КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ

Зарипова Ю.А.

ОСНОВЫ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ

Сборник лекций для студентов по направлению подготовки
«Физические и химические науки»

Алматы

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция 1. Основные ядерно-физические термины и определения.

Лекция 2. Общие физико-химические свойства радиоактивных соединений.

Лекция 3. Радиоактивность и закон радиоактивного распада.

Лекция 4. Основы ядерных реакций.

Лекция 5. Радиоактивное мечение химических соединений.

Лекция 6. Производство радионуклидов на циклотроне.

Лекция 7. Производство радионуклидов на реакторе.

Лекция 8. Применение медицинских генераторов радионуклидов.

Лекция 9. Контроль качества радиоактивных изотопов.

Лекция 10. Применение радиоактивных изотопов.

Лекция 11. Радиационная безопасность и обращение с радиоактивными материалами.

Лекция 9. Контроль качества радиоактивных изотопов.

Цель лекции: изучение принципов, способов и методами контроля качества РФП. Лекция направлена на формирование у слушателей знаний о сущности контроля качества РФП, его роли в обеспечении эффективности и безопасности применения радионуклидной продукции, а также о современных методах оценки радиационной, химической и биологической чистоты препаратов.

Введение: Радиоактивные изотопы широко применяются в медицине, промышленности, научных исследованиях и энергетике. Их использование требует строгого соблюдения норм безопасности и высоких стандартов качества, поскольку даже незначительные отклонения в активности, чистоте или физико-химических свойствах могут привести к серьезным последствиям: от искажений результатов исследований до угрозы здоровью персонала и пациентов.

Контроль качества радиоактивных изотопов представляет собой комплекс мероприятий, направленных на обеспечение соответствия продукции установленным требованиям по радиационной, химической и физической чистоте, активности и стабильности. Он является неотъемлемой частью технологического процесса производства радионуклидов и радиофармпрепаратов, а также важным этапом при их транспортировке, хранении и применении.

Основная часть:

В мировой фармацевтической индустрии ключевым нормативным документом, регулирующим процессы производства и контроля качества лекарственных средств (как для человека, так и для животных), являются Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products). В странах с развитой системой здравоохранения выпуск и обращение препаратов, изготовленных без соблюдения этих стандартов, считаются нарушением закона. Согласно требованиям GMP, помещения для производства радиофармацевтических препаратов (РФП) должны поддерживаться под избыточным давлением, чтобы при открытии дверей загрязнённый воздух из коридоров не проникал внутрь. Однако нормы радиационной безопасности предписывают наличие пониженного давления в радиохимических шкафах. Для соблюдения обеих требований организуется каскад давлений между различными зонами помещения. Воздух в таких лабораториях проходит тщательную очистку, из-за чего становится очень сухим. Персонал работает в специальной антистатической и непылящей одежде, предотвращающей загрязнение рабочей зоны. Для безопасной передачи флаконов и материалов между

помещениями используются передаточные окна, также оснащённые системой каскада давлений. Соблюдение всех этих требований и технологий обеспечивает высокое качество и эффективность синтеза радиофармацевтических препаратов независимо от используемого радионуклида.

Контроль качества включает контроль:

• содержания всех неактивных компонентов

• pH контроль

• осмолярности (если ввести гипотоничный раствор, то клетка разбухает или разрывается; а если гипертоничный, то происходит сжатие клеток)

• объёмной активности (она должна быть достаточной для визуализации)

• радиохимической чистоты

• радионуклидную чистоту

• подлинность по радионуклиду

• стерильность

• апирогенность (наличие продуктов жизнедеятельности бактерий)

Определение подлинности радионуклида и оценка его радионуклидной чистоты (РНЧ = ($А_{РН}/А_{РФП}$)*100%) проводят с использованием гамма-спектрометрического анализа либо по приблизительно измеренному периоду полураспада. В случаях, когда исследуемое вещество является чистым бета-излучателем, применяют метод оценки по слою половинного ослабления.

Под радиохимической чистотой понимают отношение активности радионуклида, содержащегося в основном химическом компоненте препарата, к общей активности данного радионуклида во всём образце. Этот показатель выражается в процентах и характеризует долю радионуклида, находящегося в требуемой химической форме в составе радиофармацевтического препарата. Контроль радиохимической чистоты осуществляется разными методами разделения химических форм:

• ТСХ

• ВЭЖХ

• Экстракция

• Электрофорез

• Комбинация этих методов.

Для измерения pH радиофармацевтических препаратов метод потенциометрии обычно не применяется, так как он может давать неточные результаты при работе с малыми объёмами или в условиях радиационной безопасности. В таких случаях предпочтительно использовать индикаторные полоски, точность которых на современном этапе вполне

соответствует установленным допустимым диапазонам pH. Согласно фармакопейным требованиям, допускается применение альтернативных аналитических методов, если они обеспечивают достоверные результаты.

В практике контроля качества применяются дополнительные тесты для выявления примесей ионов алюминия (Al^{3+}), а также невосстановленных пертехнетат-ионов (TcO_4^-). Некоторые компании выпускают готовые наборы реактивов и индикаторных полосок, предназначенные для анализа радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов. В ряде случаев для достоверного контроля необходимо использовать несколько (до трёх) методов анализа одновременно, сочетая классические и альтернативные подходы. Однако такие ситуации встречаются сравнительно редко. Особое внимание уделяется контролю чистоты оптических изомеров, что особенно актуально для препаратов, содержащих фтор. Следует учитывать, что погрешности при контроле качества возможны, даже при строгом соблюдении утверждённой методики. Одной из причин может быть изменение состава или характеристик индикаторных материалов производителем, что отражается на итоговых результатах измерений. В таблице приведена периодичность проверки качества в зависимости от срока годности РФП.

№	Срок годности	Периодичность проверки качества
1	До 40 минут включительно	На время изготовления
2	Свыше 40 минут до 5 суток включительно	На время изготовления и конец срока годности
3	Свыше 5 суток до 10 суток включительно	На дату изготовления и конец срока годности
4	Свыше 10 суток	На дату изготовления в середине и в конце срока годности

Метод газовой хроматографии используется для определения остаточных количеств органических растворителей, которые могут присутствовать в радиофармацевтических препаратах после синтеза. Этот анализ необходим для подтверждения безопасности и соответствия продукции фармакопейным требованиям. Тесты на пирогенность и бактериальные эндотоксины не относятся напрямую к радиохимии, они являются обязательной частью контроля качества РФП. Ранее для проверки на пирогены применяли биологический тест на животных: препарат вводили кроликам, после чего фиксировали изменение их температуры тела. Однако содержание лабораторных животных требовало значительных ресурсов, поэтому со временем был разработан альтернативный метод. Современный ЛАЛ-тест (LAL, Limulus Amebocyte Lysate) основан на способности лизата амёбоцитов из крови мечехвоста (Limulus polyphemus) свёртываться при контакте с эндотоксинами. Этот процесс указывает на присутствие пирогенных веществ в исследуемом образце. Тем не менее, существуют препараты, обладающие собственной

пирогенной активностью, что требует особого подхода при интерпретации результатов теста.

Для исключения бактериального загрязнения проводят тест на стерильность, заключающийся в прямом посеве образца на питательные среды, которые выдерживаются в течение 7-14 суток. Согласно требованиям фармакопеи, выпуск препарата допускается до завершения теста на стерильность, что обусловлено коротким сроком годности большинства РФП. Если по итогам проверки выявляется несоответствие, проводится повторная оценка всей серии производства. Вероятность того, что пациент получит летальную инфекцию вследствие бактериальной контаминации РФП, оценивается как чрезвычайно низкая, благодаря многоуровневой системе контроля качества.

Заключение:

Контроль качества радиоактивных изотопов и радиофармацевтических препаратов является неотъемлемой частью их производства, обращения и применения. От точности, полноты и своевременности контрольных процедур зависит не только достоверность результатов диагностических и научных исследований, но и безопасность пациентов, персонала и окружающей среды. Современные методы контроля качества (радиометрические, спектрометрические, физико-химические и биологические) позволяют обеспечивать высокий уровень надежности и соответствие продукции международным стандартам. Важную роль играет также строгая регламентация и соблюдение нормативных документов, таких как фармакопейные статьи, стандарты GMP и требования радиационной безопасности. Таким образом, глубокое понимание принципов и методов контроля качества РФП является необходимым условием профессиональной деятельности специалистов в области радиохимии, радиофармации и ядерной медицины. Эффективный контроль качества гарантирует стабильность характеристик препаратов, их безопасность и терапевтическую эффективность, что, в конечном счёте, служит основой для развития современной радионуклидной диагностики и терапии.

Контрольные вопросы:

1. Почему контроль качества радиоактивных изотопов и радиофармацевтических препаратов является обязательным этапом их производства и применения?
2. Какие основные требования Правил надлежащей производственной практики (GMP) предъявляются к помещениям для производства радиофармацевтических препаратов?
3. Какие основные параметры подлежат контролю при оценке качества радиофармацевтических препаратов?
4. Что такое радионуклидная чистота и какими методами она определяется?

5. Как осуществляется контроль стерильности радиофармацевтических препаратов и почему он проводится уже после выпуска серии?

Список использованных источников:

1. Борисенко А. Ядерная медицина. Том 1. – Алматы: ИЯФ, 2006. – 200 с.

2. Денисов Е. И. Производство радиоактивных изотопов для медицинского применения: учебное пособие. – Издательство Уральского университета, 2017. – 94 с.

3. Бадун Г.А. Производство изотопов и ядерная медицина. – М.: МГУ. – 102 с. https://teach-in.ru/file/synopsis/pdf/isotope-and-medicine-M.pdf