

PACS: 07.85.-m, 81.40wx, 87.53-j

PRODUCTION OF ^{11}C and ^{18}F ISOTOPES. GETTING THE “GLUCOSE, ^{11}C ” RADIOPHARMACEUTICAL

 A.N. Dovbnya,  R.N. Dronov,  V.A. Kushnir,  V.V. Mitrochenko,  S.A. Perezhogin,
 L.I. Selivanov, V.A. Shevchenko,  B.I. Shramenko*

National Science Center «Kharkov Institute of Physics and Technology»

1 Akademichna str. Kharkov Ukraine 61108

**E-mail: bshram@kipt.kharkov.ua*

Received 9 November 2018, accepted 6 December 2018

The results of the photonuclear production of ^{11}C and ^{18}F isotopes in various target-matrices are summarized. The studies were performed using linear electron accelerators of the R&DE "Accelerator" NSC KIPT NAS of Ukraine in the energy range 10 -40 MeV to determine the possibilities of obtaining the maximum achievable activity levels of ^{11}C isotopes, and ^{18}F with a view to planning further developments on the creation of radiopharmaceutical for these nuclear isotopes. In the framework of the above approach, we measured the activity levels of the ^{18}F which is transferred to the surrounding aquatic environment during irradiation of target-matrices of fluoroplastic (C_2F_4) with bremsstrahlung flux. The release of the ^{18}F isotope into the aquatic environment under the most favorable conditions (in terms of energy and average beam current) was 3.6% of the target-matrices activity - 40 MBq/g, which is a very low figure. Despite the encouraging value of the specific activity of ^{18}F isotope in lithium fluoride (LiF) -77 MBq/g target-matrices and hydrofluoric acid (HF) - close to 100 MBq/g, the process of extracting ^{18}F from C_2F_4 , LiF and HF as basis of the radiopharmaceutical is not sufficiently effective and brings into question the feasibility of such a methodology for producing ^{18}F isotope for further use. More efficient was the production of the ^{11}C isotope in the irradiated target-matrix of the standard therapeutic form "glucose monohydrate" (glucose). It was shown that, as a result of irradiation of glucose with a gamma-quanta beam, it is possible to "label" glucose with the ^{11}C isotope, which is formed as a result of the photonuclear reaction $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ at the ^{12}C nucleus, which is part of the glucose molecule $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Irradiated sample of glucose dissolved in a given volume of solvent (distilled water) will be ready for use radiopharmaceutical "Glucose, ^{11}C ". It has been shown that the "photonuclear method" provides for obtaining the "Glucose, ^{11}C " radiopharmaceutical complex with total activity necessary for performing PET diagnostics. The radiopharmaceutical "Glucose, ^{11}C " by the time of its use has 100% radionuclide purity. "Glucose, ^{11}C " obtained in this way was produced for the first time. The choice of the optimal design of a water-cooled target station, providing a moderate (in terms of heat loads) mode of irradiation of a capsule filled with glucose tablets, is discussed. Using the program "SolidWorks FlowSimulation 2011", the quantitative characteristics of the flow rates of water flowing around the glucose capsule and the converter are calculated. **KEYWORDS:** isotope ^{11}C ; isotope ^{18}F ; target C_2F_4 ; LiF; HF; linear electron accelerator; linac; radiopharmaceutical "Glucose, ^{11}C "; water cooled target station; photonuclear method.

НАПРАЦЮВАННЯ ІЗОТОПІВ ^{11}C И ^{18}F . ОТРИМАННЯ РАДІОФАРМПРЕПАРАТУ «ГЛЮКОЗА, ^{11}C ».

А.М. Довбня, Р.М. Дронов, В.А. Кушнір, В.В. Митроченко, С.О. Пережогін, Л.І. Селіванов, В.А. Шевченко, Б.І. Шраменко

Національний Науковий Центр «Харківський фізико-технічний інститут»

1 вул. Академічна, м. Харків Україна 61108

Узагальнено результати напрацювання фотоядерним способом ізоотопів ^{11}C та ^{18}F в різних мішенях-матрицях. Дослідження виконані на лінійних прискорювачах електронів НДК "Прискорювач" ННЦ ХФТІ НАН України в діапазоні енергій 10 - 40 MeV для з'ясування можливостей отримання максимально досяжних рівнів активності ізоотопів ^{11}C та ^{18}F з метою планування подальших розробок зі створення на основі цих ізоотопів радіофармпрепаратів (РФП) для ядерної медицини. В рамках вищевикладеного підходу нами проведені вимірювання рівнів активності ізоотопу ^{18}F , що переходить в навколишнє водне середовище при опроміненні мішеней-матриці з фторопласту (C_2F_4) потоком гамма-квантів вдається здійснити «мічення» ізоотопу ^{18}F у водне середовище в найсприятливіших умовах (по енергії та середньому струмі пучка) склав 3,6% від величини активності матриці - 40 МБк/г, що є досить низьким показником. Незважаючи на обнадійливе значення питомої активності ізоотопу ^{18}F в мішенях-матрицях фториду літію (LiF) -77 МБк/г та плавикової кислоти (HF) - близькою до 100 МБк/г, питання вилучення ізоотопу ^{18}F з матриць C_2F_4 , LiF і HF для приготування на його основі РФП залишається відкритим і ставить під сумнів доцільність такої методології напрацювання ізоотопу ^{18}F для подальшого використання. Більш результативним виявилось напрацювання ізоотопу ^{11}C в опроміненій мішені-матриці стандартної лікарської форми "глюкози моногідрат" (глюкоза). Показано, що в результаті опромінення глюкози пучком гамма-квантів вдається здійснити «мічення» глюкози ізоотопом ^{11}C , який утворюється в результаті фотоядерної реакції $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ на ядрі ^{12}C , що входить до складу молекули глюкози - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Опромінений зразок глюкози, розчинений в заданому обсязі розчинника (дистильованої води) буде готовим до використання РФП «Глюкоза, ^{11}C ». Показано, що «фотоядерний метод» забезпечує отримання РФП «Глюкоза, ^{11}C » з повною активністю, необхідною для проведення ПЕТ діагностики. РФП «Глюкоза, ^{11}C » до моменту його використання має 100% радіонуклідну чистоту. РФП «Глюкоза, ^{11}C » таким способом отриманий вперше. Обговорюється вибір оптимальної конструкції водоохолоджуваного мішеневого пристрою, що забезпечує щадний (в сенсі теплових навантажень) режим опромінення капсули, заповненої таблетками глюкози. Використовуючи програму «SolidWorks FlowSimulation 2011», розраховані кількісні характеристики швидкостей потоків води, що обтікають капсулу з глюкозою і конвертер.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ізотоп ^{11}C ; ізотоп ^{18}F ; мішень C_2F_4 ; LiF ; HF ; лінійний прискорювач електронів; радіофармпрепарат «Глюкоза, ^{11}C »; водоохолоджуваний мішений пристрій; фотоядерний метод

**НАРАБОТКА ИЗОТОПОВ ^{11}C И ^{18}F . ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «ГЛЮКОЗА ^{11}C »
А.Н. Довбня, Р.Н. Дронов, В.А. Кушнир, В.В. Митроченко, С.А. Пережогин, Л.И. Селиванов, В.А. Шевченко,
Б.И. Шраменко**

Национальный Научный Центр «Харьковский физико-технический институт»

1 ул. Академическая, Харьков Украина 61108

Обобщены результаты наработки фотоядерным способом изотопов ^{11}C и ^{18}F в различных мишенях-матрицах. Исследования выполнены на линейных ускорителях электронов НИК "Ускоритель" ННЦ ХФТИ НАН Украины в диапазоне энергий 10 - 40 МэВ для выяснения возможностей получения максимально достижимых уровней активности изотопов ^{11}C , и ^{18}F с целью планирования дальнейших разработок по созданию на основе этих изотопов радиофармпрепарата (РФП) для ядерной медицины. В рамках вышеизложенного подхода нами проведены измерения уровней активности изотопа ^{18}F переходящего в окружающую водную среду при облучении мишеней-матриц из фторопласта (C_2F_4) потоком тормозного излучения. Выход изотопа ^{18}F в водную среду в самых благоприятных условиях (по энергии и среднему току пучка) составил 3,6 % от величины активности матрицы 40 МБк/г, что является весьма низким показателем. Несмотря на обнадеживающее значение удельной активности изотопа ^{18}F в мишенях-матрицах фторида лития (LiF) - 77 МБк/г и плавиковой кислоты (HF) - близкой к 100 МБк/г вопрос извлечения изотопа ^{18}F из матриц C_2F_4 , LiF и HF для приготовления на его основе РФП остается открытым и ставит под сомнение целесообразность такой методологии наработки изотопа ^{18}F для дальнейшего использования. Более результативной оказалась наработка изотопа ^{11}C в облученной мишене-матрице стандартной лечебной формы «глюкозы моногидрат» (глюкоза). Показано, что в результате облучения глюкозы пучком гамма-квантов удается осуществить «мечение» глюкозы изотопом ^{11}C , который образуется в результате фотоядерной реакции $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ на ядре ^{12}C , входящем в состав молекулы глюкозы - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Облученный образец глюкозы, растворенный в заданном объеме растворителя (дистиллированной воды) будет готовым к использованию РФП «Глюкоза, ^{11}C ». Показано, что «фотоядерный метод» обеспечивает получение РФП «Глюкоза, ^{11}C » с полной активностью, необходимой для проведения ПЭТ диагностики. РФП «Глюкоза, ^{11}C » к моменту его использования обладает 100% радионуклидной чистотой. РФП «Глюкоза, ^{11}C » таким способом получен впервые. Обсуждается выбор оптимальной конструкции водоохлаждаемого мишенного устройства, обеспечивающего щадящий (в смысле тепловых нагрузок) режим облучения капсулы, заполненной таблетками глюкозы. Используя программу "SolidWorks FlowSimulation 2011", рассчитаны количественные характеристики скоростей потоков воды, обтекающих капсулу с глюкозой и конвертер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: изотоп ^{11}C ; изотоп ^{18}F ; мишень C_2F_4 ; LiF ; HF ; линейный ускоритель электронов; радиофармпрепарат «Глюкоза, ^{11}C »; водоохлаждаемое мишенное устройство, фотоядерный метод.

Использование радионуклидов (РН) в медицине имеет глубокие исторические корни: от открытия Жолио Кюри изотопа ^{30}P (1934г.) до широкого применения различных изотопов для лечения и ПЭТ – диагностики сегодня.

Ультракраткоживущие (УКЖ) изотопы, применяемые для мечения радиофармпрепаратов (РФП), вводимых пациенту, предоставляют два основных преимущества по сравнению с другими видами радиоизотопной диагностики. Во-первых, мечение именно этими изотопами, включая изотоп ^{11}C , (в отличие от используемых в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии изотопов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{123}I) не меняет химических свойств РФП, следовательно, они являются функциональными аналогами естественных метаболитов, и распределение в организме надлежащим образом выбранных РФП адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. Во-вторых, короткий период полураспада данных изотопов позволяет проводить многократные исследования одного и того же пациента, что является принципиально важным для рецепторных исследований.

Хотя конечной целью исследований по наработке РН является получение РФП, меченых различными изотопами, большинство исследовательских работ в этом направлении, выполненных в Украине и в России, посвящено количественному определению достижимых уровней активностей РН, нарабатываемых в мишенях-матрицах, при различных условиях их наработки в реакторах и на ускорителях заряженных частиц [1-7].

Из известных методов получения РН (реакторного и с использованием пучков заряженных частиц) в Украине в последние десятилетия наибольшее внимание уделяется «фотоядерному методу», что, в первую очередь, обусловлено наличием и функционированием в ННЦ ХФТИ НАНУ ускорительных комплексов для фундаментальных исследований и радиационных технологий на базе линейных ускорителей электронов с различным потолком по энергии [2,3,5,6]. Однако, полученные в этих работах данные по определению удельных активностей РН, нарабатываемых в мишенях-матрицах, являются лишь первым этапом в длинной, сложной и дорогостоящей цепочке получения конечных продуктов – РФП, которые в результате их мечения различными изотопами, становятся главным рабочим средством ядерной медицины, обеспечивающим как диагностику, так и лечение. Таким образом, в упомянутых выше исследованиях значительных результатов по получению РФП, меченых различными изотопами, получено не было.

Одними из наиболее востребованных в ядерной медицине являются РФП на основе изотопов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{18}F . Изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ традиционно нарабатывается реакторным методом - путем облучения мишеней из молибдена в потоках нейтронов реактора согласно реакции радиационного захвата $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ с последующим образованием изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при распаде ядра ^{99}Mo : ($^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Однако наряду с этой основной и широко используемой во всем мире методикой, группой американских исследователей предложен технологически замкнутый цикл «фотоядерного» метода получения изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием пучка электронов линейного ускорителя – основанного на реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ [8].

В работе [8] подробно описана вся технологическая цепочка получения изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на пучке электронов, включая процесс термической сепарации, вплоть до коммерческой цены производимого изотопа, что в немалой степени подкрепило нашу уверенность в целесообразности использования фотоядерного метода для наработки и других РН для ядерной медицины [2,3,5,6,9,10].

Целью настоящих исследований на первом этапе было выяснение возможностей получения максимально достижимых уровней активности изотопов ^{11}C и ^{18}F в мишенях-матрицах на линейных ускорителях НИК «Ускоритель» ННЦ ХФТИ с целью планирования (в дальнейшем) разработок по созданию на основе этих изотопов радиофармпрепаратов для ядерной медицины.

В связи с возрастающим интересом к ПЭТ–диагностике различных заболеваний целесообразно не только изучить возможности наработки УКЖ–радионуклидов на имеющихся в Украине линейных ускорителях электронов (ННЦ ХФТИ НАН Украины, г. Харьков), но и предпринять попытку получения готового к использованию радиофармпрепарата «Глюкоза, ^{11}C » более совершенным способом, что является предметом настоящего исследования.

НАРАБОТКА ИЗОТОПОВ ^{11}C И ^{18}F ФОТОЯДЕРНЫМ СПОСОБОМ

В качестве альтернативы общеизвестному «циклотронному методу» наработки изотопа ^{18}F для создания РФП «фтордезоксиглюкоза, ^{18}F » в рамках вышеизложенного подхода с использованием «фотоядерного метода» нами проведены измерения возможных уровней наработки изотопа ^{18}F в окружающей водной среде при облучении мишеней–матриц из фторопласта C_2F_4 потоком тормозного излучения на различных ускорителях электронов, в различных энергетических интервалах [9]. Кроме того, была измерена активность изотопа ^{18}F в мишенях–матрицах: фторида лития (монокристалл) – LiF и фтороводородной (плавиковой) кислоты – HF . Принципиально возможной и достаточно эффективной для этих целей мишенью может быть гидрофторид лития (кристаллы) – LiHF_2 , образующийся в результате реакции $\text{LiF} + \text{HF} = \text{LiHF}_2$. Полученные в результате этих исследований данные сведены в табл. 1.

Таблица 1.

Наработка изотопов ^{11}C и ^{18}F на ускорителях НИК «Ускоритель» ННЦ ХФТИ

Исходное вещество, (формула)	Нарабатываемый изотоп	Ускоритель, условия облучения, тип конвертера	Конечный продукт	Удельная (объемная) активность	Применение
Фторопласт C_2F_4 Пленка 20 мкм	^{18}F	ЛУ-10 $E_0=12,5$ МэВ; $I_{\text{cp}}=200$ мкА $j=0,625$ мкА/см 2 $T_{\text{обл}}=2,5$ мм; $T_{\text{обл}}=30$ мин	Пленка 20 мкм,	46,2 кБк/г	Сырьевой продукт
			Водный экстракт	1,85 кБк/см 3	
Фторид лития (монокристалл) LiF	^{18}F	ЛУ-10 $E_0=12,5$ МэВ; $I_{\text{cp}}=200$ мкА $j=0,625$ мкА/см 2 $T_{\text{обл}}=2,5$ мм; $T_{\text{обл}}=30$ мин	Фторид лития (монокристалл)	3,2 МБк/г	Сырьевой продукт
Фторопласт C_2F_4 Пленка 20 мкм	^{18}F	«ЭПОС» $E_0=25$ МэВ; $I_{\text{cp}}=450$ мкА $j=0,25$ мкА/см 2 ; $P_{\text{b}}=10$ мм $T_{\text{обл}}=110$ мин	Пленка 20 мкм	1,05 МБк/г	Сырьевой продукт
			Водный экстракт	41 кБк/см 3	
Фторопласт C_2F_4 Пленка 20 мкм	^{18}F	ЛУ-40m $E_0=36$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=3,5$ мкА/см 2 ; $T_{\text{обл}}=4$ мм $T_{\text{обл}}=30$ мин	Пленка 20 мкм	40 МБк/г	Сырьевой продукт
			Водный экстракт	1,42 МБк/см 3	
Фторид лития (монокристалл) LiF	^{18}F	ЛУ-40m $E_0=36,7$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=4,3$ мкА/см 2 ; $T_{\text{обл}}=4$ мм $T_{\text{обл}}=70$ мин	Фторид лития (монокристалл)	77 МБк/г	Сырьевой продукт
Фтороводородная (плавиковая) кислота, HF 40%	^{18}F	ЛУ-40m $E_0=34$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=3,5$ мкА/см 2 ; $T_{\text{обл}}=4$ мм $T_{\text{обл}}=30$ мин	Фтороводородная (плавиковая) кислота, HF 40%	12,6 МБк/г	Сырьевой продукт
Фтороводородная (плавиковая) кислота, HF 80%	^{18}F	ЛУ-40m $E_0=34$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=3,5$ мкА/см 2 ; $T_{\text{обл}}=4$ мм $T_{\text{обл}}=109$ мин	Фтороводородная (плавиковая) кислота, HF 80%	92 МБк/г	Сырьевой продукт

Исходное вещество, (формула)	Нарабатываемый изотоп	Ускоритель, условия облучения, тип конвертера	Конечный продукт	Удельная (объемная) активность	Применение
Гидрофторид лития (кристаллы) LiHF_2	^{18}F	Возможен в качестве мишени	Гидрофторид лития (кристаллы)	Не менее удельной активности LiF	Сырьевой продукт
Полиэтилен $(\text{CH}_2)_n$, пластина	^{11}C	ЛУ-40m $E_0=36$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=3,5$ мкА/см ² ; Та 4 мм $T_{\text{обл}}=30$ мин	Полиэтилен, пластина	225 МБк/г	Сырьевой продукт
Глюкоза Таблетки «Глюкозы моногидрат» $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	^{11}C	ЛУ-40m $E_0=36$ МэВ; $I_{\text{cp}}=6$ мкА $j=3,5$ мкА/см ² Конвертор Та 4 мм; $T_{\text{обл}}=60$ мин	Таблетки: «Глюкозы моногидрат»	110 МБк/г	Водный раствор РФП «Глюкоза, ^{11}C », подана заявка на изобретение [10] от 10.08.2017

Как показали проведенные исследования:

- на имеющихся в ННЦ ХФТИ линейных ускорителях электронов получение активностей изотопа ^{18}F в водной среде (из мишеней–матриц из фторопласта C_2F_4), достигающих величин около 1 Ки, предположительно достаточных для дальнейшего создания РФП, меченого изотопом ^{18}F , возможно только при условии оптимизации всех факторов, обуславливающих величину наработки изотопа ^{18}F . Главным среди этих факторов является величина плотности тока электронов на мишени. Обеспечение высоких значений этого параметра и его практическая реализация при наработке изотопов представляет главную научно–техническую трудность фотоядерного метода наработки изотопов;

- выход изотопа ^{18}F в водную среду при облучении мишеней–матриц из фторопласта C_2F_4 в самых благоприятных условиях (по энергии и среднему току пучка) составляет 3,6% от величины активности самой матрицы - 40 МБк/г [9], что является в конечном итоге весьма низким показателем (например, по сравнению с долей изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ извлекаемого из облученной матрицы) и ставит под сомнение целесообразность такой методологии наработки изотопа ^{18}F для дальнейшего использования.

Несмотря на обнадеживающее значение удельной активности изотопа ^{18}F в мишенях–матрицах фторида лития -77 МБк/г и плавиковой кислоты -46 МБк/г (при 40% концентрации) и близкой к 100 МБк/г (при концентрации 80%) вопрос использования изотопа ^{18}F (в составе матриц LiF и HF) для приготовления на его основе РФП остается открытым. Как видно из табл. 1 в матрице полиэтилена - $(\text{CH}_2)_n$ удельная активность изотопа ^{11}C достаточно высока и составляет 225 МБк/г, но (также, как и в случае матриц из фторопласта, фторида лития и плавиковой кислоты при наработке изотопа ^{18}F) извлечение целевого изотопа ^{11}C из этой матрицы представляет собой труднореализуемую задачу.

ПРЕДПОСЫЛКИ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ПОЛУЧЕНИЮ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «ГЛЮКОЗА, ^{11}C »

В свете изложенного выше, более оптимистической представляется ситуация с наработкой изотопа ^{11}C в «перспективных» мишенях–матрицах. Ситуация кардинально меняется, если в качестве «перспективной» мишени–матрицы выбрать готовую лекарственную форму, например, «Глюкозу» (глюкозы моногидрат) и «пометить» ее изотопом ^{11}C , используя фотоядерный метод.

Уместно отметить, что в ПЭТ-томографии используется несколько РФП, «меченых» изотопом ^{11}C : «Бутират, ^{11}C », «Метионин, ^{11}C », «Холин, ^{11}C » и широко используемый РФП фтордезоксиглюкоза, ^{18}F . Они используются для диагностики онкологических новообразований головного мозга, предстательной железы, в кардиологии и др. Сейчас в мире известно два вида РФП глюкозы, меченной изотопами ^{11}C и ^{18}F : «1- ^{11}C -глюкоза» и «2-фтор [^{18}F]-2-деокси-D-глюкоза (фтордезоксиглюкоза, ^{18}F)», т.е. D-глюкоза, в молекуле которой одна гидроксильная группа замещена на радионуклид ^{18}F [11,12]. В мире, как правило, широко используется методика, когда радиоактивные «метки» - изотопы ^{11}C и ^{18}F сначала получают на циклотронах, тщательно выделяют их, а затем синтезируют с их помощью РФП. Например, изотоп ^{11}C , используемый для синтеза указанных выше РФП, получают путем облучения газообразного азота ^{14}N пучком протонов циклотрона, согласно реакции $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$. Синтез всех РФП меченных изотопом ^{11}C , (включая глюкозу), производится по реакциям карбоксилирования или метилирования. При этом, например, используется способ получения больших активностей ^{11}C в форме $^{11}\text{CO}_2$ или $^{11}\text{CH}_4$ в газовой мишени циклотрона. Изотоп ^{18}F образуется в результате облучения протонами с энергии 10-20 МэВ воды, обогащенной стабильным изотопом кислорода ^{18}O , согласно реакции $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{np})^{18}\text{F}$. При этом химической формой стабилизации ^{18}F является фторид-анион, который в дальнейшем обычно включается в соответствующие нуклеофильные реакции, дающие возможность получать фторированные соединения, например, фтордезоксиглюкозу, ^{18}F .

Фторирование глюкозы изотопом ^{18}F и «мечение» глюкозы изотопом ^{11}C довольно сложные и дорогостоящие технологические процессы с использованием токсичных химреагентов. Не случайно, эти процессы синтеза РФП защищены иностранными патентами в виде запатентованной технологии «черный ящик» и широко используется в медицинских центрах во всем мире.

В отличие от описанных выше известных способов получения РФП путём синтеза их с использованием отдельно выделенных изотопов ^{11}C и ^{18}F предлагаемый нами способ состоит в «преобразовании» стабильного изотопа ^{12}C в молекуле глюкозы в изотоп ^{11}C . «Преобразование» стабильного изотопа ^{12}C в молекуле глюкозы в изотоп ^{11}C осуществляется путем, облучения стандартных таблеток глюкозы пучком гамма-квантов линейного ускорителя электронов для образования изотопа ^{11}C в результате фотоядерной реакции $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ на ядре ^{12}C , естественным образом входящем в состав молекулы моногидрата глюкозы – $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Важно, что структурная формула и биологическая активность молекулы глюкозы при этом не меняются.

При этом процесс получения радиофармпрепарата «Глюкоза, ^{11}C » существенно упрощается, т.к. исключается очень сложная и дорогостоящая операция синтеза РФП, меченого заданным изотопом (в нашем случае изотопом ^{11}C).

Предлагаемый способ получения препарата «Глюкоза, ^{11}C » отличается от общепринятых в мире способов получения препаратов, меченных изотопами ^{11}C и ^{18}F , упрощенной процедурой его получения и высокой радионуклидной чистотой препарата, являясь, по сути, альтернативой другим известным способам.

Экспериментальные исследования по получению РФП «Глюкоза, ^{11}C » выполнены на линейном ускорителе электронов путем «мечения» изотопом ^{11}C стандартной лекарственной формы – глюкозы моногидрат (далее глюкоза), выпускаемый отечественной фармацевтической промышленностью в виде таблеток для широкого использования в медицине и диетологии. Процесс «мечения» изотопом ^{11}C глюкозы состоит в облучении ампулы, заполненной таблетками глюкозы пучком гамма-квантов на линейном ускорителе электронов с энергией, превышающей порог образования изотопа ^{11}C в результате фотоядерной реакции $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ на ядре ^{12}C , (находящемся в составе молекулы глюкозы). Энергетический порог образования изотопа ^{11}C на ядре ^{12}C – 18,72 МэВ, период полураспада изотопа ^{11}C – 20,4 минуты.

КОНСТРУКЦИЯ ВОДООХЛАЖДАЕМОГО МИШЕННОГО УСТРОЙСТВА (ВОМУ) МЕТОДИКА НАРАБОТКИ И ИЗМЕРЕНИЯ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОТОПА ^{11}C В СОСТАВЕ ГЛЮКОЗЫ

Наработка глюкозы, меченой изотопом ^{11}C , производится на линейном ускорителе ЛУ 40т в схеме облучения, представленной на Рис.1

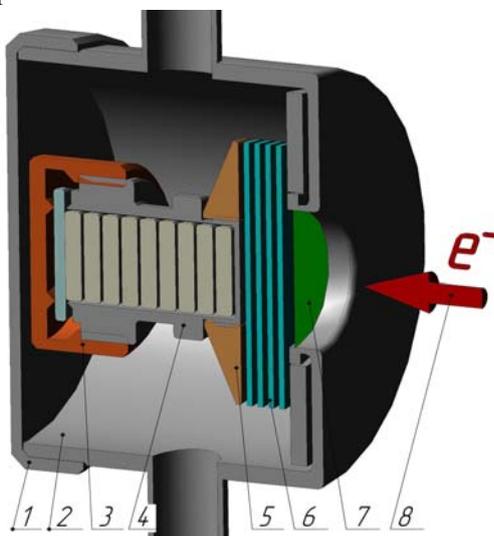


Рис.1 Схема облучения и конструкция водоохлаждаемого мишенного устройства (ВОМУ)

1 – Крышка корпуса; 2 - Корпус; 3 - Крышка капсулы с уплотняющей прокладкой; 4 - Капсула, заполненная таблетками глюкозы; 5 – Фиксирующее устройство; 6 – Конвертер (4 пластины Та); 7 – Входное окно; 8 - Направление облучения электронами

Режим облучения на ускорителе ЛУ-40т:

- энергия электронов 36 МэВ;
- средний ток 6 мкА;
- время облучения 60 минут;
- конвертер - Та (4 пластины, общей толщиной 4 мм);
- мишень - ампула из алюминия, заполненная глюкозой (массой 4 г.)

Опишем условия целевого эксперимента, проведенного для определения величины удельной активности изотопа ^{11}C в облученном образце глюкозы массой 4 г. Пучок электронов - 8, выходящий из ускорителя, через входное окно -7 попадает на танталовый конвертер (электронов в гамма-кванты) – 6. Гамма кванты в свою очередь облучают ампулу из алюминия - 4, заполненную таблетками глюкозы. Конвертер и ампула с глюкозой, размещаются в автономном мишенном устройстве -1,2 и охлаждаются потоком воды. После облучения в течение 60 минут, ампула с глюкозой извлекается из мишенного устройства для определения полной активности изотопа ^{11}C в образце глюкозы (по измерению удельной активности и изотопного состава отобранной пробы) на гамма-спектрометрическом комплексе CANBERRA и дальнейшей процедуры приготовления РФП «Глюкоза, ^{11}C ». Отбор пробы небольшой массы обусловлен высоким значением полной активности всего образца глюкозы, что делает невозможным измерения полной активности всего образца из-за перегрузок гамма-спектрометра. Гамма-спектрометрический комплекс CANBERRA включает германиевый HPGe – детектор с энергетическим разрешением (FWHM), равном 1,8 кэВ по линии 1332 кэВ (^{60}Co). Активность изотопа ^{11}C определялась по характерной для позитрон-эмиссионных УКЖ-изотопов аннигиляционной гамма - линии: 511 кэВ. Полная активность изотопа ^{11}C , содержащегося в 4 г глюкозы (определялась путем умножения полученной удельной активности пробы на полную массу образца).

Удельная активность, отобранной пробы (после облучения в течение 60 минут образца глюкозы) рассчитывалась по известным формулам активации радионуклидов с учетом всех факторов: «времени облучения», «времени измерения», «изменением активности за время измерений» и времени «выдержки» (или «остывания») составила 110 МБк/г. Полная активность облученной глюкозы массой 4 г составила 440 МБк. Как будет показано ниже, облученный образец глюкозы, растворенный в заданном объеме растворителя (дистиллированной воды) будет уже готовым к использованию РФП «Глюкоза, ^{11}C » с объемной активностью в МБк/мл.

При необходимости масса образца глюкозы может быть выбрана существенно большей (10-15 г.), следовательно, и величины полной нарабатываемой в образце активности будут в несколько раз большими (>1000 МБк) по сравнению с реально полученными в описанном эксперименте. Это обстоятельство можно рассматривать как резервную возможность увеличения полной активности РФП «Глюкоза, ^{11}C ». Из опубликованных данных по применению РФП фтордезоксиглюкоза, ^{18}F известно, что вводимая полная активность РФП фтордезоксиглюкоза, ^{18}F составляет 122 МБк на 1m^2 площади поверхности тела, которая определяется исходя из роста и веса обследуемого, в среднем - 370-400 МБк для исследования всего тела, для исследования мозга и миокарда - 150-240 МБк. Т.о. величины полной активности РФП «Глюкоза, ^{11}C », нарабатываемой фотоядерным способом на ускорителе электронов, сравнимы с величинами полной активности РФП фтордезоксиглюкоза, ^{18}F , необходимыми для ПЭТ-диагностики.

Хотя при проведении этих исследований использовался пучок электронов мощностью около 0,5 кВт, серьезное внимание уделялось выбору такой конструкции мишенного устройства, которая бы обеспечила эффективное охлаждение основных элементов, подверженных максимальной тепловой нагрузке – конвертер и капсула, заполненная облучаемым исходным веществом для наработки целевого изотопа. По этой причине использовался упрощенный вариант водоохлаждаемого мишенного устройства (ВОМУ) с «прямоточным» направлением охлаждающих потоков воды.

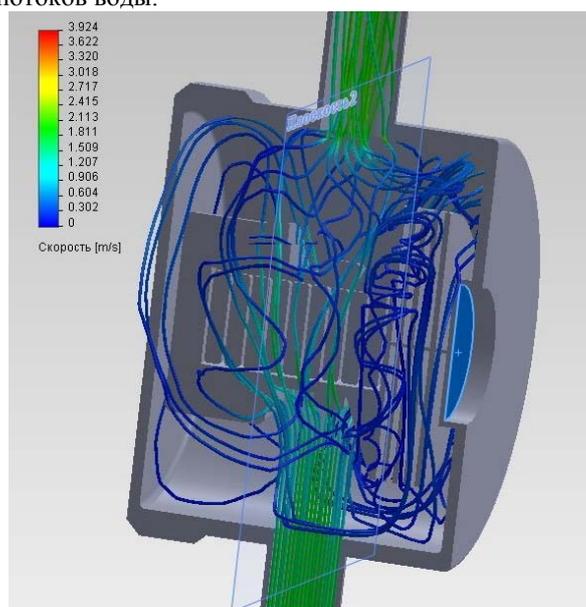


Рис.2. Результат расчёта траекторий и скоростей потоков воды в (ВОМУ)

В связи с низкой термической стойкостью облучаемой глюкозы, необходимо было обеспечить щадящий (в смысле тепловых нагрузок) режим облучения капсулы гамма квантами/электронами. Для выбора такого режима использовались расчёты скоростей потоков охлаждающей воды согласно программе «SolidWorks Flow Simulation» [13]. Результаты этого расчёта приведены на рис. 2.

Как видно из представленной эпюры, в конструкции, изображенной на рис. 2 выполняется главное условие: эффективное охлаждение основных компонентов – конвертера тормозного излучения и капсулы, заполненной глюкозой. Тем не менее, скорости потоков охлаждающих конвертер были существенно ниже скоростей потоков воды, охлаждающих центральную часть капсулы. Так как конвертер функционально испытывает максимальные тепловые нагрузки, то при облучениях матриц-мишеней при мощностях пучка электронов, превышающих 0,5 кВт конструкции ВОРУ, должны предусматривать варианты с более эффективным охлаждением такого элемента, как конвертер. В таблице 2 приведены скорости потоков в различных частях ВОРУ выбранной конструкции.

Таблица 2.

Скорость потока воды в различных частях водоохлаждаемого мишенного устройства

Элемент водоохлаждаемого мишенного устройства	Скорость потока, м/с
1. Нижняя часть (входной патрубков)	2,110
2. Конвертер тормозного излучения	0,302
3. Капсула с облучаемым веществом	0,604
4. Верхняя часть (выходной патрубков)	1,811

Особое внимание при конструировании ВОРУ уделялось выбору материалов всех облучаемых элементов: корпуса ВОРУ, капсулы и фиксирующего капсулу устройства с точки зрения минимизации наведенной активности, для обеспечения безопасности обслуживающего персонала согласно требованиям НРБУ-97.

Известно, что вольфрам широко применяется в качестве конвертера тормозного излучения, но в случае охлаждения водой он оказывается неприемлемым материалом в связи с его высокой «радиационной летучестью» и образованием высокой наведенной активности долгоживущего изотопа ^{181}W и других радиоактивных изотопов вольфрама. Причём высокая наведенная активность сохраняется как в самом конвертере, так и в охлаждающей воде за счёт «вымывания» соединений вольфрама во время его облучения и их последующей циркуляции по всему контуру охлаждения. Серьёзное внимание уделялось также выбору материала уплотняющих элементов, имеющих ограниченную радиационную стойкость и требующих замены после сеанса облучения. Необходимо также отметить, что использование конструкционных антикоррозионных титановых сплавов нежелательно по причине высокой наведенной активности изотопа ^{47}Sc нарабатываемого в конструкциях из титана согласно реакции $^{48}\text{Ti} (\gamma, p) ^{47}\text{Sc}$.

Важным обстоятельством при облучении мишени является контроль параметров системы охлаждения с помощью ротаметров широкого диапазона расхода воды непосредственно в процессе облучения.

МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ РФП «ГЛЮКОЗА, ^{11}C »

Методика приготовления РФП «Глюкоза, ^{11}C » сводится к оперативному (максимально быстрому) полному растворению основной части облученной массы глюкозы, меченной изотопом ^{11}C в заранее подготовленном объеме дистиллированной воды, взятом из расчета требуемой (объемной и полной) активности радиофармпрепарата для внутривенного введения его исследуемому биообъекту или пациенту. Полные и объемные активности РФП «Глюкоза, ^{11}C » (готового к использованию), полученного путем растворения облученного образца глюкозы весом 4 г в различных объемах растворителя в различные моменты времени t после «окончания облучения» приведены в табл. 3.

Таблица 3.

Объемные и полные активности готового к использованию РФП «Глюкоза, ^{11}C »

Объем растворителя (H_2O), мл	Объемная активность раствора МБк/мл на момент $t=0$ мин	Объемная активность раствора МБк/мл на момент $t=20,4$ мин	Полная активность раствора МБк на момент $t=20,4$ мин	Объемная активность раствора МБк/мл на момент $t=30,6$ мин	Полная активность раствора МБк на момент $t=30,6$ мин	Объемная активность раствора МБк/мл на момент $t=40,8$ мин	Полная активность раствора МБк на момент $t=40,8$ мин
4	110,0	55,0	220,0	38,8	155,0	27,5	110,0
5	88,0	44,0	220,0	31,0	155,0	22,0	110,0
6	73,3	36,6	220,0	25,9	155,0	18,3	110,0
7	62,8	31,4	220,0	22,2	155,0	15,7	110,0
8	55,0	27,5	220,0	19,4	155,0	13,7	110,0

Важной характеристикой предлагаемого метода получения препарата «Глюкоза, ^{11}C » является сравнительно короткий период полураспада изотопа ^{11}C , составляющий 20,4 мин. В ряде случаев это обстоятельство является преимуществом и позволяет проводить рецепторные, повторные ПЭТ исследования одному и тому же пациенту (в ПЭТ-томографии используется также изотоп ^{15}O [14] с периодом полураспада 2,05 минуты, что позволяет проводить повторную диагностику каждые 15 мин).

В нашем случае этот фактор предъявляет повышенные требования к оперативности проведения всех действий-процедур, входящих в перечень процесса получения готового препарата.

В этой связи целесообразно подробно перечислить порядок и длительность всех действий, сопровождающих процесс приготовления РФП «Глюкоза, ^{11}C » (после «мечения» глюкозы изотопом ^{11}C , начиная с «момента окончания облучения» на ускорителе):

Технологический интервал перед заходом персонала в бункер	5 мин
Заход в бункер, извлечение ампулы с облученной глюкозой из мишенного устройства, помещение ампулы в переносной защитный контейнер	2 мин
Транспортировка контейнера к месту проведения измерений активности содержимого ампулы и процесса растворения образца глюкозы (процедуры выполняются в одном месте)	3 мин
Отбор пробы из ампулы, взвешивание пробы	2 мин
Измерение активности пробы на гамма-спектрометре, определение удельной и «планируемой» объемной активности препарата (при длительности измерений на гамма - спектрометре 5 мин.)	5 мин
Процесс растворения основной массы глюкозы в растворителе, заливка готового к использованию препарата во флакон с указанием (на этикетке флакона) объемной активности и времени «окончания облучения» на ускорителе производится параллельно с предыдущим этапом	3 мин
Суммарное время	20 мин

Таким образом, процесс приготовления РФП «Глюкоза, ^{11}C » (готового к использованию), занимает 20 мин. К указанному времени следует добавить время, необходимое для транспортировки препарата к месту расположения ПЭТ-томографа (около 5-10 мин).

Это условие выполняется при расположении ПЭТ- томографа в медсанчасти №13 г. Харькова, расположенной вблизи ННЦ ХФТИ, следовательно, общее время, прошедшее с «момента окончания облучения» до момента введения препарата близко к величине 30 мин.

Согласно данным табл. 3 даже через 30 мин. полная активность водного раствора «Глюкозы, ^{11}C » объемом от 5 до 8 мл будет составлять 155 МБк. Эта величина находится в диапазоне полных активностей, необходимых для ПЭТ-исследований мозга и миокарда. Значительно большую полную/объемную активность можно получить, используя для облучения глюкозы ускоритель КУТ-30 с энергией 30 МэВ и средним током 200 мкА (имеющийся в НИК «Ускоритель» ННЦ ХФТИ НАН Украины). Это позволяет более чем в 30 раз по сравнению с проведенным экспериментом (200 мкА / 6 мкА = 33,3) увеличить (полную/объемную) активность нарабатываемого препарата «Глюкоза, ^{11}C ». Распад наработанной активности изотопа ^{11}C при этом «растягивается» на пять периодов полураспада изотопа ^{11}C - ($32=2^5$). Это полностью снимет проблему жесткого временного режима приготовления и доставки препарата к «потребителю», т.к. позволит ко всем перечисленным выше действиям по приготовлению и транспортировке РФП «Глюкозы, ^{11}C » (длительностью около 30 минут) прибавить 102 минуты (20,4 мин. \times 5 = 102 мин)

Данные табл. 3 приведены как наглядный пример изменения во времени активности РФП «Глюкоза, ^{11}C » полученного при облучении средним током ускорителя 6 мкА образца глюкозы весом 4 г. А выбор небольшой величины массы облучаемой глюкозы - 4 г. (для отработки технологии измерения полной активности облученного образца глюкозы, а также приготовления из него раствора РФП «Глюкоза, ^{11}C ») диктовался требованиями обеспечения радиационной безопасности. Реально могут быть значительно увеличены как масса облучаемой глюкозы (до 10-15 г) так и средний ток ускорителя до 200 мкА (в 30 раз). Это более чем на порядок увеличивает все приведенные в табл.3 данные и таким образом подтверждает реализуемость такого варианта наработки и использования для ПЭТ диагностики РФП «Глюкоза, ^{11}C ».

Следует отметить, что выбор величины массы облучаемой глюкозы и объема растворителя позволяет в сжатый срок приготовить препарат, готовый к использованию, с широким интервалом величин удельной и объемной активности.

К достоинствам предлагаемого способа получения препарата РФП «Глюкоза ^{11}C » следует, прежде всего, отнести то, что «механизм» воздействия на живой организм РФП (как глюкозы) аналогичен препарату фтордезоксиглюкоза, ^{18}F . Отличие состоит лишь в том, что роль радиоактивной «метки» вместо изотопа ^{18}F выполняет изотоп ^{11}C . В отличие от ^{18}F в молекуле фтордезоксиглюкоза, изотоп ^{11}C не меняет биохимических свойств РФП, что позволяет более точно изучать распределение препарата в организме.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

На рис. 3 показан гамма-спектр остаточной активности образца облученной глюкозы. Как видно из рис.3, на спектре отсутствуют какие либо посторонние гамма-линии кроме линии с энергией 511 кэВ, принадлежащей изотопу ^{11}C , что подтверждает 100%-ную радионуклидную чистоту РФП «Глюкоза, ^{11}C ».

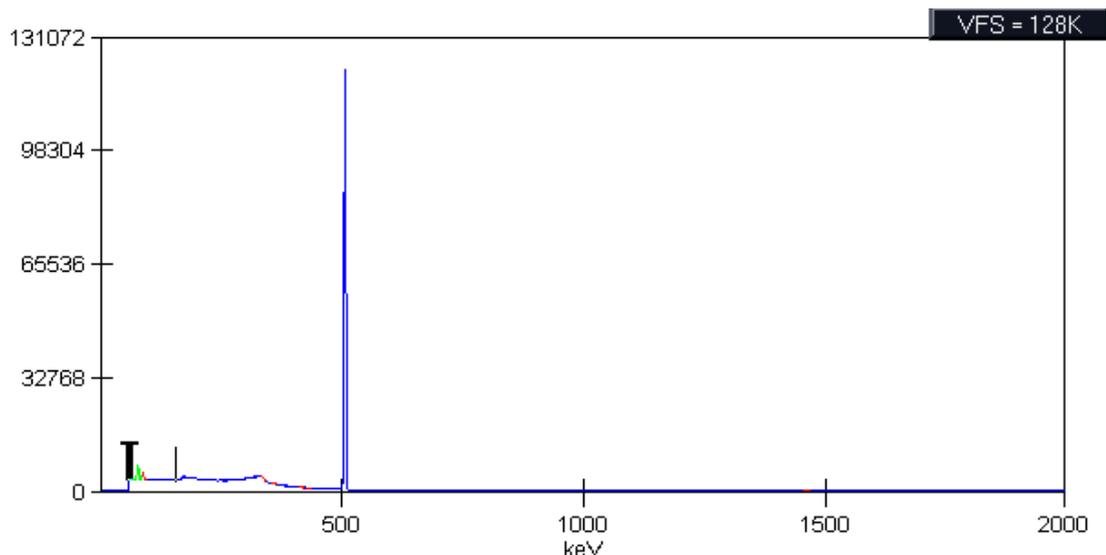


Рис.3. Гамма-спектр облученной глюкозы.

Строго говоря, в молекуле моногидрата глюкозы - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ фотоядерным способом из изотопа ^{16}O может также нарабатываться изотоп ^{15}O с периодом полураспада 2,05 минуты, который полностью распадается к моменту готовности к использования препарата «Глюкоза, ^{11}C » (30-40 мин).

По существу, наличие короткоживущего изотопа ^{15}O не является «вредной» примесью, т.к. он имеет такую же аннигиляционную гамма-линию с энергией 511 кэВ как у изотопа ^{11}C .

СТЕРИЛЬНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Для изготовления препарата используется стерильная готовая фармацевтическая лечебная форма – глюкозы моногидрат в виде таблеток. Использование именно такой формы, по нашему мнению, представляется более предпочтительным по сравнению с готовыми водными растворами глюкозы в ампулах по следующим причинам:

1. пониженной концентрации глюкозы в водных растворах, что существенно снижает удельную активность конечного РФП «Глюкоза, ^{11}C »;
2. исключения возможности образования различных свободных радикалов типа $\text{OH}\cdot$, и их ионного обмена, который имеет место в водной среде (раствора глюкозы) под действием облучения, что осложняет использование такого препарата;
3. подверженности разрушению ампулы с раствором глюкозы в процессе облучения из-за больших тепловых нагрузок (что подтверждено экспериментально).

Стерильность препарата «Глюкоза, ^{11}C » обеспечивается за счёт использования:

1. изначально стерильной лекарственной формы – глюкозы моногидрат, стерильность которой подкрепляется в процессе облучения ее пучком ионизирующего излучения (гамма-квантов и электронов);
2. предварительно стерилизованного растворителя (дистиллированной воды);
3. стерильной емкости для растворения облученной глюкозы;
4. стерильного флакона для слива в него раствора препарата «Глюкоза, ^{11}C »;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Экспериментально измерен уровень наработки изотопа ^{18}F в различных мишенях-матрицах. Низкое значение доли активности изотопа ^{18}F , переходящей из фторопласта в окружающую водную среду, ставит под сомнение такой метод его наработки для практического использования.

2. Используя фотоядерный метод наработки изотопов путём облучения гамма-квантами стандартной лекарственной формы «Глюкозы моногидрат», впервые получен радиофармпрепарат «Глюкоза, ^{11}C », готовый к использованию в ПЭТ-диагностике и описана технология его получения.

3. Сравнительно короткий период полураспада изотопа ^{11}C предъявляет повышенные требования к оперативности проведения всех действий-процедур, входящих в перечень процесса получения готового препарата. Все действия-процедуры опробованы нами на практике, чем показана практическая реализуемость предлагаемого метода получения РФП «Глюкоза, ^{11}C ».

4. Получение РФП «Глюкоза, ^{11}C » существенно облегчается и удешевляется по сравнению, например, с технологией получения препарата фтордезоксиглюкоза, ^{18}F , (получаемого путем облучения дорогостоящего «материнского» изотопа ^{18}O пучком протонов циклотрона с дальнейшей технологической цепочкой «подсадки» изотопа ^{18}F к молекуле глюкозы).

5. Благодаря относительной упрощенности способа получения РФП «Глюкоза, ^{11}C », (т.к. исключается сложный и дорогостоящий процесс синтеза), 100%-ной радионуклидной чистоте, а также возможности получения объемной активности препарата, достаточной для проведения диагностики на ПЭТ томографе, описанный способ, выгодно отличает такую технологию получения препарата «Глюкоза, ^{11}C » от известных технологий получения фармпрепаратов глюкозы, меченых изотопами ^{11}C и ^{18}F .

6. Современные специализированные ПЭТ-центры укомплектованы ускорителями протонов - циклотронами. Для получения и использования описанного выше РФП «Глюкоза, ^{11}C », незаменимого, в том числе для рецепторных исследований, в условиях ПЭТ-центра требуется источник электронов (линейный ускоритель или микротрон с энергией 35–40 МэВ). Дополнительная возможность наработки на ускорителе электронов фотоядерным способом также короткоживущего изотопа ^{15}O [14], крайне необходимого при исследованиях механизмов функционирования головного мозга, является дополнительным аргументом в пользу необходимости оснащения ПЭТ-центров ускорителями электронов.

ORCID IDs

A.N. Dovbnya  <https://orcid.org/0000-0002-0042-4167>, R.N. Dronov  <https://orcid.org/0000-0002-1824-835X>,
V.A. Kushnir  <https://orcid.org/0000-0003-2907-1323>, V.V. Mitrochenko  <https://orcid.org/0000-0002-3002-7402>,
S.A. Perezhogin  <https://orcid.org/0000-0002-4993-1928>, L.I. Selivanov  <https://orcid.org/0000-0002-0284-1642>,
B.I. Shramenko  <https://orcid.org/0000-0003-4583-6963>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1]. S.N. Dmitriyev, N.G. Zaytseva. Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei. **27**(4), 977-1042 (1996). (in Russian)
- [2]. G.L. Bochek, A.N. Dovbnya and A.S. Zadvorny. Problems of Atomic Science and Technology. **1**(33), 66-67 (1999). (in Russian)
- [3]. N.P. Dikiy, A.N. Dovbnya, Yu.V. Lyashko, E.P. Medvedeva, Yu.D. Tur and V.L. Uvarov, Problems of Atomic Science and Technology. **2**(36), 58-61 (2000).
- [4]. A.N. Dovbnya, N.P. Dikiy, O.V. Nemashkalo, A.I. Tutubalin, V.L. Uvarov, A.G. Shepelev, B.I. Shramenko and L.D. Yurchenko, The Journal of V.N. Karazin Kharkov national University. **619**(1), 58-64 (2004). (in Russian)
- [5]. N.P. Dikiy, A.N. Dovbnya, N.A. Skakun, V.L. Uvarov, M.A. Khazhmuradov and B.I. Shramenko, Problems of Atomic Science and Technology. **1**(37), 26-35 (2001).
- [6]. N.P. Dikiy, A.N. Dovbnya and V.L. Uvarov, Problems of Atomic Science and Technology. **1**(42), 168-171 (2004).
- [7]. A.A. Veryovkin, N.G. Stervoedov, G.P. Kovtun, The Journal of V.N. Karazin Kharkov national University. **746**(4), 54-64 (2006). (in Russian)
- [8]. R.G. Bennett, J.D. Christian, D.A. Petti, W.K. Terry and S.B. Grover, Nuclear technology. **126**(1), 102-121 (1999).
- [9]. A.I. Azarov, A.N. Dovbnya, M.A. Dolzhec, V.A. Kushnir, V.V. Mitrochenko, S.A. Perezhogin, L.I. Selivanov, V.A. Tereshchenko, V.U. Titov, D.V. Titov, V.A. Shevchenko and B.I. Shramenko, Problems of Atomic Science and Technology. **6**, 133-136 (2017).
- [10]. A.N. Dovbnya, B.I. Shramenko. Patent of Ukraine No 28463/3A/18 (27 November 2018). (in Ukrainian)
- [11]. P. Herrero, C.J. Weinheimer, C. Dence, W.F. Oellerich and R.J. Gropler, J. Nucl. Cardiol. **9**, 5-14 (2002).
- [12]. P. Herrero, T.L. Sharp, C. Dence, B.M. Haraden and R.J. Gropler, J. Nucl. Med. **43**, 1530 -1541 (2002).
- [13]. <https://www.solidworks.com/product/solidworks-flow-simulation>
- [14]. V. Piltingsrud, R. Hoops, Med. Phys. **14**(3), (1987).