

ФАКУЛТЕТ ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ

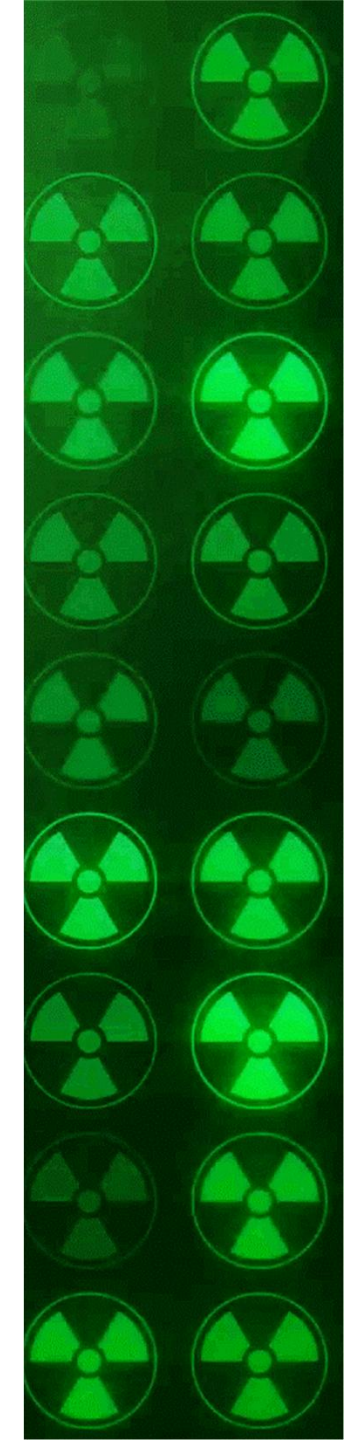
Методе и методологија физичкохемијских истраживања

Методе и методологија у радиохемији са применом у медицини

Александра Павићевић

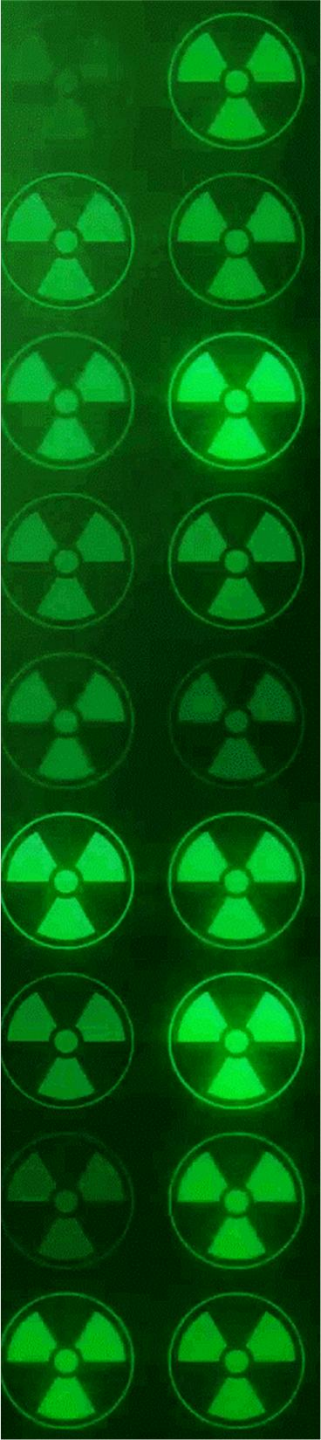
Основи радиохемије – типови распада

Врста распада	Емитовано из језгра	Општа једначина распада	Спектар емитоване честице
α -распад	${}^4_2\text{He}^{2+}$	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}\text{Y} + {}^4_2\text{He}^{2+}$	дискретан
β^- -распад	$e^-, \tilde{\nu}$ (антинейтрино)	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^A_{Z+1}\text{Y} + e^- + \tilde{\nu}$	континуалан
β^+ -распад	e^+, ν (неутрино)	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^A_{Z-1}\text{Y} + e^+ + \nu$	континуалан
електронски захват	ν (неутрино)	${}^A_Z\text{X} + e^- \rightarrow {}^A_{Z-1}\text{Y} + \nu$	дискретан
γ -распад	γ	${}^A_m_Z\text{X} \rightarrow {}^A_Z\text{X} + \gamma$	дискретан
спонтана фисија	xn, γ	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^{A_1}_{Z_1}\text{Y} + {}^{A_2}_{Z_2}\text{Z} + \gamma + x {}^1_0n$	континуалан



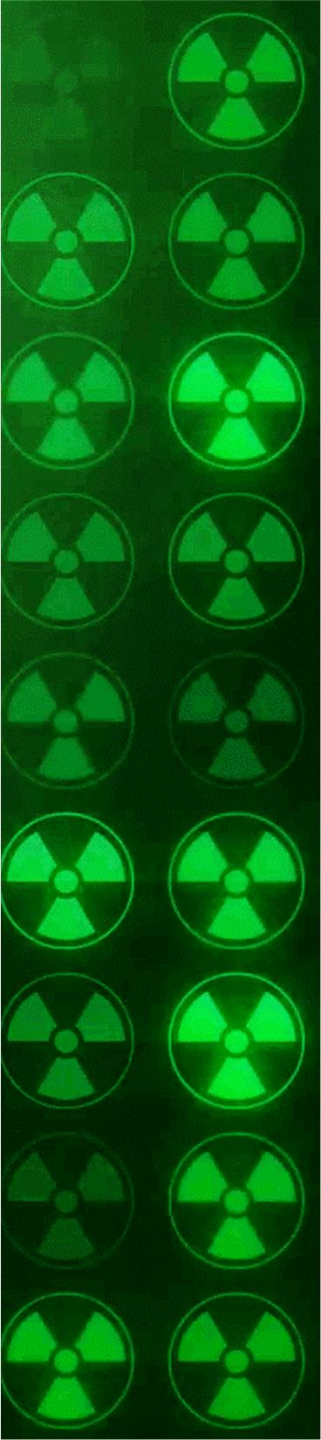
Основи радиохемије – интеракција зрачења са материјом

- ☢ При проласку зрачења кроз материјалну средину догађају се:
 - ☢ Јонизација;
 - ☢ Екситација;
 - ☢ Дисоцијација;
 - ☢ Генерисања карактеристичног и закочног X-зрачења;
 - ☢ У мањем броју случајева долази и до еластичног расејања упадне честице.
- ☢ **Директно** јонизујуће зрачење: α -честице, електрони, позитрони
- ☢ **Индиректно** јонизујуће зрачење: γ -зрачење, неутронско и X-зрачење



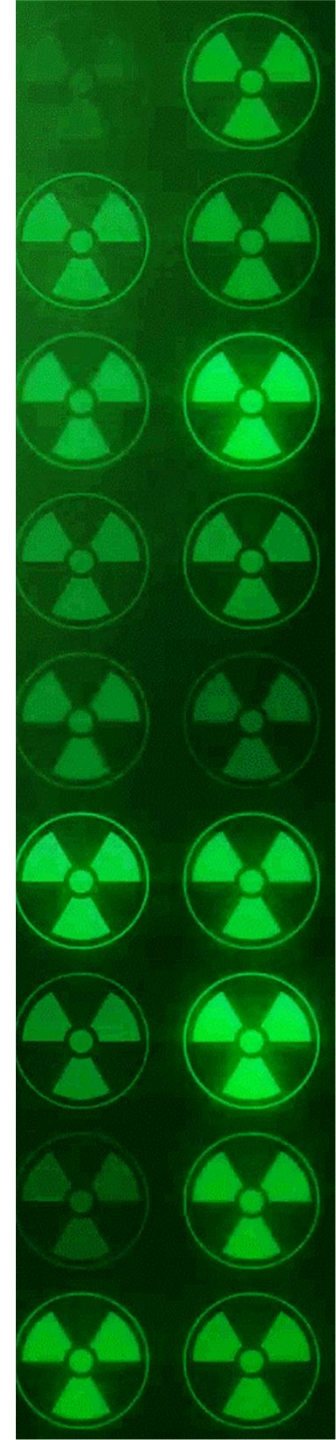
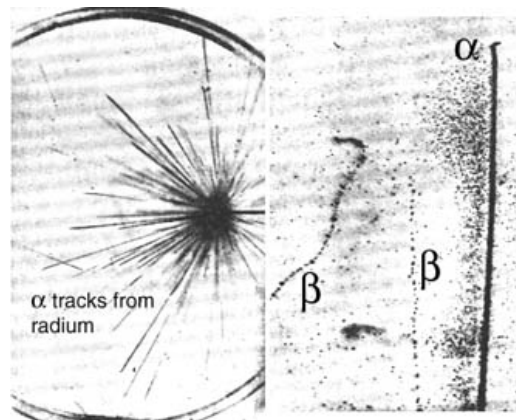
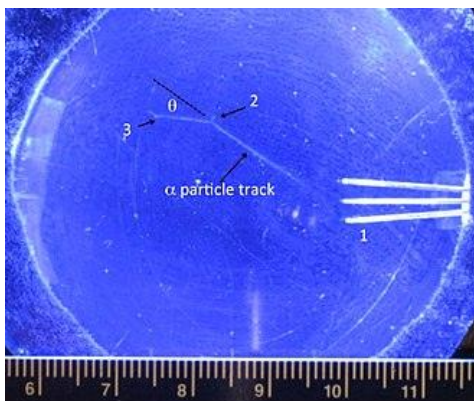
Основи радиохемије – интеракција зрачења са материјом

- Зауоставна моћ – губитак енергије зрачења по јединици дужине пута.
- Линеарни пренос енергије – енергија по јединици пута коју средина апсорбује од зрачења.
- Специфична јонизација – број јонских парова које честица направи по јединици пута.
- Домет – дужина пута коју честица пређе у неком материјалу до потпуног заустављања.



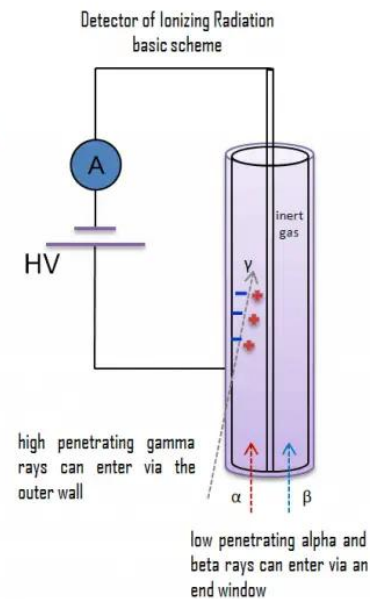
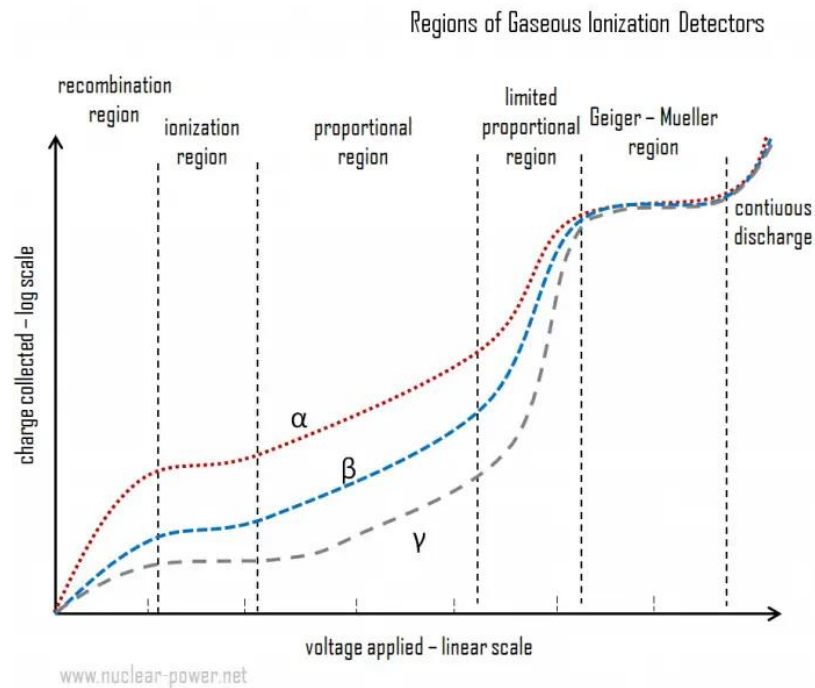
Основи радиохемије – интеракција зрачења са материјом

Честица	Специфична јонизација	Домет у ваздуху	Домет у Al
${}^4_2\text{He}^{2+}$	Висока	зависи од E, неколико cm	Неколико μm
e^-	Умерена	зависи од E, неколико m	$\sim 50 \mu\text{m}$
e^+	Умерена	зависи од E, неколико m	$\sim 50 \mu\text{m}$
$\tilde{\nu}$ (антинутрино)/ ν (неутрино)	-	-	-
γ	Ниска	Недефинисан	Недефинисан

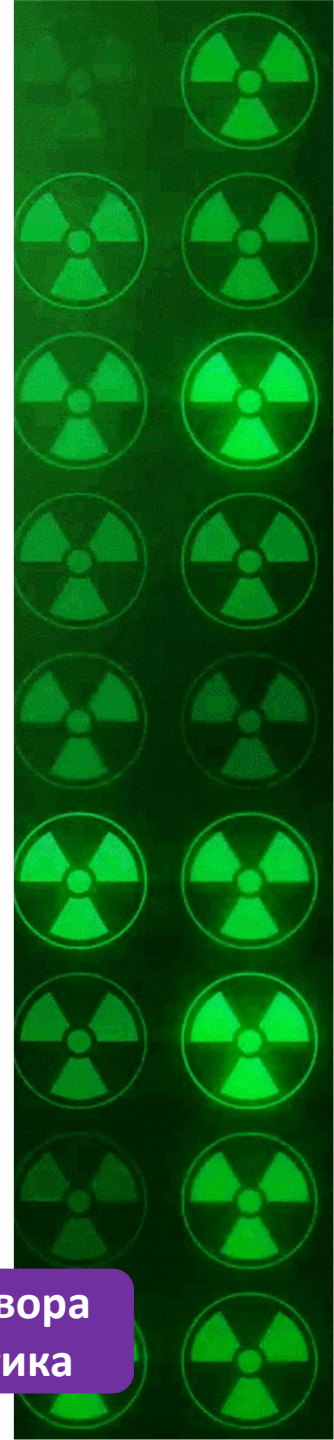
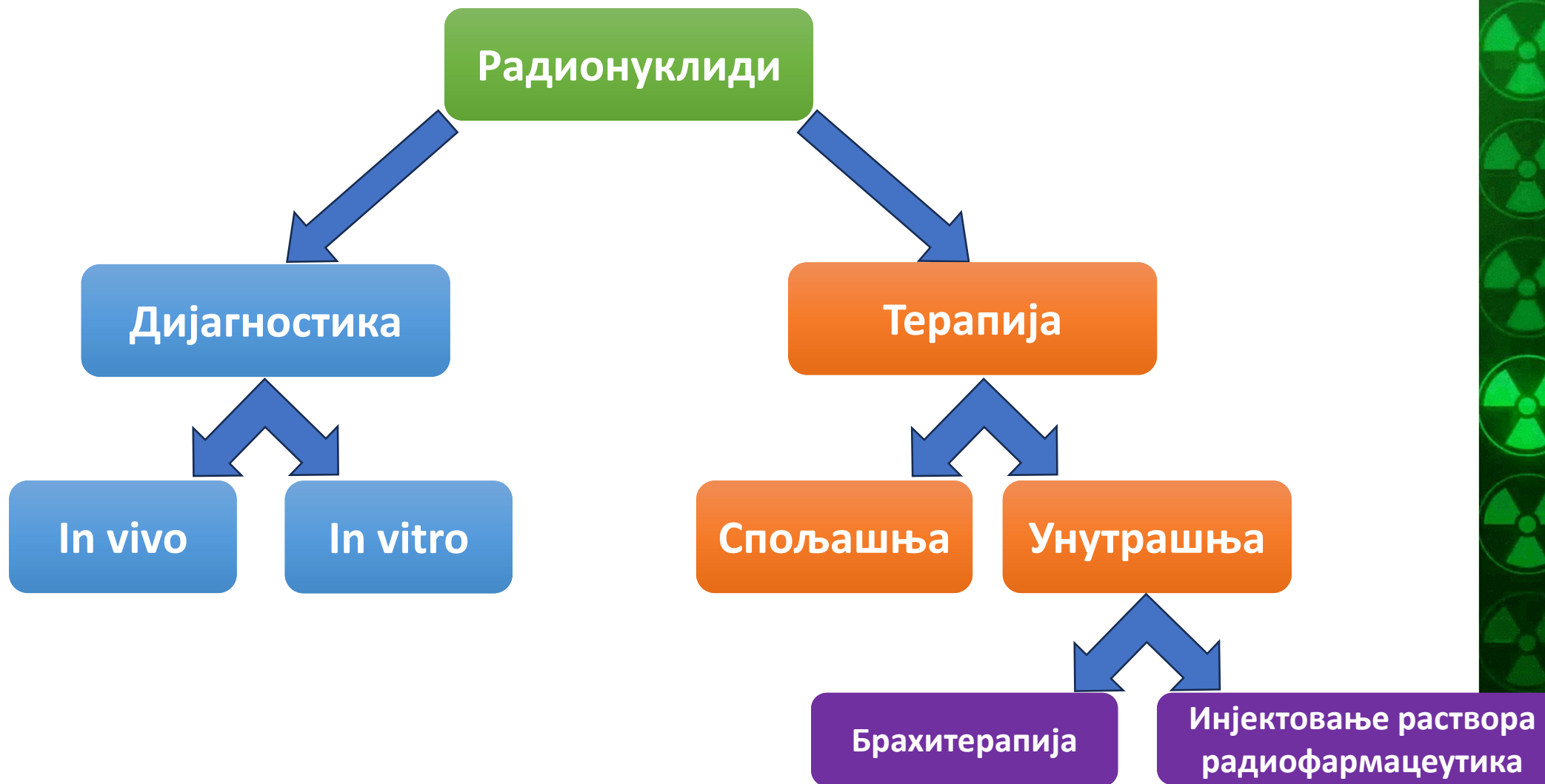


Основи радиохемије – детекција зрачења

- Гасни јонизациони детектори
- Сцинтилациони детектори
- Полупроводнички детектори и спектрометри

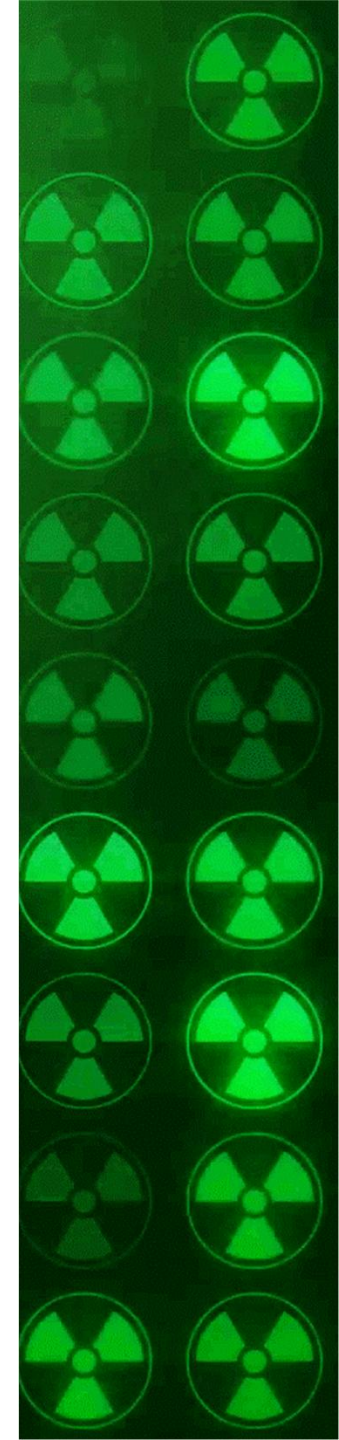


Примена радионуклида у медицини



Дијагностика у нуклеарној медицини

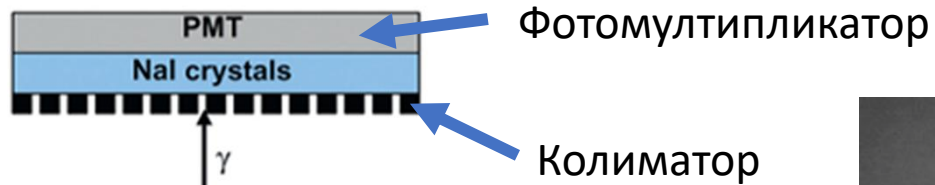
- Сцинтиграфија помоћу гама камере
- SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
- PET (Positron Emission Tomography)



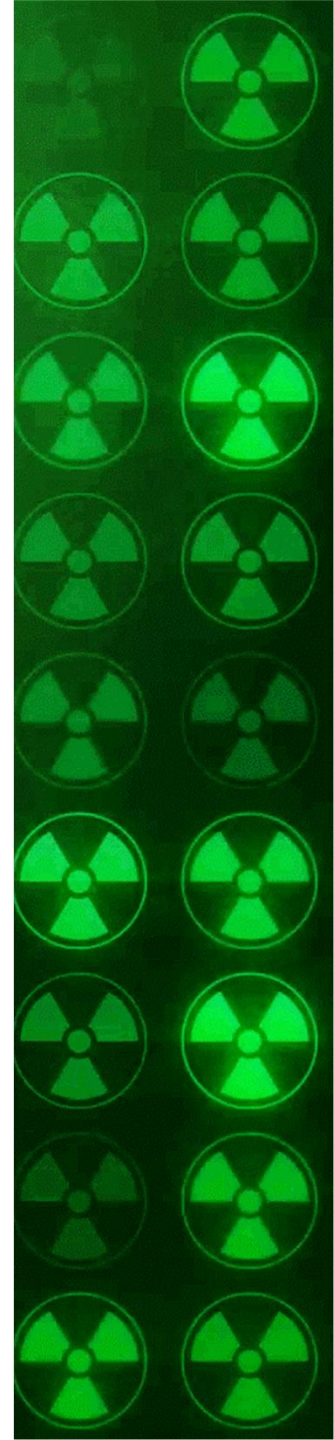
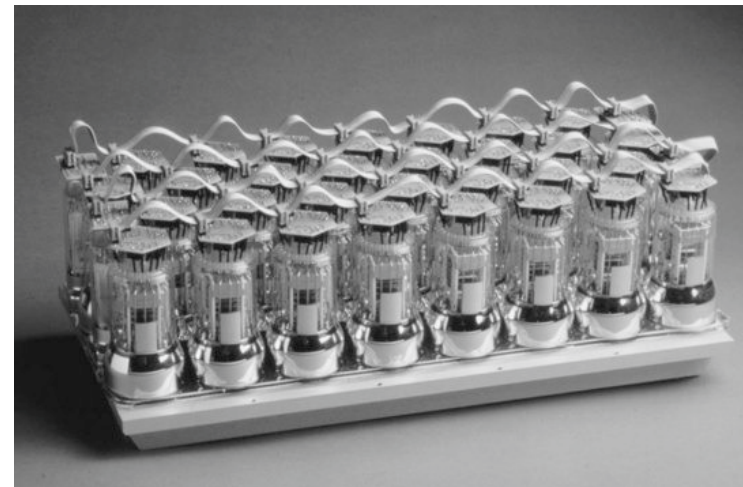
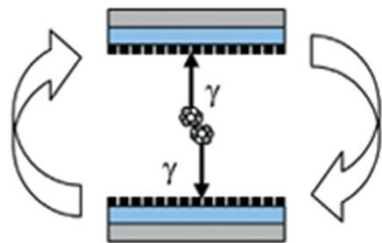
Дијагностика у нуклеарној медицини

☼ Сцинтиграфија помоћу гама камере

Гама камера



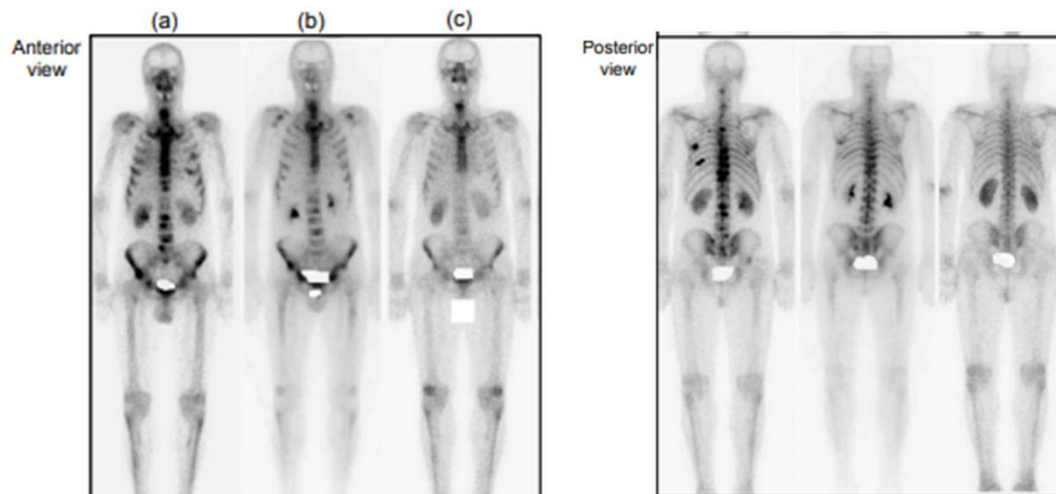
SPECT



Дијагностика у нуклеарној медицини

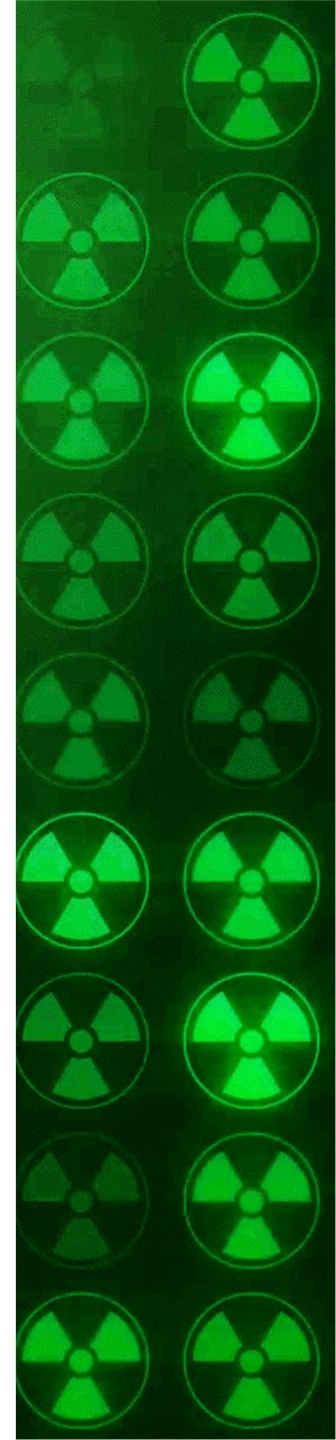
● Сцинтиграфија помоћу гама камере:

- добијају се 2-Д (планарне) пројекције дистрибуције радионуклида гама-емитера.



Rasulova et al. (2013) World J. Nucl. Med. 12(1):19-23 - Приказ сцинтиграфских снимака добијених коришћењем ^{99m}Tc -метилендифосфата - праћење метастаза на костима.

- Ниска просторна резолуција - 5-10 mm

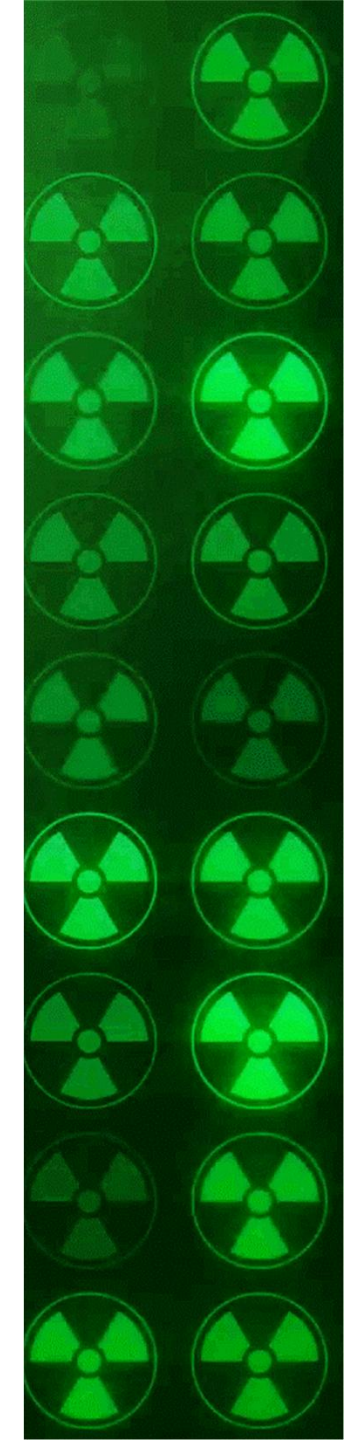


Дијагностика у нуклеарној медицини

☢ SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

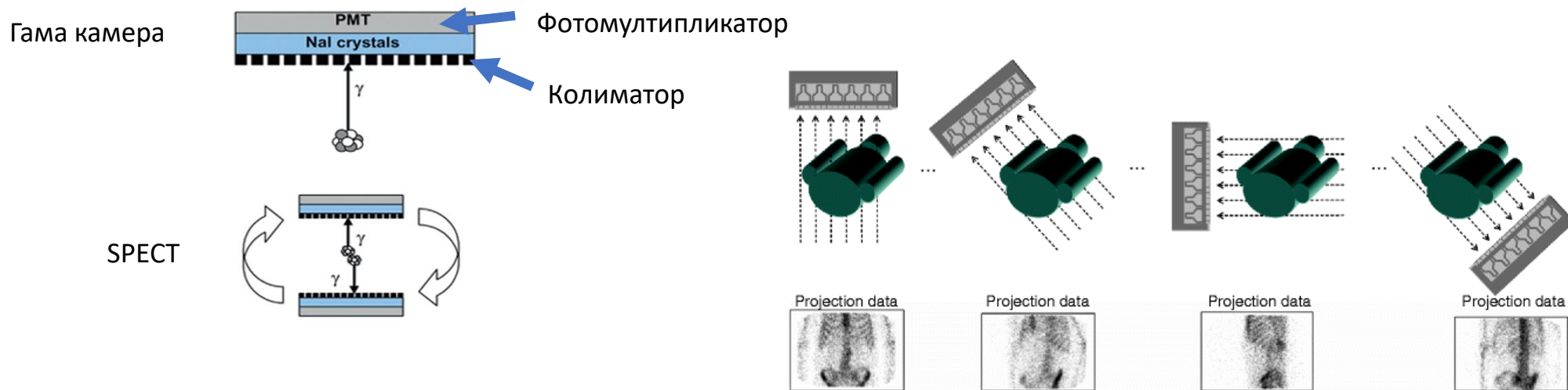


- ☢ Такође користи гама камеру која ротира за 360° око пацијента, након чега следи реконструкција слике.
- ☢ Коришћењем камера које имају две (ротација за 180°) или три главе (ротација за 120°) симултано се прикупљају 2-Д пројекције што значајно скраћује време аквизиције.



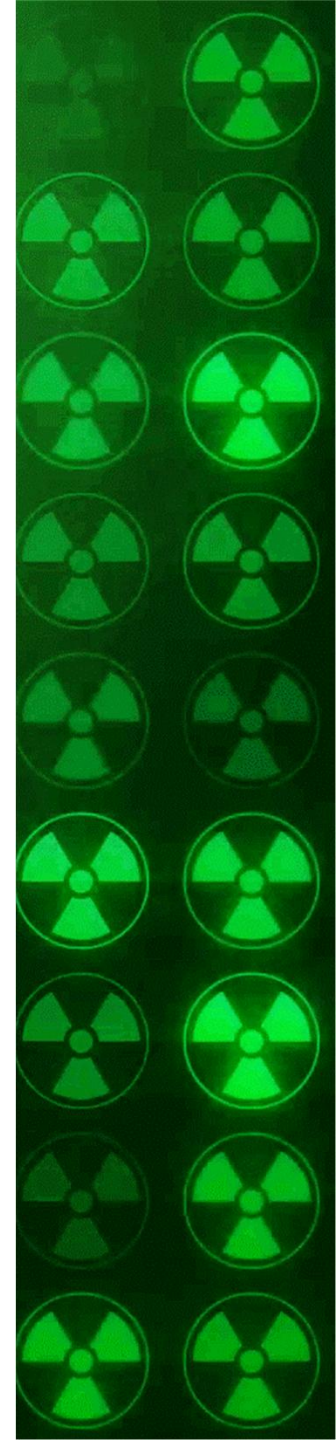
Дијагностика у нуклеарној медицини

☢ SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)



☢ Предност: Добијање 3-Д имица (томографија), који даје много тачније информације о физиологији, фукционалности и дистрибуцији радиоактивности (радионуклида гама-емитера).

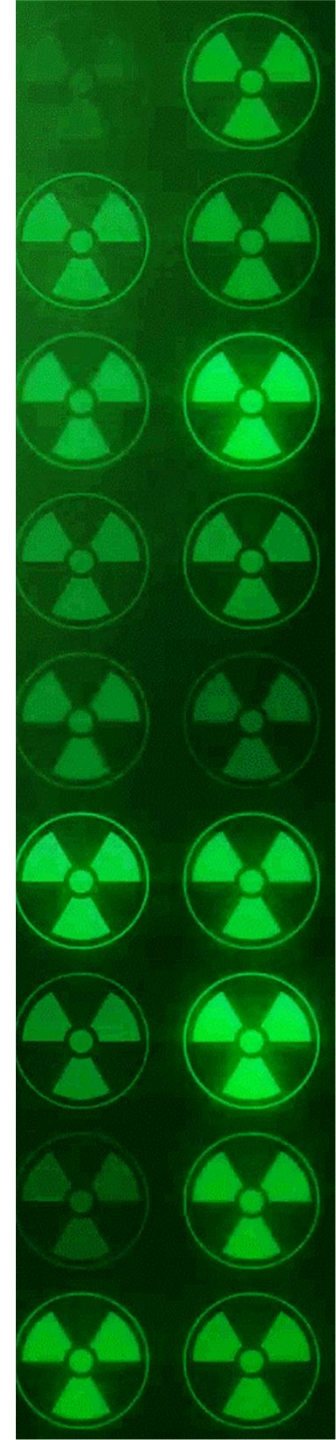
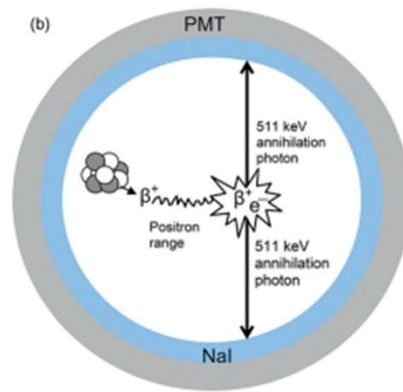
☢ Када се комбинује са СТ-ом (компјутеризована томографија X-зрацима), добијају се и информације о анатомији.



Дијагностика у нуклеарној медицини

● PET (Positron Emission Tomography):

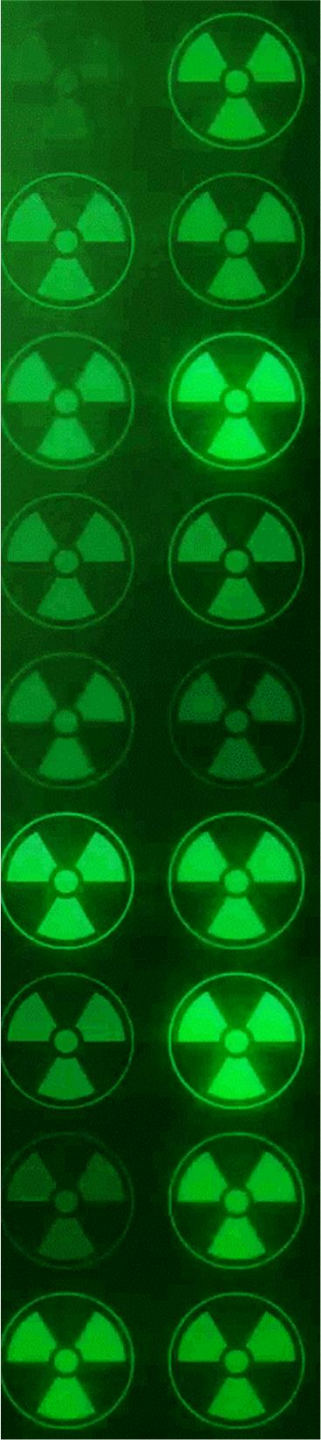
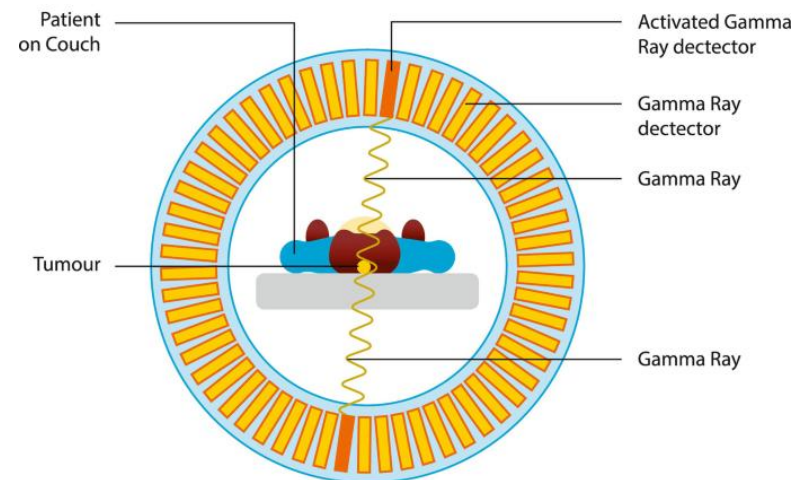
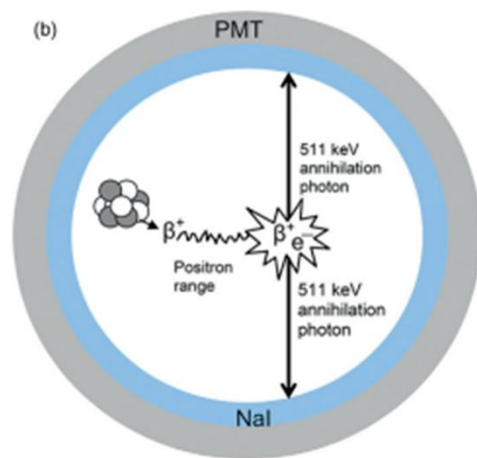
- Најтачнија неинвазивна метода за имџинг и *in vivo* праћење физиолошких молекулских интеракција, праћерем регионалне концентрације радиоактивног агенса, који је у овом случају позитронски емитер.
- Анихилациони гама-фотони се региструју коинцидентно у временском оквиру од мање од 20 ns, тако да потичу од истог догађаја распада. Одбацују се детекције појединачних гама-фотона.



Дијагностика у нуклеарној медицини

☉ PET (Positron Emission Tomography):

- ☉ Кристали који се користе за PET имају већу зауставну моћ него SPECT.
- ☉ Енергија гама-фотона не зависи од емитера - увек је 511 keV.
- ☉ Детектори не ротирају, већ се налазе у радијалном низу од 360° око пацијента.



Дијагностика у нуклеарној медицини: SPECT vs. PET

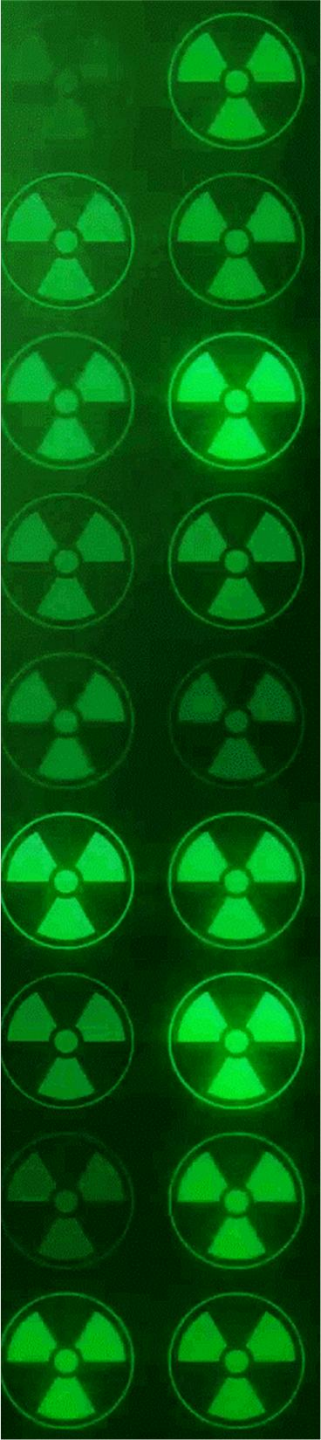
☼ PET - предности:

- ☼ брже снимање
- ☼ 2-3 реда величина већа осетљивост
- ☼ тачнија квантификација радиоактивног агенса на нивоу пикомола

☼ SPECT - ограничења:

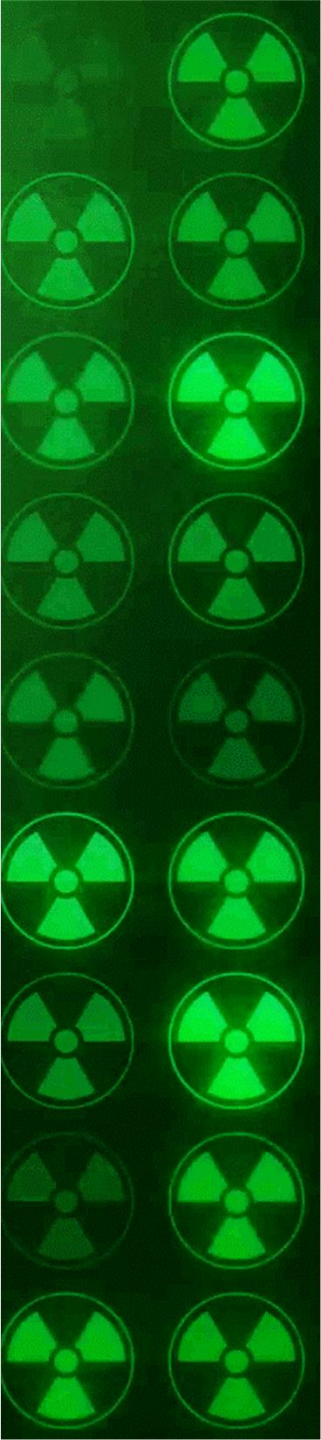
- ☼ због колимације и тачкасте апертуре детектује се само мали број гама-фотона
- ☼ последично - дуже време акумулације сигнала потребно да би се добио добар однос сигнал/шум.
- ☼ не може се квантификовати дистрибуција радиоактивности, што је неопходно због процене дозе.

☼ SPECT - предност - лакше доступни, нижа цена, лакша доступност гама-емитера, као и њихово веће време полураспада.



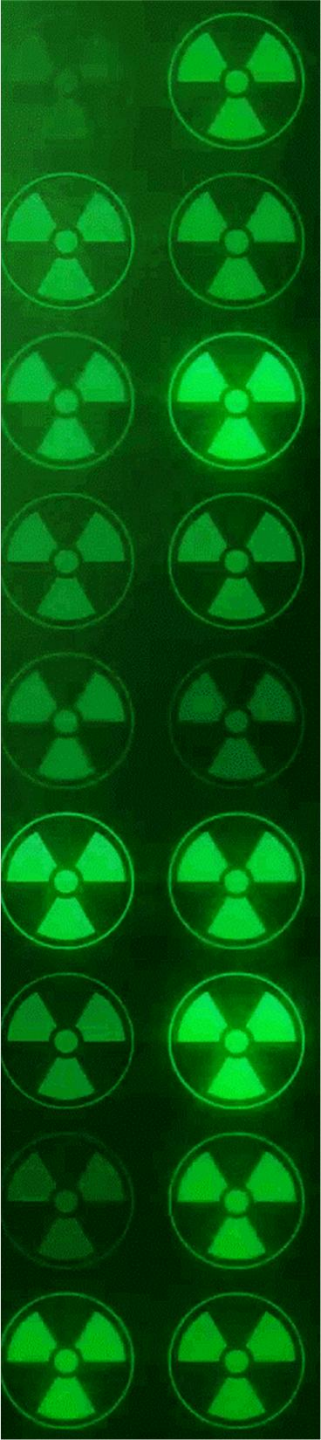
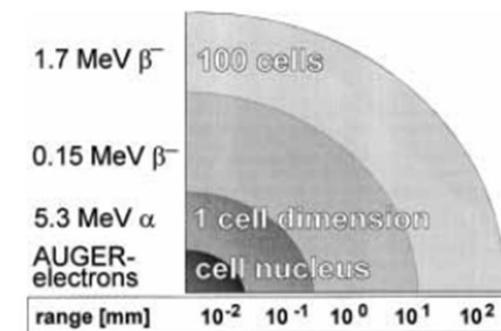
Радионуклиди у медицини

- За сцинтиграфију и SPECT - гама-емитери (енергије 150-250 eV)
- За PET - позитронски емитери
- Радиофармацеутици за дијагностику треба да испуњавају следеће услове:
 - Одсуство или минимална емисија честичног зрачења (α или β^- -честица)
 - Стабилни или краткоживећи потомак
 - Адекватна стабилност *in vivo* и време полураспада
 - Добро позната хемија хелирања
 - Специфична дистрибуција *in vivo*
 - Лака производња и ниска цена



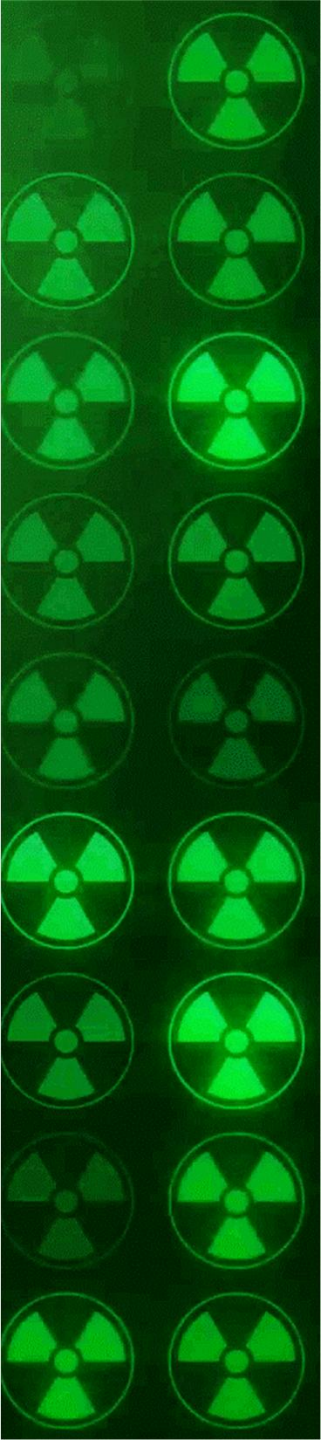
Радионуклиди у медицини

- Радиофармацеутици за ендотерапију треба да испуњавају следеће услове:
 - Да емитују честична зрачења довољно великог домета и великог линеарног трансфера енергије: α - и β -зрачење, Ожеови електрони
 - Ожеови електрони имају ефекта, ако могу да стигну до ћелијског једра, због свог кратког домета, α -честице, ако досегну мембрану, због чега се везују за лиганд, за који на ћелији постоји рецептор, док β -честице могу да имају терапијски ефекат ако се налазе у околини ћелије.
 - Због тога је потребно добро познавање биохемије, радиофармакологије у случају α -честица и Ожеових електрона, пошто је потребна њихова циљана испорука.



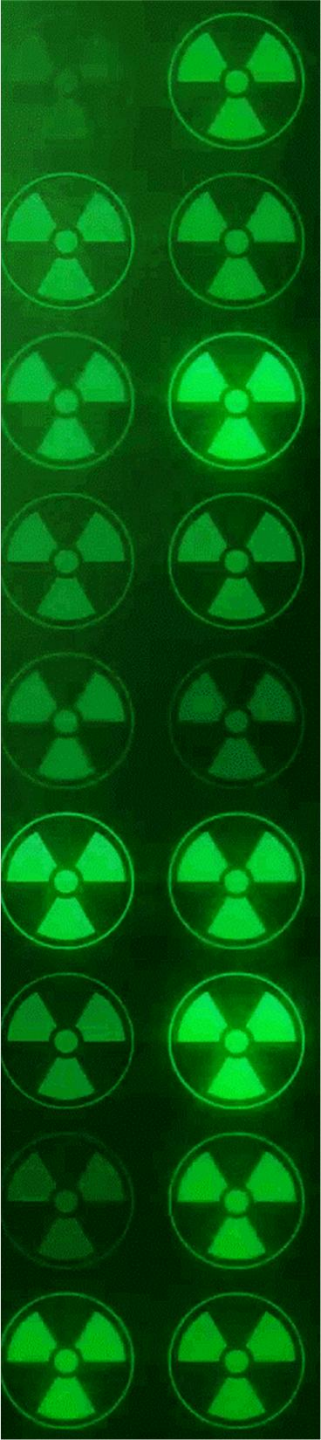
Радионуклиди у медицини

- Радиофармацеутици за ендотерапију треба да испуњавају следеће услове:
 - Важно је ефективно време полуживота, које представља нето време полуживота, ако се узме у обзир биолошко време и физичко време (тј. време полураспада): $T_e = \frac{t_{1/2} \cdot t_{b1/2}}{t_{1/2} + t_{b1/2}}$, где би време полураспада требало да буде у распону од 6 сати до 7 дана.
 - Прекратко време полураспада омета испоруку и непрактично је, док предуго време излаже пацијента и околину зрачењу у току дугог периода (потребна изолација пацијента).



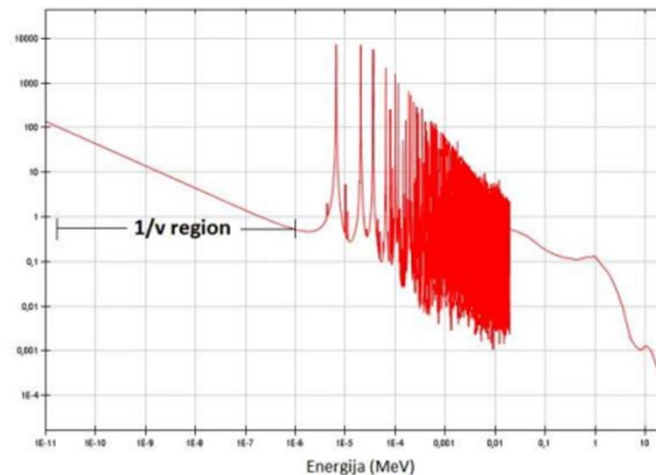
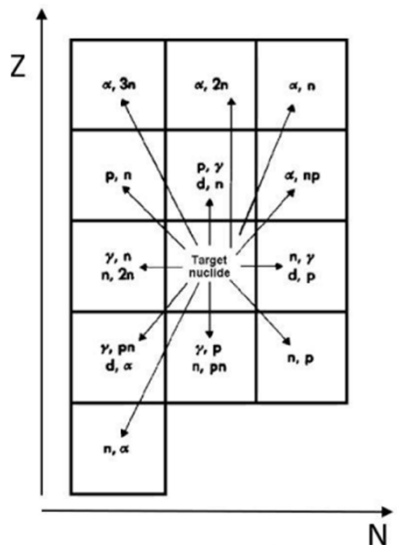
Радионуклиди у медицини

- Радиофармацеутици за ендотерапију треба да испуњавају следеће услове:
 - Биолошко време полуживота захтева познавање временске и просторне дистрибуције радиофармацеутика у организму:
 - Испорука
 - Ресорпција
 - Метаболизам
 - Разлагање
 - Екскреција
 - Ако се фармацеутик задржава перманентно, време полураспада мора да буде кратко.
 - Утичу и начин администарције и механизам ресорпције - за спору ресорпцију потребно дуже време полураспада.

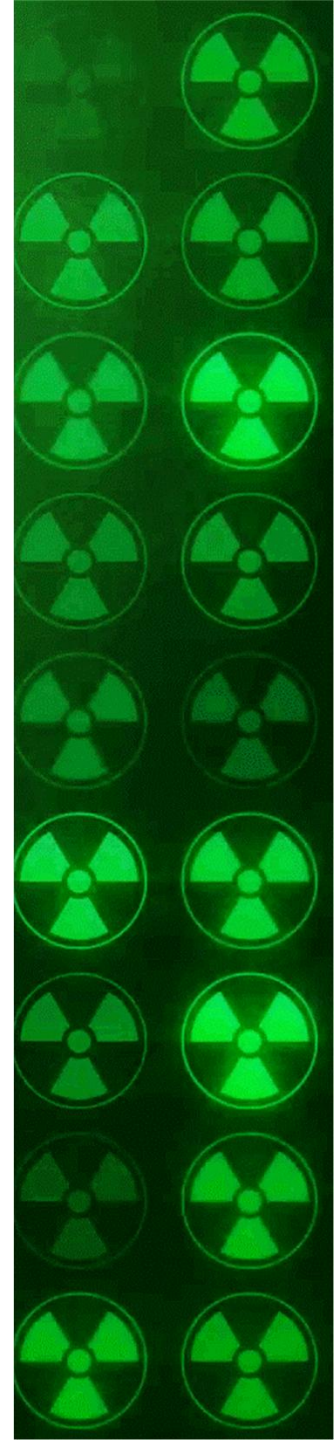


Радионуклиди у медицини - кораци у производњи

- Одабир методе за производњу радионуклида - најчешће у акцелератору или нуклеарном реактору



- Одабир нуклеарне реакције - познавање ефикасног пресека за дату одабрану реакцију; доступност материјала мете и реактора/акцелератора.

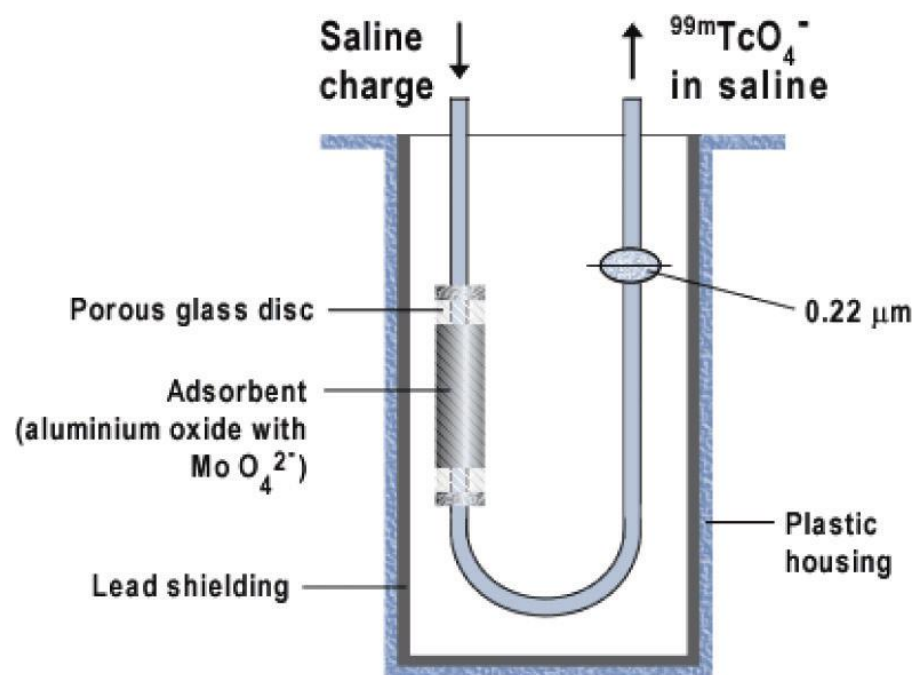


Радионуклиди у медицини - кораћи у производњи

❶ Одвајање радионуклида из материјала мете:

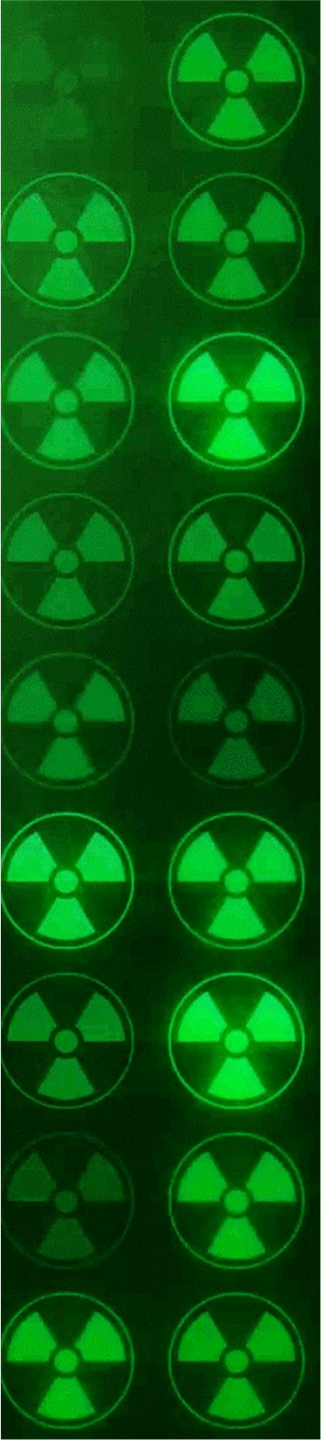
- ❶ Потребна је лака растворљивост материјала мете у jakim киселинама;
- ❶ Неопходно је да одвајање буде што ефикасније и брже - углавном хроматографске:

- ❶ Јоноизмењивачка
- ❶ Течна
- ❶ Адсорпциона



Радионуклиди у медицини - кораци у производњи

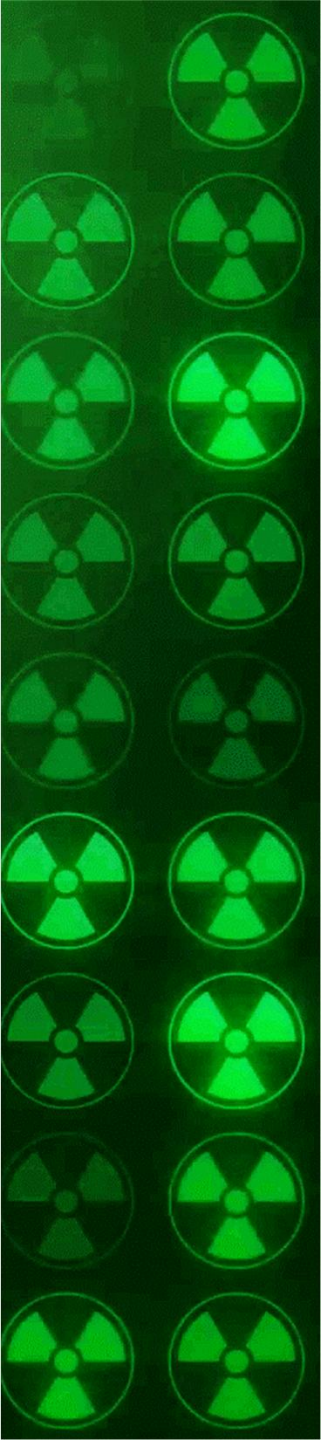
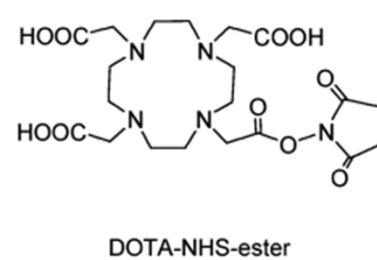
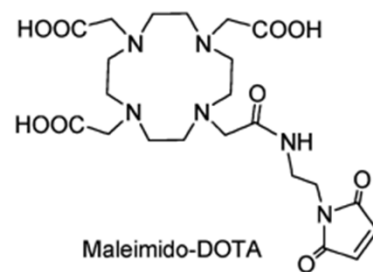
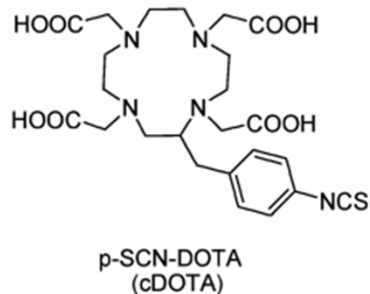
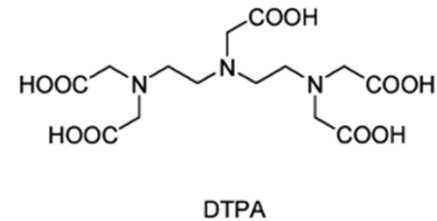
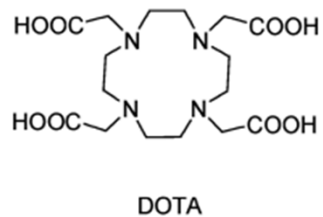
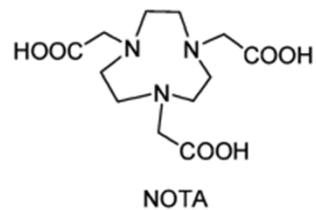
- Познавање физичкохемијских својстава фарамцеутика од чега зависи дистрибуција, тј. у који орган/ткиво ће преобладавати да се испоручи радионуклид
- Наелектрисање и хидро-/липофилност утичу на следећи начин:
 - Негативно наелектрисана једињења - бубрези
 - Позитивно наелектрисана једињења - срце
 - Неутрална - пролазе крвно-мождану баријеру
 - Липофилна - акумулација у масним ткивима, прерада у јетри и жучној кеси.
- Могу да се акумулирају у различитим органима и на основу метаболичке активности, ако су везани за глукозу, цитрате...



Радионуклиди у медицини - кораћи у производњи

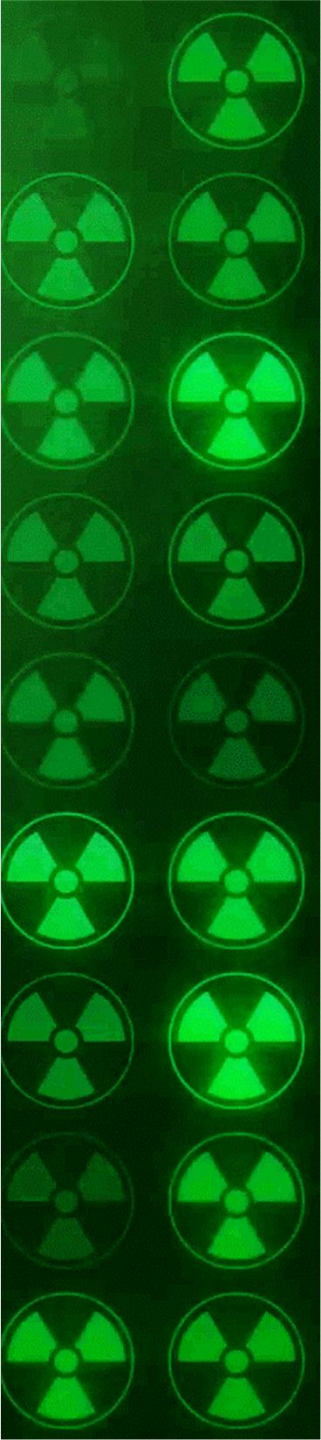
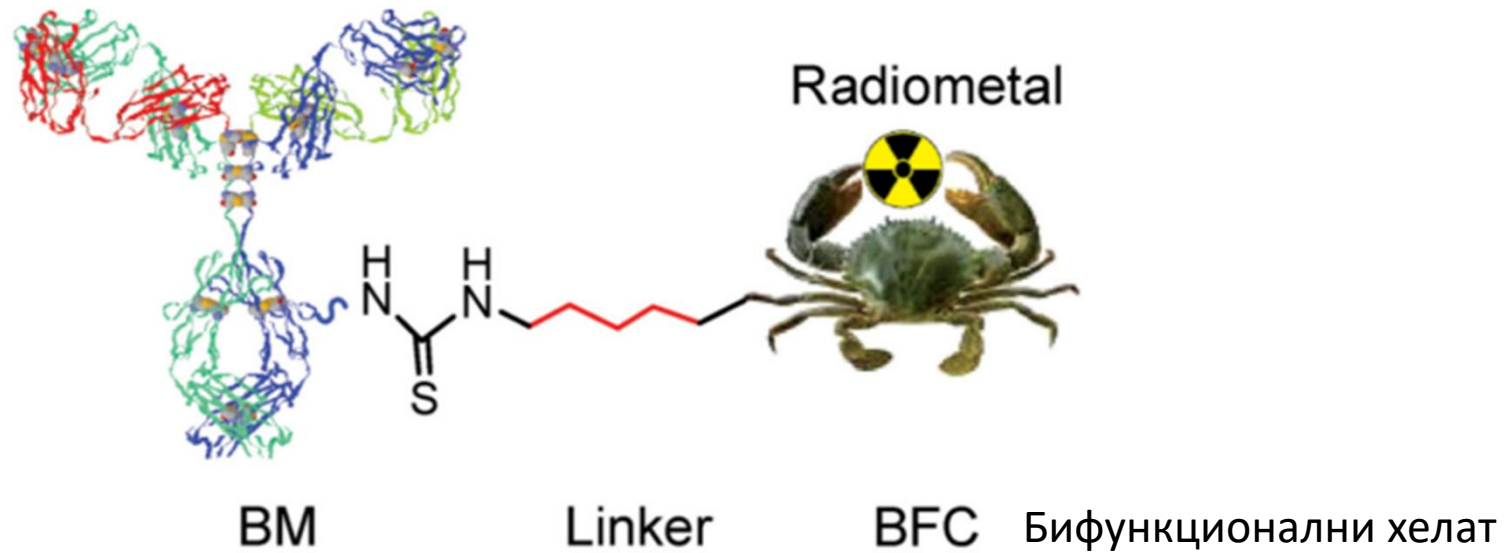
Формирање комплекса - потребно је:

- Познавати стабилност комплекса
- Познавати фармакокинетику
- Да комплекси буду отпорни на радиолизу и да се лако елиминишу



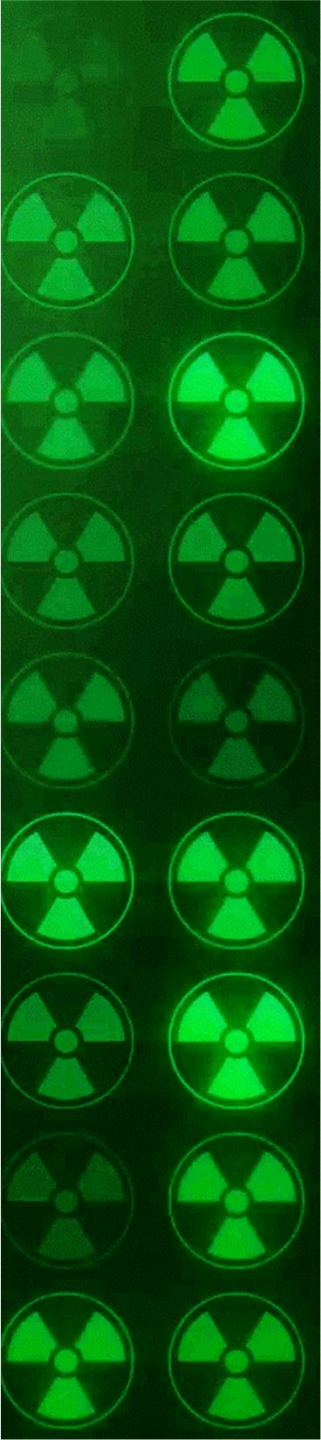
Радионуклиди у медицини - кораџи у производњи

- Циљано везивање - потребно везивање за мале молекуле, пептиде, монклонална антитела, или њихове фрагменте



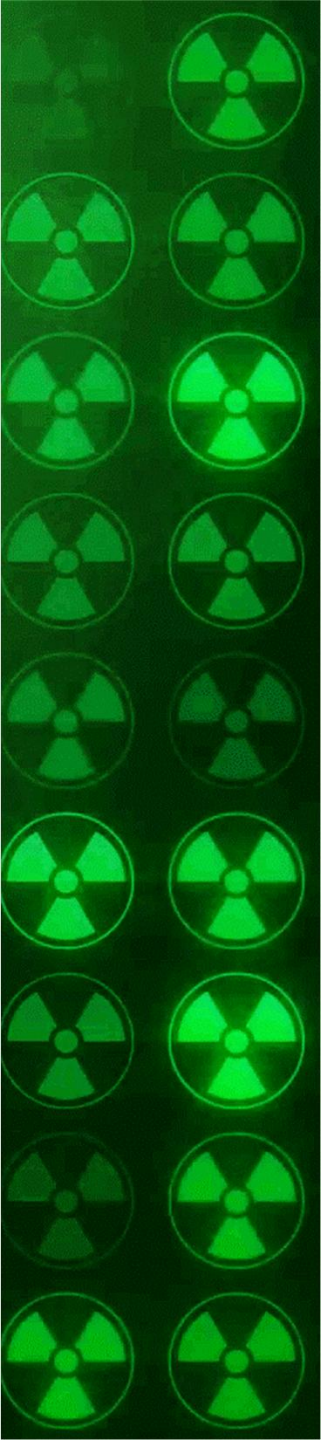
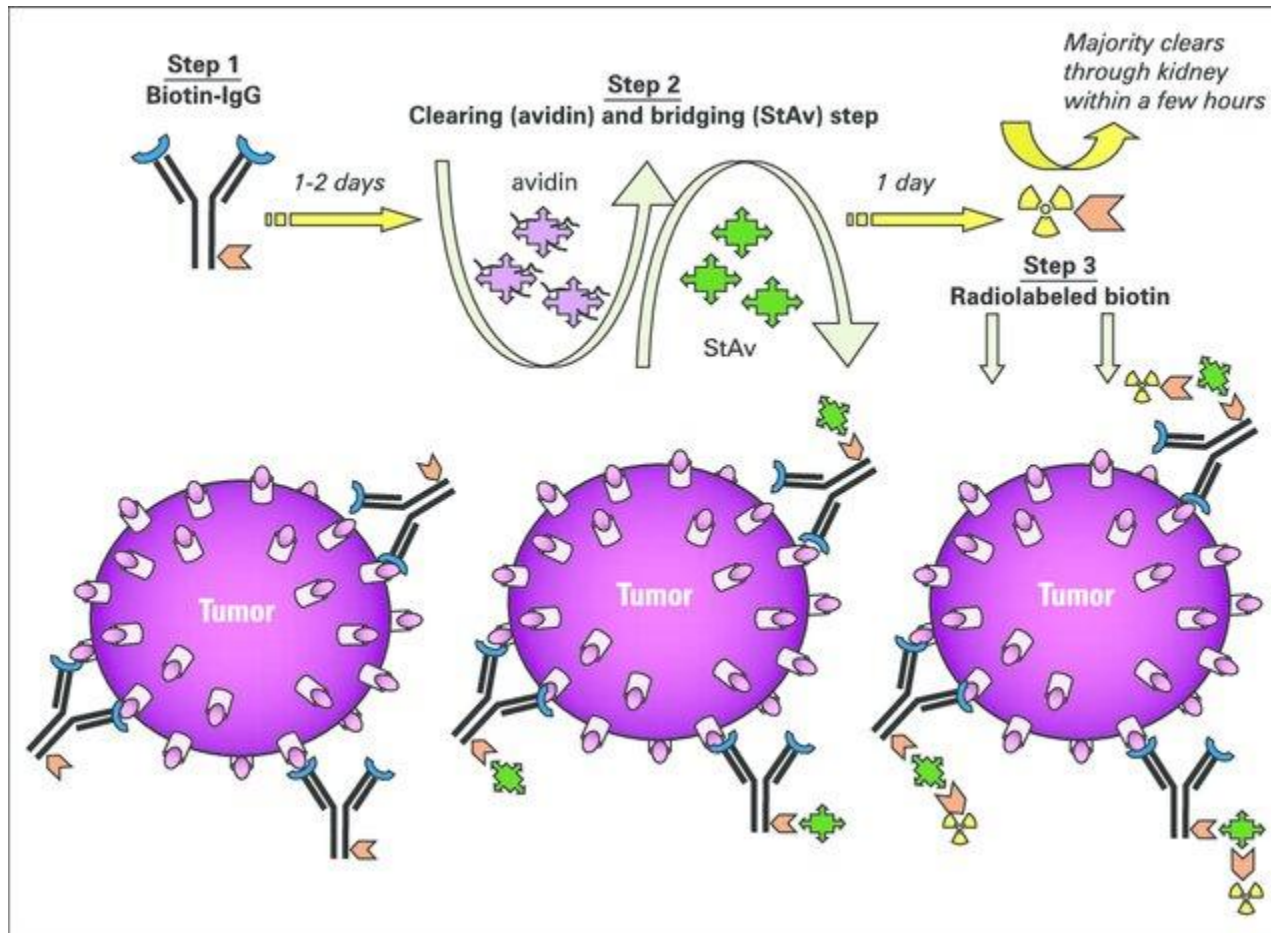
Радионуклиди у медицини - кораци у производњи

- Циљано везивање - потребно везивање за мале молекуле, пептиде, монклонална антитела, или њихове фрагменте
- Проблем промене везивања лиганда за рецептор након обележавања радионуклидом
- Две стратегије:
 - Формирање јаког комплекса између хелирајућег агенса и стабилна конјугација комплекса са групама (природно присутним или синтетички додатим) на биомолекулу који се обележава, при чему се прво врши конјугација, па тек онда додаје радиометал.
 - Хелирање радиометала се врши тако да по величини и облику личи на лиганд који је специфичан за циљани рецептор.



Радионуклиди у медицини - кораци у производњи

☢ Авидин/биотин специфично везивање



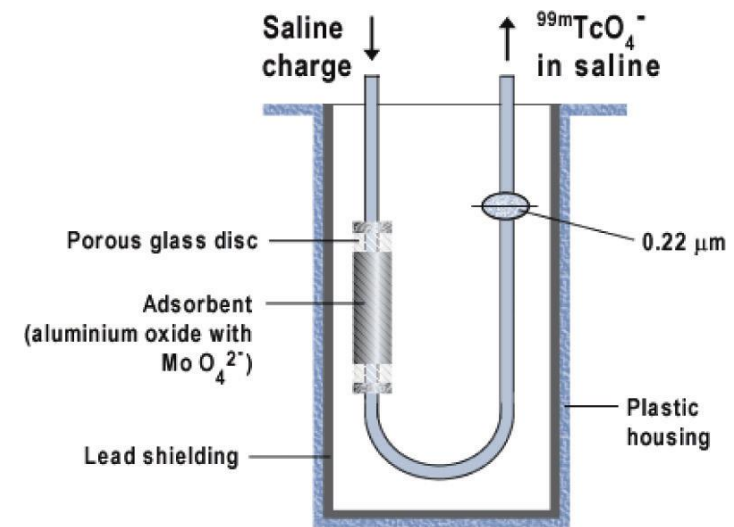
Примери радионуклида за дијагностику

- Гама-емитер ^{99m}Tc - производи се у генератору
- У облику комплекса са антителима, пептидима и малим молекулима
- ^{99m}Tc - $t_{1/2}$ 6,01 h, енергија γ -зрачења 143 keV
- ^{99}Mo - производи се фисијом ^{235}U ,
 $t_{1/2}$ 2,78 дана

Елуент садржи 10^{-7} - 10^{-6} M $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Примена за испитивање разних органа у

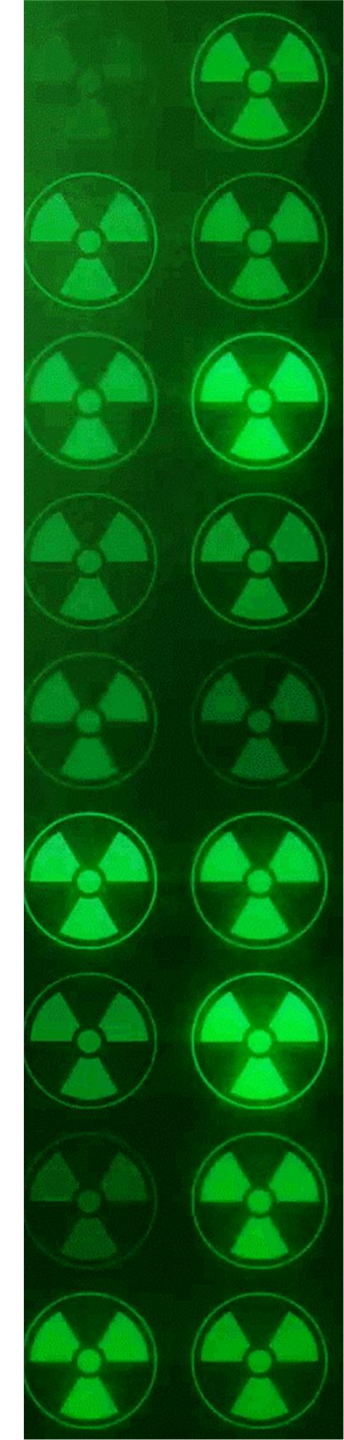
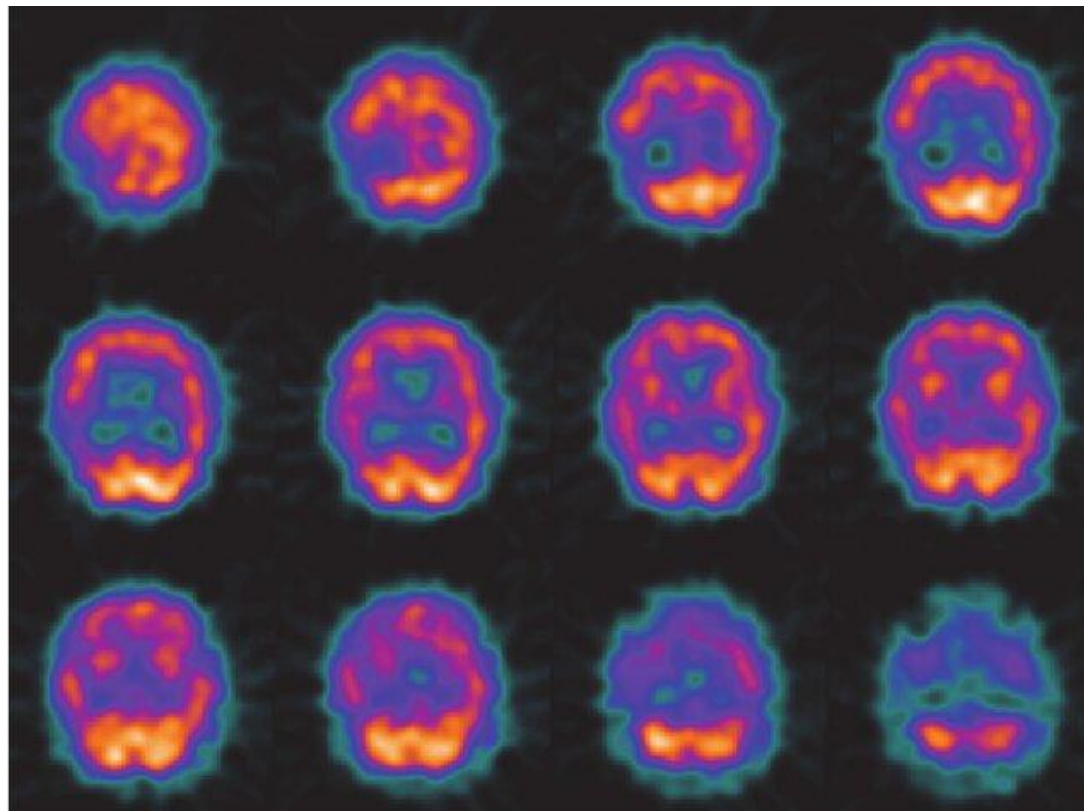
зависности од хемијског облика. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559013/>



Примери радионуклида за дијагностику

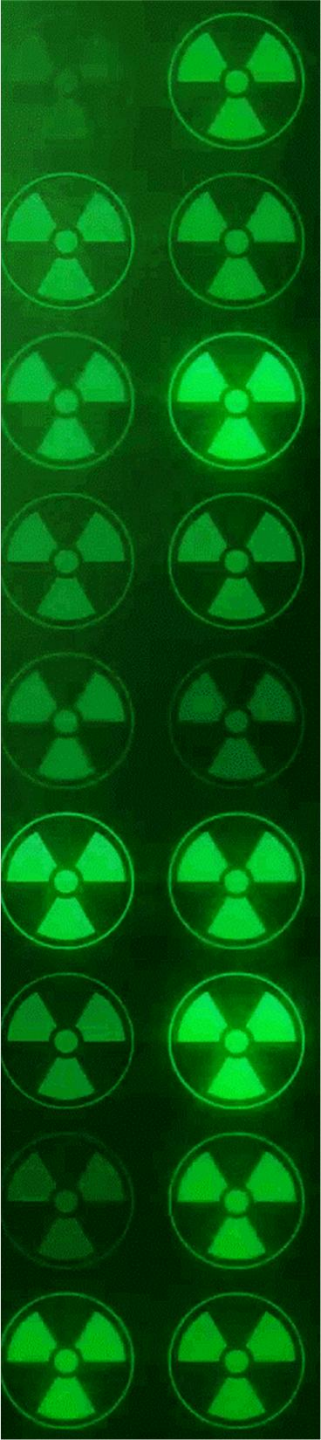
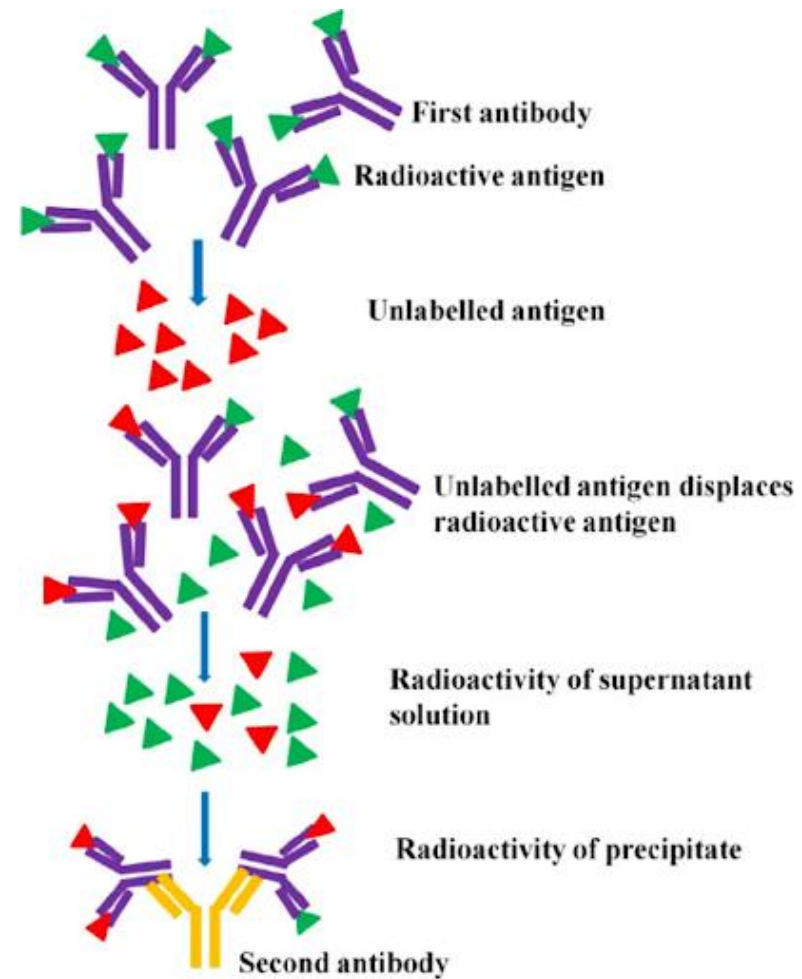
☢ Гама-емитер ^{99m}Tc

☢ Пример - на SPECT-у се види асиметрична перфузија код Алцхајмерове болести.



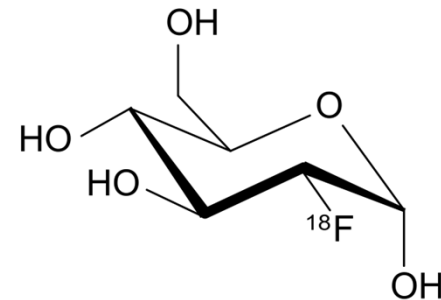
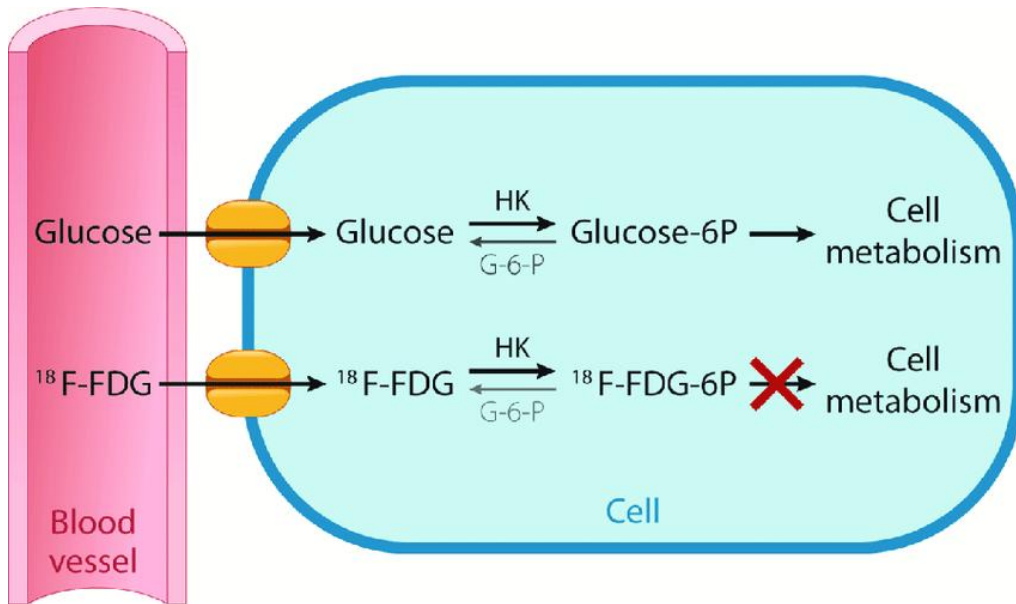
Примери радионуклида за дијагностику

☢ РИА - радиоимунолошка анализа

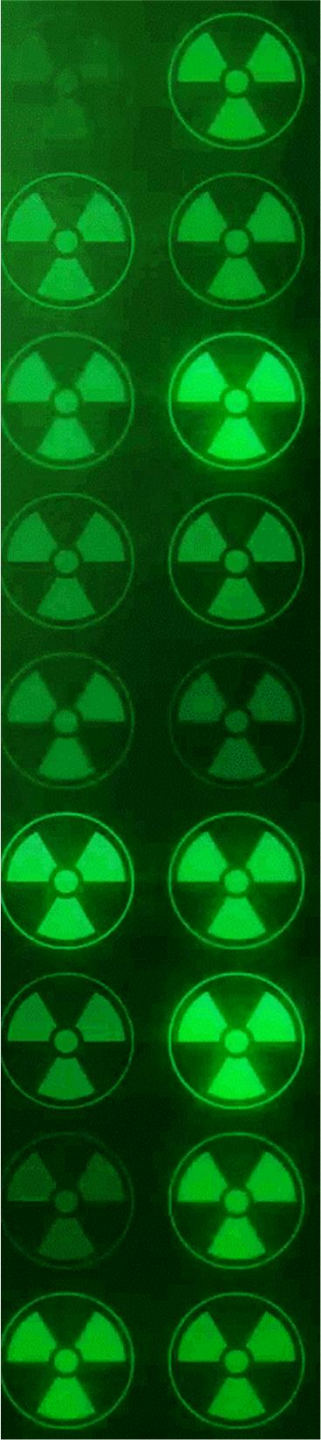


Примери радионуклида за дијагностику

- PET - најчешће коришћени изотопи - ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
- ^{18}F ДГ - користи се најчешће за метаболички PET имиџинг у детекцији канцера

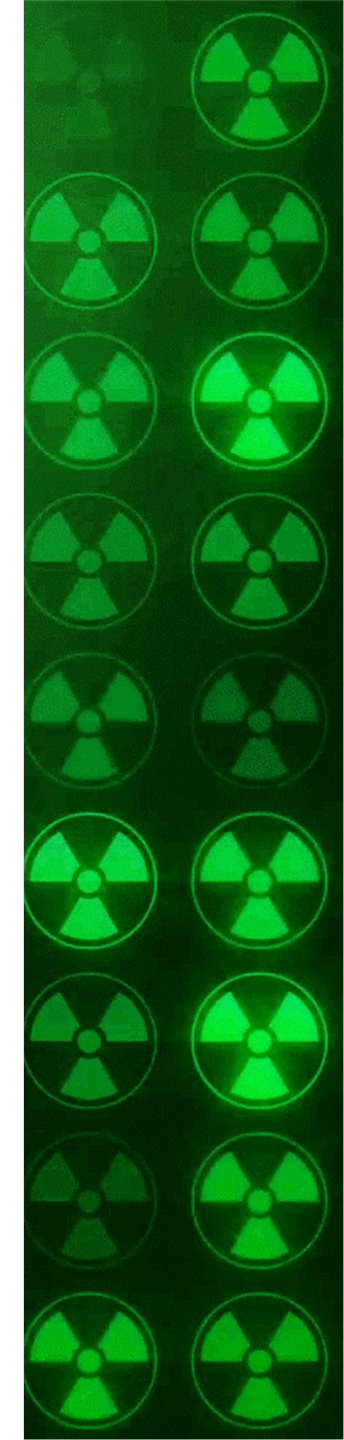
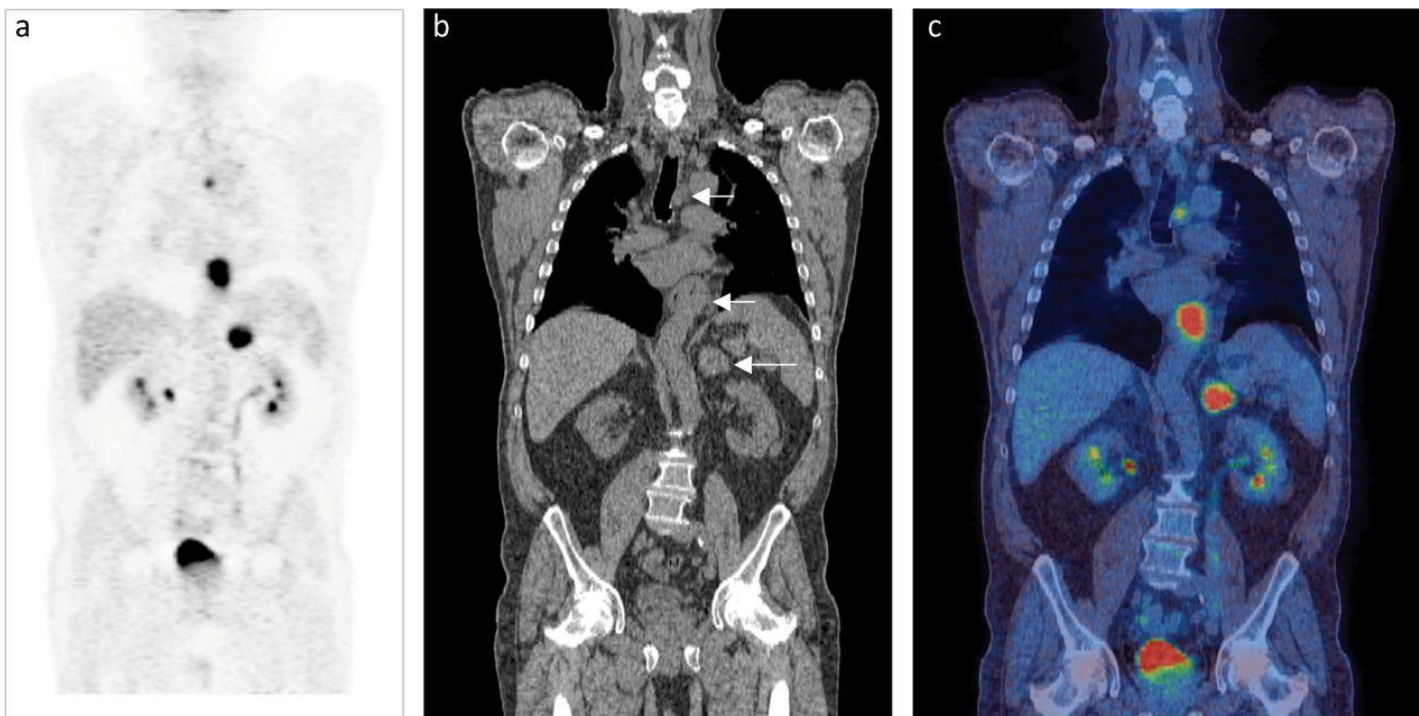


Флуороеоксиглукоза (^{18}F ДГ)



Примери радионуклида за дијагностику

☢¹⁸ФДГ - користи се најчешће за метаболички PET имиџинг у детекцији канцера

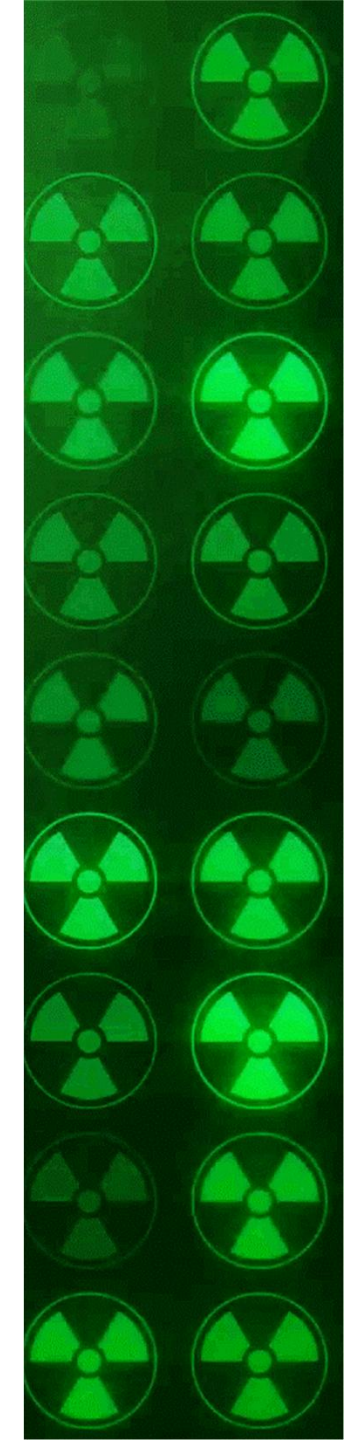


Примери радионуклида за терапију

☢ Спољашња терапија тумора γ -зрачењем

☢ Кобалтна бомба, γ -нож (^{60}Co)

☢ Брахитерапија - оперативна имплантација шипки, зрна близу канцера - ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{125}I



Примери радионуклида за терапију

- ^{89}Sr (β^- , $t_{1/2}$ 50,53 дана) - смањује болове код метастаза на костима (палијативна примена); показао продужење живота код пацијената са метастазним канцером простате у комбинацији са хемиотерапијом
- ^{90}Y (β^- , $t_{1/2}$ 64,10 h) - солидни тумори

