проводилась для большинства отечественных препаратов. Проведенные исследования позволили сравнить результаты измерений РХЧ на хроматограмм-сканере с результатами

измерений методом радиометрии, оценить воспроизводимость результатов и сформулировать для каждого из препаратов требования к аппаратурной точности измерения $u_{\text{stat}}(R)$, исходя из установленных нормативов на значение РХЧ и наблюдаемого при измерениях бюджета неопределенности. Результаты измерений РХЧ согласуются с результатами, полученными методом радиометрии в пределах оцененной неопределенности измерения.

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 ниже приборной.

Сформулированы требования к точности измерения РХЧ, с одной стороны достижимые с учетом разработанного приборного обеспечения, а с другой - достаточные для подтверждения факта непревышения норматива истинным значением РХЧ.

Таблица 5.3 - Результаты измерений РХЧ для различных препаратов, значения неопределенностей, рекомендуемые требования к точности. Скорость сканирования 1мм/с.

Название препарата	Требование к РХЧ, не менее %	Значение РХЧ методом Cut&Count	Значение РХЧ на Гамма-Скан 01А, %	Неопределенность		Рекомендуемые требования к неопределенности результата, %
				Полная, %	Статистическая, %	
Пертехнетат, ^{99m}Tc	99	99,5	99,3	0,15	0,1	0,5
Бромезида, ^{99m}Tc *	94	98,6	98,5	0,8	0,31	1,5
Технетрил, ^{99m}Tc	90	97,6	97,5	2,0	0,80	2
Технемаг, ^{99m}Tc	90	98,9	98,3	0,3	0,27	2
Пентатех, ^{99m}Tc *	80	93,1	93,6	1,1	0,62	5

* Для определения РХЧ в этих препаратах используется электрофорез

Таблица 5.4 - Результаты измерений РХП для различных препаратов, значения неопределенностей, рекомендуемые требования к точности. Скорость сканирования 1мм/с.

Название препарата	Название примеси	Требование к РХП, не более %	Значение РХЧ методом Cut&Count	значение РХП на Гамма-Скан 01А, %	Неопределенность		Рекомендуемые требования к неопределенности результата, %
					Полная, %	Статистическая, %	
Технефор, ^{99m}Tc	ГВТ	5	4,0	2,8	1,07	0,34	0,7
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		0,4	0,9	0,72	0,20	0,7
Фосфотех, ^{99m}Tc	ГВТ	5	0,9	0,8	0,4	0,16	0,7
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		0,2	0,1	0,04	0,04	0,7
Пирфотех, ^{99m}Tc	—	1	0,1	0,3	0,14	0,08	0,5

Таблица 5.5. Результаты измерений РХЧ для препаратов на основе ^{123}I и ^{131}I

Название препарата	Требование к РХЧ, не менее %	РХЧ методом радиометрии	РХЧ на Гамма-Скан 01А, %	Неопределенность		Рекомендуемые требования к неопределенности результата, %
				Полная, %	Статистическая, %	
МИБГ, ^{123}I	95	96,3	96,2	0,24	0,2	1
Натрия йодид, ^{123}I , изотонический	97	99,6	99,5	0,14	0,1	1
Натрия йодид, ^{131}I , изотонический	97	99,3	98,5	0,14	0,1	1

Заключение

Диссертационная работа посвящена разработке нового метода и аппаратного комплекса для измерения чистоты препаратов, используемых в ядерной медицине, с погрешностью не более 1%.

Основные научные результаты диссертационной работы заключаются в следующем:

1. Разработан новый метод измерения чистоты препаратов, основанный на определении относительной скорости счета от участков хроматографической полосы с распределенным радиоактивным изотопом. Впервые при расчете относительной активности учитывается различие между распределениями скорости счета и активности по полоске, вызванные подсветкой от боковых 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;

- математическое моделирование функции отклика измерительной установки, где учитываются перечисленные выше физические процессы;

- учет и введение поправки к результату измерений относительной скорости счета на мертвое время установки;

- учет фонового излучения и рассеянного излучения от боковых участков исследуемой хроматографической полоски.

Особое внимание было уделено расчету погрешности измерений. Предложено разделять полную погрешность (определяемую на основании исследования нескольких хроматографических полос одной партии препарата) на приборную составляющую и составляющую, связанную с разбросом результатов при

приготовлении образца, что позволяет выявлять причину ошибки при проведении измерений.

2. Создан экспериментальный аппаратный комплекс для определения чистоты 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%.

Испытания установки и реализованного в ней 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. По результатам измерений можно утверждать, что вклад в неопределенность от процесса приготовления объекта больше или сравним с вкладом от приборных причин, а значит дальнейшее улучшение точностных характеристик прибора не имеет смысла.

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

4. По результатам диссертационной работы налажен серийный выпуск прибора ГаммаСкан-01А, он успешно эксплуатируется во многих лабораториях контроля качества радиофармпрепаратов, в частности в таких организациях как:

ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России, ФГУП ФЦРОЯМ «Завод 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».

5. В итоге можно сказать, что созданный метод и аппаратный комплекс для измерений чистоты радиофармацевтических препаратов, позволяют решать научные и практические задачи ядерной медицины и расширяют возможности данной области науки в части исследований характеристик новых радиофармацевтических препаратов и уточнения параметров существующих препаратов, что повышает их качество и результаты сцинтиграфических исследований пациентов. Данное аппаратно-методическое обеспечение впервые позволило проводить автоматизированные измерения относительной активности с точностью не хуже 1%.

Список литературы

1. Guide to good manufacturing practice for medicinal products, 2009
2. ГОСТ Р 52249 2004. Правила производства и контроля качества ЛС ; Введ. 2004-03-10. - М.: ИПК Изд-во стандартов, 2004. - 170 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. Часть 1. -М.: 2008.-696 с.
4. Elsinga, Ph. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals /Ph. Elsinga [and eds] // Eur J Nucl Med Mol Imaging – 2010.
5. М.А. Богородская, Г.Е. Кодина. Химическая технология радиофармацевтических препаратов. Курс лекций. М. ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, 2010 г.
6. Zolle, I. Technetium-99m Pharmaceuticals // I.Zolle –2007 – Springer
7. Г.Е. Кодина. 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.
8. ФСП Р N001868/01-040411 Натрия пертехнетат, 99mTc
9. ФСП Р N003270/01-091209 Теоксим, 99mTc, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
10. ФСП № ЛС- 001624 «Натрия йодид, 123I, изотонический, раствор для внутривенного введения и приема внутрь»
11. ФСП № Р N002366/01 «Натрия о-йодгиппурат, 123I, раствор для внутривенного введения»
12. ФС 000452-071212 «Натрия перренат, 188Re, экстракционный,раствор для приготовления радиофармацевтических препаратов»
13. ФСП № ЛС-001953 «Индия хлорид, 111In, раствор для приготовления радиофармацевтических препаратов»
14. РМГ 29-2013Метрология. Основные термины и определения .
15. ГОСТ 54500-2011 Руководство ИСО/МЭК 98-1:2009

16. Методика измерений радиохимической чистоты и радиохимической примеси радиофармацевтических препаратов ^{99m}Tc . Утверждено ФГУП «ВНИИФТРИ» 21.11.2011
17. Коростин С.В. Обеспечение прослеживаемости измерений активности радионуклидов в ядерной медицине./ С.В. Коростин, Н.С. Божко, С.В. Сепман// АНРИ, №1(2016) – с.44-48
18. Краси́ков, В. Д. Основы планарной хроматографии / В. Д. Краси́ков. - СПб.: Химиздат, 2005. 232 с. ил.
19. Бёккер Ю. Хроматография. Инструментальная аналитика: методы хроматографии и капиллярного электрофореза / Ю. Бёккер // - Техносфера, М. 2009 – с. 472.
20. Chen F. A simple two-strip method to determine the radiochemical purity of technetium-99m mercaptoacetyltyl triglycine/ F.Chan C.Decristoforo and ect.// -Eur J Nucl Med 1993, Vol 20, No. 4 pp 334-338
21. Л.Герфорт, Х. Кох, К.Хюбнер Практикум по радиоактивности и радиохимии – М:Мир, 1984.с 503
22. Sherma J. Handbook of Thin-Layer Chromatography / J. Sherma, B. Fried// Marcel Deccer –NY, Basel ,2003
23. Tsopelas C, Smyth D Characterization and quality control analysis of ^{99m}Tc -bicisate. J Nucl Med Technol. 2005 Jun;33(2):89-93.
24. Bozkurt MF and ect. Determination of radiochemical purity of technetium-99m-labelled complexes by TLC. Hell J Nucl Med. 2009 Jan-Apr;12(1):59-62.
25. Magdy M. Khalil Basic Sciences of Nuclear Medicine /Springer 2011 P 415
26. Patrícia de A. Martins and ect. Determination of radiochemical yield of ^{99m}Tc radiopharmaceutical preparations using gamma counter and linear radiochromatography scanner/ 2013 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2013 Recife, PE, Brazil, 2013.
27. Vivian S. Loveless Quality Control of Compounded Radiopharmaceuticals / [Электронный ресурс] - http://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/vol15lesson3.pdf, режим доступа свободный. (Дата обращения 17.03.2016 г.)

28. Josef C.Hung. Paper chromatography procedure for testing radiochemical purity of technetium-99m sestamibi / Josef C.Hung// Nuclear Medicine.
29. Chen F. A simple two-strip method to determine the radiochemical purity of technetium-99m mercaptoacetyltyl triglycine/ F.Chan C.Decristoforo and ect.// -Eur J Nucl Med 1993, Vol 20, No. 4 pp 334-338
30. Lynn A Beattie. Validation of the BioScan Mini-Scan thin-layer radiochromatogram scanner and associated LabLogic Laura software for the QA of 99mTc radiopharmaceuticals//Lynn A Beattie, Lesley M O'Brien, Alistair M Millar - Radiopharmacy, The Royal Infirmary of Edinburgh [Электронный ресурс]- <http://lablogic.com/public/data/file/1/5/Validation%20of%20the%20BioScan%20Mini-Scan%20thin-layer.pdf>, Режим доступа свободный. (Дата обращения 16.11.2015)
31. <https://www.raytest.com/nuclear-instruments/radio-tlc/minigita.html> [Электронный ресурс], режим доступа свободный. (Дата обращения 16.11.2015)
32. ГОСТ 26652-85. Блоки детектирования Сцинтиляционные. Общие требования и методы испытаний. Введен 01.01.1987 - 142с.
33. Машкович В.П. Защита от ионизирующих излучений/ В.П. Машкович, А.В. Кудрявцева – М, Энергоатомиздат,1995, 496 с.
34. Радиометры Scan-RAM. Описание типа средства измерений. Приложение к свидетельству №54169 об утверждении типа средства измерений.
35. Абрамов А.И. Основы экспериментальных методов ядерной физики.// А.И. Абрамов Ю.А.Казанский, Е.С.Матусевич – М., Атомиздат,1977, 525 с.
36. K.Kovler Can scintillation detectors with low spectral resolution accurately determine radionuclides content of building materials?/ Prilutskiy Z, Antropov S., Antropova N, Bozhko V., Alfassi Z.B., Lavi N.//Applied Radiation and Isotopes -2013- №77 -P 76-83.
37. ГОСТ 4.59-79 . Средства измерений ионизирующих излучений. Номенклатура показателей. Введен 01.01.82
38. 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)

39. Худсон Д. Статистика для физиков/ Д.Худсон –М.: Мир, 1970 – 295 с.

40. De Deyne, V. J. Techniques to reduce errors in quantitative thin-layer chromatography using elution / V. J. De Deyne, A. F. Veters. // J. Chromatogr. -1967.- V. 31.-P. 261-264.

41. Fairbairn J.W. Sources of error in quantitative paper and thin layer chromatography II. Movement of solutes from initial to final spot. / J. W. Fairbair, S. J. Relph// - Chromatographia May 1969, Volume 2, Issue 5, pp 204-207.

42. Fairbairn J.W. Sources of error in quantitative paper and thin layer chromatography : I. Production of the initial spots. / J. W. Fairbair, S. J. Relph// - Journal of Chromatography, Volume 33, 1968, Pages 494-499

43. Ю. А. Кудеяров. Требования к программному обеспечению средств измерений на основе зарубежных и отечественных стандартов и рекомендаций/ Ю.А. Кудеяров, Ю.Е. Лукашов, А.А. Сатановский// ЗиПМ, 2003, №1, стр. 22-27

44. Брянский Л.Н. Метрология. Шкалы, эталоны, практика /Л.Н. Брянский, А.С. Дойников, Б.Н. Куприн – М.:ВНИИФТРИ – 2004 -222 с.

45. ГОСТ 8.009-84 Нормируемые метрологические характеристики средств измерений. Дата введения 01.01.1986

46. ГОСТ 8.001-80 Государственные испытания средств измерений.

47. ГОСТ 26874-86 Спектрометры энергий ионизирующих излучений. Методы измерения основных параметров. Дата введения 01.01.1987

48. ГОСТ 8.383-80. Государственная система обеспечения единства измерений. Государственные испытания средств измерений. Дата введения 01.01.1981.

49. Council of Europe (2005) European pharmacopoeia 5.0

50. ФСП Р №001011/01-250308 Бромезида, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Росздравнадзор, 25.03.2008

51. ФСП Р №001012/01-180308 Технемаг, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Росздравнадзор, 18.03.2008

52. ФСП Р №000543/01-040408 Пентатех, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Росздравнадзор, 04.04.2008
53. ФСП ЛС-001887-160911 Технетрил, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Минздрав РФ, 16.09.2011
54. ФСП 42-0234-6642-05 Технефор, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Минздрав РФ, 15.12.2006
55. ФСП ЛСР-006032/09-230709 Фосфотех, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Росздравнадзор, 23.07.2009
56. ФСП Р №000494/01-140308 Пирфотех, ^{99m}Tc , лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, Росздравнадзор, 14.03.2008
57. Hand book of Radiopharmaceuticals. RadioChemistry and application. Michael J.Welch , Carol S.Redvanly , WILEY-2003.
58. 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.
59. Ballinger, James R. Radiochemical purity testing of ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals: how much is enough?/ Ballinger, James R.; Blower, Philip J.// - Nuclear Medicine Communications:
[September 2011 - Volume 32 - Issue 9 - p 761–763](#)
60. P. Carpenter Jr. Characterization and use of a gamma radiation TLC scanner for radiochemical purity measurements of radiopharmaceutical kit preparations of $^{99m}\text{Tc}(\text{dmpe})_2\text{Cl}_2^+$ / A. P. Carpenter Jr and ect// - Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry April 1985, Volume 89, Issue 2, pp 435-446
61. Бёккер Ю. Хроматография. Инструментальная аналитика: методы хроматографии и капиллярного электрофореза / Ю. Бёккер // - Техносфера, М. 2009 – с. 472.
62. Sherma J. Handbook of Thin-Layer Chromatography / J. Sherma, B. Fried// Marcel Deccer –NY, Basel ,2003

Приложение 1



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

об утверждении типа средств измерений

RU.C.38.001.A № 53768

Срок действия до **17 января 2019 г.**

НАИМЕНОВАНИЕ ТИПА СРЕДСТВ ИЗМЕРЕНИЙ
Радиометры активности радионуклидов для тонкослойной и бумажной
хроматографии ГАММА-СКАН 01А

ИЗГОТОВИТЕЛЬ
Общество с ограниченной ответственностью "НТЦ Амплитуда"
(ООО "НТЦ Амплитуда"), г. Москва, г. Зеленоград

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ № **56184-14**

ДОКУМЕНТ НА ПОВЕРКУ
АЖНС.412121.003 МП

ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ ПОВЕРКАМИ **1 год**

Тип средств измерений утвержден приказом Федерального агентства по
техническому регулированию и метрологии от **17 января 2014 г. № 27**

Описание типа средств измерений является обязательным приложением
к настоящему свидетельству.

Заместитель Руководителя
Федерального агентства



Ф.В.Булыгин

..... 2014 г.

Серия СИ

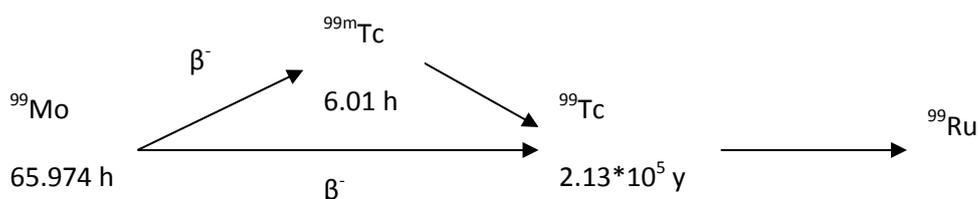
№ **013551**

Приложение 2

Основные физические характеристики и порядок получения некоторых радионуклидов.

1. ^{99m}Tc

^{99m}Tc является дочерним продуктом распада ^{99}Mo , который получают в реакторе облучением нейтронами мишени ^{98}Mo по реакции $^{98}\text{Mo}(n,g)^{99}\text{Mo}$ или выделением из продуктов деления урана.



^{99}Mo является бета минус излучателем, с вероятностью 87% образуется ^{99m}Tc и с вероятностью 13% образуется ^{99}Tc . Снятие возбуждения в ядре ^{99m}Tc происходит путем изомерного перехода в ^{99}Tc с испусканием гамма-кванта энергией 140 кэВ.

Для получения ^{99m}Tc используется радионуклидный генератор – система двух связанных радионуклидов, где долгоживущий (материнский) нуклид в результате радиоактивного распада генерирует короткоживущий (дочерний). В такой системе дочерний радионуклид может быть химически выделен из материнского и извлечен из генератора.

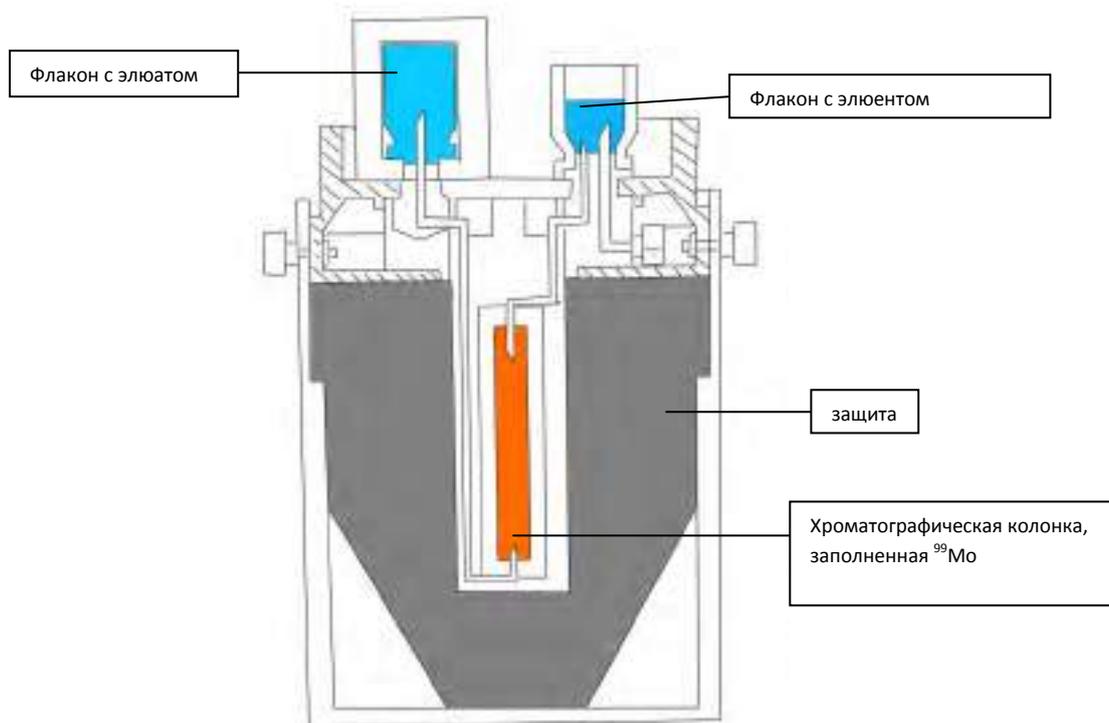


Рисунок П.1 Схема генератора $^{99}\text{Mo} \setminus ^{99\text{m}}\text{Tc}$

^{99}Mo фиксируют на оксидном носителе в форме молибдат- или фосформолибдат-ионов. В результате бета-минус распада образуется $^{99\text{m}}\text{Tc}$, который стабилизируется в химической форме пертехнетата ионов. Из генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ элюируют физраствором (изотонический раствор NaCl) и в результате химической реакции на выходе из колонки получается диссоциированный раствор пертехнетата натрия $\text{Na}_2^{99\text{m}}\text{TcO}_4$.

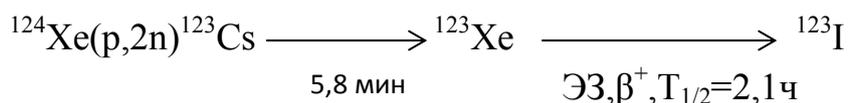
^{99}Mo						
$T_{1/2}$	Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия		
65,94 сут	Тип	Энергия, МэВ	Вероятность,%	Тип	Энергия, МэВ	Вероятность,%
	β^- (указана средняя энергия)	0,133	16,4	Рентгеновское излучение	0,018- 0,021	3,6
		0,290	1,1	Гамма	0,141	4,5
		0,443	82,4		0,181	6
					0,366	1,2
					0,740	12,1
			0,778	4,3		

99mTc								
T _{1/2}	Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия				
6,01 ч	Тип	Энергия МэВ	Вероятность, %	Тип	Энергия, МэВ	Вероятность, %		
	Конверсионные электроны	0,002	74	Рентгеновское излучение	0,018-0,021	7,3		
		0,120	9,4				Гамма	0,141
		0,137-0,140	1,3					
	Оже электроны	0,015	2,1					

2. ¹²³I

T _{1/2}	Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия				
13,27 ч	Тип	Энергия МэВ	Вероятность, %	Тип	Энергия, МэВ	Вероятность, %		
	Конверсионные электроны	0,127	13,6	Рентгеновское излучение	0,027-0,031	86,6		
		0,154	1,8				Гамма	0,159
		0,158	0,4	0,346				0,1
	Оже электроны	0,023	12,3	0,440				0,4
				0,505				0,3
				0,529				1,4
				0,538			0,4	

Для коммерческого получения ¹²³I используют «генераторные методы», т.е. в результате ядерной реакции образуется радионуклид, который распадается с образованием ¹²³I. Наиболее распространенный способ получения показан на схеме:

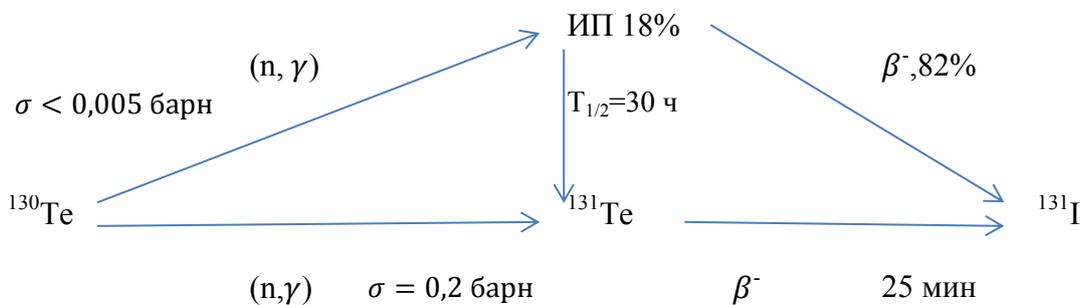


3. ¹³¹I

T _{1/2}	Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия				
8,02 сут	Тип	Энергия МэВ	Вероятность, %	Тип	Энергия, МэВ	Вероятность, %		
	Конверсионные электроны	0,46	3,5	Рентгеновское излучение	0,029-0,030	3,9		
		0,33	1,6				Гамма	0,080
	β ⁻ (указана средняя энергия)	0,069	2,1	0,284				6,1
		0,097	7,3	0,365				81,7
		0,192	89,9	0,637				7,2
				0,723			1,8	

Для получения ¹³¹I мишень с обогащенным ¹³⁰Te облучается потоком нейтронов.

^{131m}I



3. ^{18}F

$T_{1/2}$	Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия		
	Тип	Энергия, МэВ	Выход, %	Тип	Энергия	Выход, %
109,77 мин	β^+ (средняя энергия)	0,250	96,7	Анигиляционное гамма излучение	0,511	193,5

Известно более 20 методов генерирования ^{18}F , однако наибольшее практическое значение получила ядерная реакция $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, реализуемая при облучении протонами водно мишени циклотрона, заполненной водой- ^{18}O с обогащением 95-97%. В этом случае радионуклид получают в форме $[\text{}^{18}\text{F}]$ фторида без добавления носителя.

Наиболее распространенные ядерные реакции получения ^{18}F

Ядерная реакция	Облучаемое вещество	Химическая форма ^{18}F	Сечение реакции, мбарн	Выход насыщения, мКю/мкА
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	$[\text{}^{18}\text{F}]$ фторид	700	240
$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	Ne(0,5-1% F_2)	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	115	45
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{O}]\text{O}_2$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	700	160

Приложение 3.

Сводная таблица с метрологическими характеристиками различных сканеров хроматограмм

	MiniGita	ScanRam	ГаммаСкан01А
Диапазон энергий определяемых радионуклидов, кэВ	30-1600	50-1500	30-550
Диапазон измерений активности, Бк	10-100000	-	10-10 ⁶
Пространственное разрешение	3 мм	3мм	3мм
Пределы абсолютной погрешности определения линейной координаты на полоске, мм	-	-	0,5
Пределы допускаемого абсолютного среднего квадратического отклонения (СКО) радиометров при измерении РХЧ пробы	-	-	1%
Пределы допускаемой относительной погрешности измерений активности радионуклидов	25%	30%	10%
Пределы допускаемой относительной погрешности измерений радиохимической чистоты	Официально не указаны		1%
Относительная чувствительность к рассеянному излучению, %	Официально не указаны		1%