

VI. PRODUKCJA RADIONUKLIDÓW

6.1 Wstęp

Izotopy promieniotwórcze potrzebne w medycynie nuklearnej otrzymujemy przez

- Napromienienie stabilnych nuklidów w reaktorze jądrowym
- Napromienienie stabilnych nuklidów w akceleratorze lub cyklotronie
- Z rozszczepienia cięższych nuklidów

Naturalne izotopy promieniotwórcze z ich z reguły długimi okresami połowicznego zaniku nie są przydatne dla medycyny nuklearnej, stąd też konieczność korzystania ze sztucznej promieniotwórczości, tj. wywołanej przez odpowiednie reakcje jądrowe.

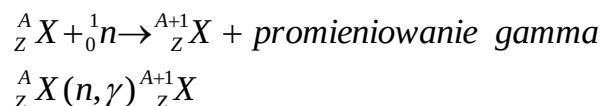
Otrzymana aktywność wyprodukowanych izotopów zależy od kilku czynników, jak

- strumień cząstek – pocisków Φ , tj. liczba cząstek przypadająca w czasie 1 s na powierzchnię 1 cm^2
- liczba N jąder w tarczy
- przekrój czynny σ na daną reakcję
- czas napromienienia t
- stała rozpadu λ produkowanego izotopu promieniotwórczego

Aby podać najlepszą metodę produkcji radioizotopu należy wziąć pod uwagę zarówno wydajność reakcji, jak czystość i aktywność właściwą radionuklidu - czynniki istotne z punktu widzenia konkretnego zastosowania radionuklidu

6.2 Radionuklidy produkowane w reaktorze jądrowym

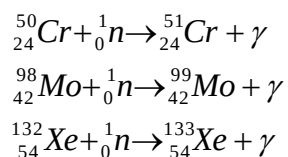
Neutrony termiczne (o energiach mniejszych od ok. 0,1 eV) są względnie łatwo pochłaniane przez szereg nuklidów. Pochłanianie następuje zgodnie z reakcją:



Ponieważ wzrasta liczba neutronów w nuklidzie, powstające izotopy są z reguły β^- - promieniotwórcze. Pochłanianie neutronów może także prowadzić do powstania izotopów stabilnych, jak np. w reakcji ${}^{12}_6\text{C}(n,\gamma){}^{13}_6\text{C}$.

Powstające w reaktorze izotopy są zawsze związane z jakimś **nośnikiem**, tj. materiałem, w którym obok izotopów, które nas interesują, powstają także inne izotopy. Próbkę jodu-131 można uznać za beznosnikową tylko wtedy, jeśli w tej próbce nie tworzy się żaden inny izotop.

Typowymi reakcjami wykorzystywanymi do produkcji izotopów dla celów medycyny nuklearnej są np.



${}^{51}\text{Cr}$ używany jest do znakowania czerwonych ciałek krwi i skanowania śledziony, ${}^{99}\text{Mo}$ jest źródłem („krową”) dla ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ („mleka”) – najczęściej używanego radionuklidu,

${}^{133}\text{Xe}$ jest wykorzystywany do badania wentylacji płuc.

Otrzymywaną aktywność produkowanych nuklidów promieniotwórczych można obliczyć z bardzo prostego wzoru:

$$A = \Phi \cdot N \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad (6.1)$$

gdzie znaczenie symboli podaliśmy wyżej. Z powyższego wzoru łatwo wynika, że długie naświetlanie (w stosunku do czasu życia produkowanego izotopu) w reaktorze nie jest opłacalne, gdyż naświetlając tarczę dłużej niż około połowy połowicznego okresu zaniku w zasadzie nie zyskujemy na wytwarzanej aktywności, natomiast znakomicie podwyższamy koszt produkcji.

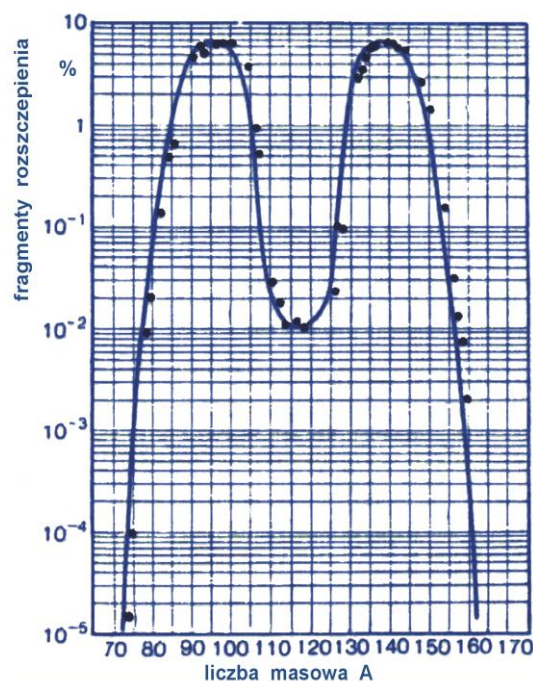
6.3 Radionuklidy z rozszczepienia

Typowa reakcja rozszczepienia w reaktorze jądrowym może przebiegać wg. schematu:



Powstałe fragmenty rozszczepienia, tj. ciężkie jądra, na które rozszczepia się ${}^{235}\text{U}$, są jądrami różnych atomów: od cynku ($Z=30$) do dysprozu ($Z=66$) i liczbach masowych od 70 do 160, patrz rys. 6.1.

Typowym izotopem powstającym w reaktorze i wykorzystywanym w medycynie nuklearnej jest ${}^{131}\text{I}$, ${}^{133}\text{Xe}$ oraz ${}^{99}\text{Mo}$ – jądro macierzyste dla ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$. Jak pokazywaliśmy wcześniej, pierwszy z tych izotopów jest przydatny w radioterapii. Drugi, np. w badaniach wentylacji płuc. Trzeci natomiast, ze względu na okres połowicznego zaniku ok. 6 godzin, jest silnie eksploatowany w diagnostyce.



Rys. 6.1 Procentowy udział obserwowanych fragmentów rozszczepienia w funkcji liczby masowej

6.4 Radionuklidy produkowane w akceleratorach lub cyklotronach

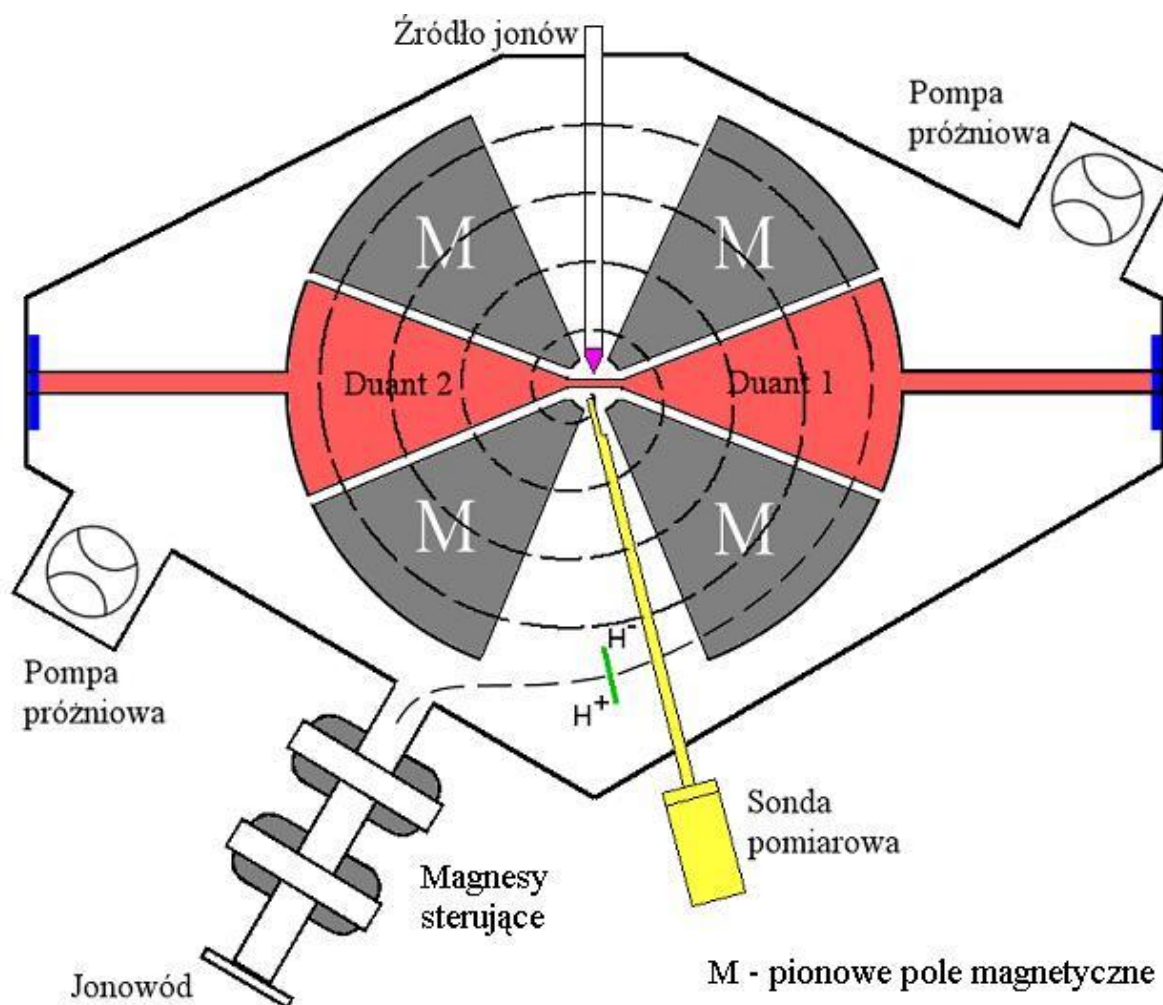
Akcelerator lub cyklotron jest źródłem wysokoenergetycznych (kilka MeV) cząstek naładowanych, jak protony, deuterony, He-3, He-4 (alfa) itp. Dla wybranej cząstki naładowanej - pocisku i jądra-tarczy (targetu) istnieje zawsze energia progowa, poniżej której reakcja nie zachodzi. W tabeli 6.1 przedstawiamy typowe reakcje jądrowe wywoływane przez różnorodne cząstki – pociski w akceleratorach. Większość z tych reakcji zachodzi przy energii cząstek padających w obszarze 5 - 30 MeV. Gdy ta energia wzrasta, pojawiają się nowe reakcje – niektóre zresztą są wykorzystywane do produkcji innych radionuklidów.

Tabela 6.1 Typowe reakcje wywoływane w akceleratorach cząstek

Cząstka - pocisk	Typowa reakcja
proton	${}^A_ZX(p,n){}^A_{Z+1}Y$ ${}^A_ZX(p,2n){}^{A-1}_{Z+1}Y$
deuteron	${}^A_ZX({}^2_1D,n){}^{A+1}_{Z+1}Y$ ${}^A_ZX({}^2_1D,p){}^{A+1}_ZY$ ${}^A_ZX({}^2_1D,2n){}^AY$
Hel-3	${}^A_ZX({}^3_2He,n){}^{A+2}_{Z+2}Y$ ${}^A_ZX({}^3_2He,p){}^{A+2}_{Z+1}Y$
Hel-4 (cząstki α)	${}^A_ZX({}^4_2He,n){}^{A+3}_{Z+2}Y$ ${}^A_ZX({}^4_2He,2n){}^{A+2}_{Z+2}Y$

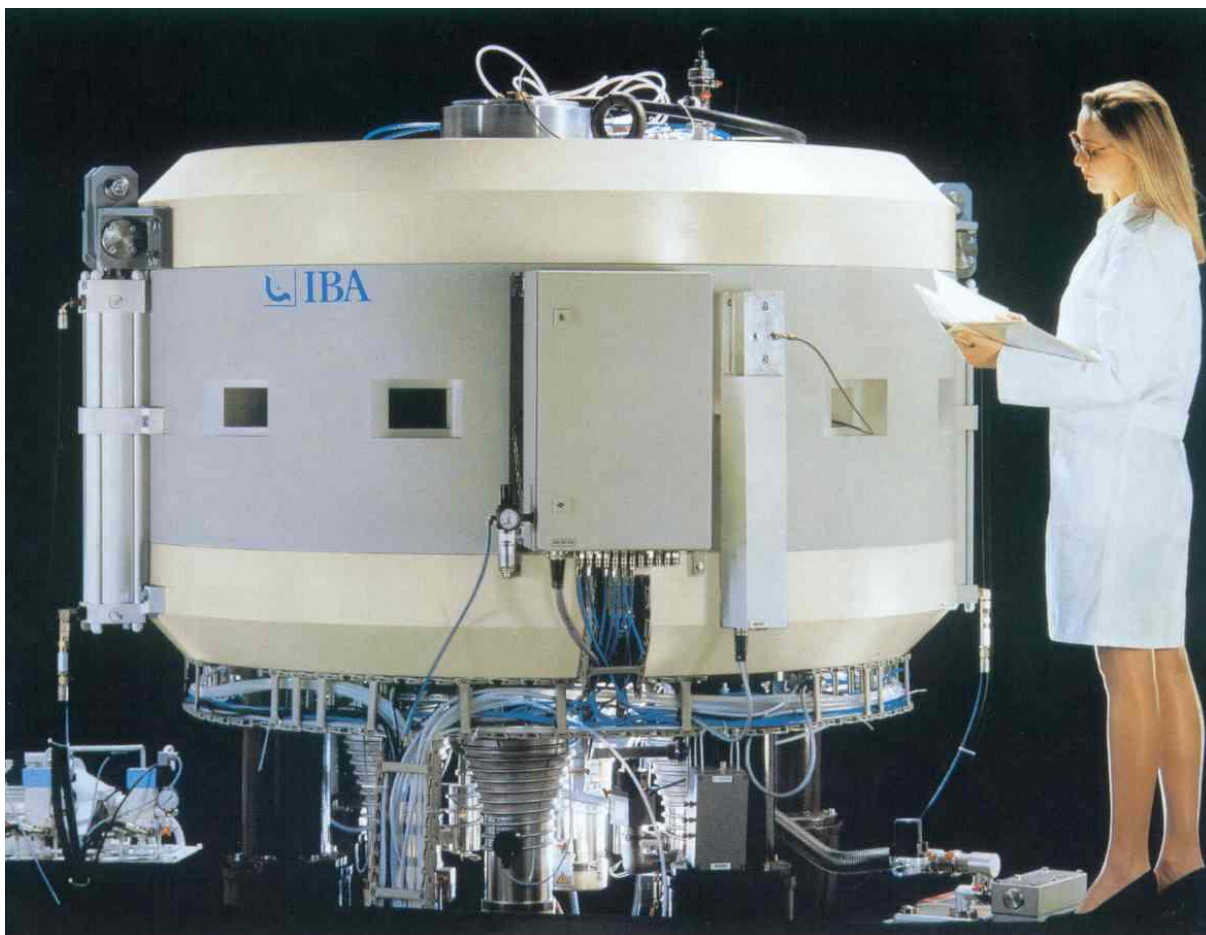
Na rys. 6.2 pokazujemy schemat cyklotronu pracującego w Instytucie Problemów Jądrowych w Świerku. Wiązka jonów (w tym wypadku protonów) wprowadzana jest do pola magnetycznego, które powoduje krążenie jonów po orbicie kołowej. Przechodząc między duantami wiązka ta poddana jest działaniu szybkozmiennego pola elektrycznego o częstotliwości dobranej w taki sposób, aby przy każdym przejściu następowało podwyższenie energii cząstek. W rezultacie cząstki poruszają się po torze spiralnym z coraz większą energią. Po osiągnięciu potrzebnej energii wiązka ulega odchyleniu i skierowywana jest na tarczę. W wyniku reakcji jądrowych cząstek

z cyklotronu z nuklidami tarczy tworzą się potrzebne izotopy promieniotwórcze. W cyklotronie można produkować np. ^{111}In w reakcji protonów z ^{111}Cd , w której to reakcji tworzy się neutron: $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$. Przykładami innych reakcji, do których wykorzystywany jest cyklotron są: $^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$, $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ i $^{121}\text{Sb}(\alpha,2n)^{123}\text{In}$.



Rys. 6.2 Schemat cyklotronu C-30 w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku

Wytwarzanie radionuklidów krótkożyciowych dla pozytonowej tomografii emisyjnej wymaga cyklotronów niezbyt wielkich i znajdujących się możliwie blisko centrum onkologicznego. Na rys. 6.3 pokazujemy widok jednego z takich cyklotronów.

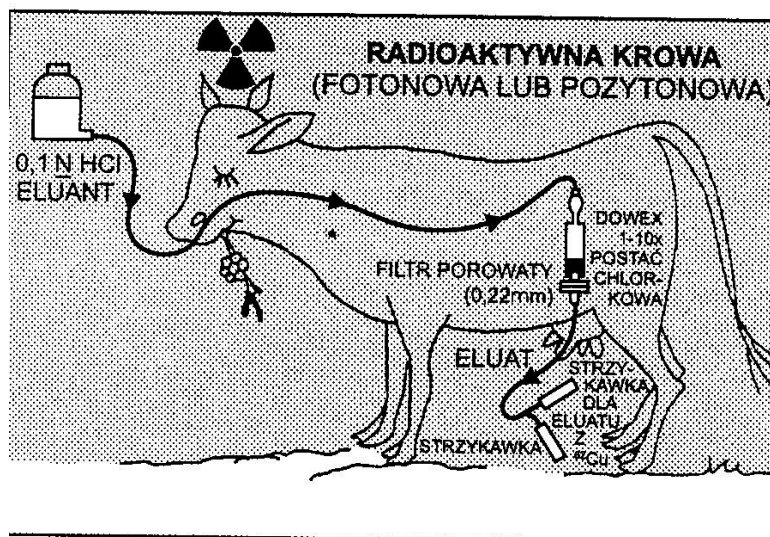


**Rys. 6.3 Cyklotron f-my IBA Cyclone 19/8 zainsytalowany w Centrum Onkologii
w Gliwicach**

Sprawą wielkiej wagi jest kontrola jakości radiofarmaceutyków. produkowanych w kolejnym etapie postępowania. Poświęcamy jej oddzielny paragraf, który uzmysłowi nam całą złożoność procedur kontrolnych. Nie ma się temu co dziwić – w końcu chodzi o zdrowie pacjenta, skuteczność procedury i wreszcie – maksymalne ograniczenie narażania personelu medycznego.

6.5 Generator radioizotopowy

Generator radioizotopowy (nazywany w żargonie laboratoryjnym „krową”, patrz rys. 6.4)¹ pozwala na użycie krótkożyciowych izotopów promieniotwórczych z dala od miejsca ich produkcji. Podstawą działania generatora jest rozpad jądra macierzystego do krótkożyciowego jądra pochodnego.

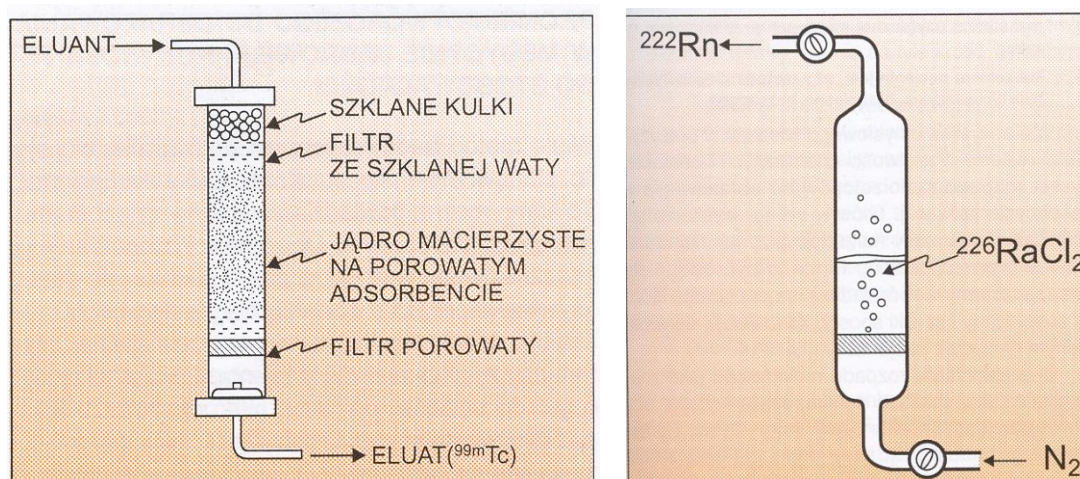


Rys. 6.4 Żartobliwe wyjaśnienie pochodzenia terminu „krowa radioizotopowa”

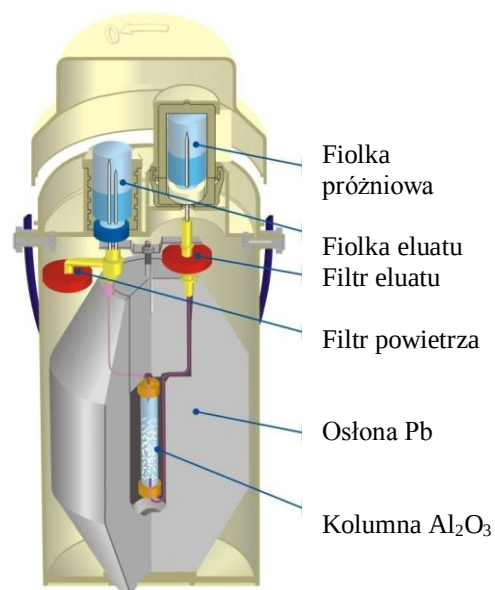
W zależności od izotopu konstrukcja takiego generatora może być różna (rys. 6.5). Na konstrukcję typowego radiogeneratora np. metastabilnego technetu (^{99m}Tc) składa się szklana kolumna chromatograficzna, zawierająca materiał wymienny, jak np. korund (Al_2O_3) i długożyciowy izotop macierzysty (tu ^{99}Mo), który rozpada się do jądra pochodnego (tu ^{99m}Tc). To ostatnie jest rozpuszczane w specjalnym roztworze - **eluancie** przepuszczanym przez kolumnę. Odciągany („dojony”) roztwór zawierający jądro pochodne nosi nazwę **eluatu** (żargonowo – „mleka”). W rozpatrywanym przykładzie ^{99}Mo znajduje się w cząsteczce molibdenianu sodu, a eluantem jest sól fizjologiczna. Interesujący nas technet jest odciągany w postaci $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ (pertechnet sodu). Może warto zauważyć, że izotop ^{99}Mo można otrzymać zarówno przez naświetlenie ^{98}Mo neutronami, jak i z rozszczepienia izotopu ^{235}U . Jeśli ^{99}Mo

¹ Ten rysunek, jak i rysunki obrazujące trzy różne generatory radioizotopów zostały zaczerpnięte z pracy E.Rurarz, S.Puciło, S.Mikołajewski, Postępy Techniki Jądrowej 41 (1998) Z.3, str.2

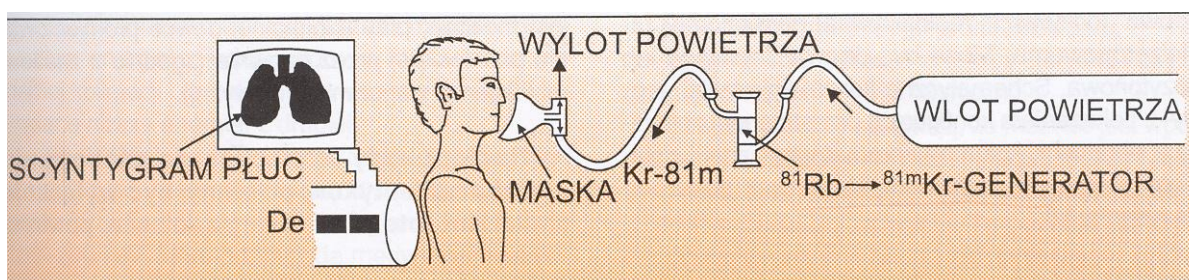
powstaje w wyniku rozszczepienia, jest on w zasadzie wolny od nośnika (tworzy się trochę ^{131}I , ^{132}I , ^{89}Sr , ^{90}Sr i ^{103}Ru) i ma więc dużą aktywność właściwą (tj. aktywność na jednostkę masy), gdyż jest on niemal jedynym tworzonym izotopem molibdenu . Natomiast jeśli jest on produktem napromienienia ^{98}Mo neutronami, jego aktywność właściwa jest niska, gdyż podczas naświetlania wytworzą się także inne izotopy, w tym takie domieszki promieniotwórcze, jak ^{134}Cs , ^{60}Co , ^{86}Rb , ^{124}Sb i ^{95}Zr . Oczywiście dążymy do tego, aby w otrzymywanym ostatecznie eluacie zawartość tych zanieczyszczeń izotopowych była jak najmniejsza. Warto zwrócić uwagę, że niezbędna tu separacja chemiczna technetu nie jest zupełnie potrzebna w generatorze radonu (rys.6.5), który jako gaz szlachetny uwalnia się po prostu z chlorku radu. Wygląd zewnętrzny generatora oraz przekrój przez generator technetu pokazane są na rys. 6.6.



Rys. 6.5 Kolumna chromatograficzna generatora $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ (z lewej) oraz generator ^{222}Rn (z prawej)



Rys. 6.5 Generator renu (^{188}Re) oraz przekrój przez generator technetu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), produkowany przez ośrodek POLATOM w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku



Rys. 6.7 Generator izotopowy $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81\text{m}}\text{Kr}$ w badaniach płuc (scyntygrafii)

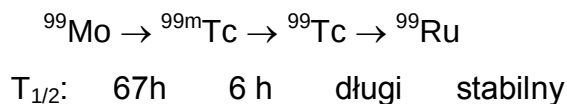
Idealny generator radioizotopów powinien spełniać następujące kryteria:

1. promieniotwórczy izotop pochodny powinien mieć inne właściwości chemiczne niż pierwiastek macierzysty, co w oczywisty sposób ułatwia separację chemiczną radioizotopu
2. promieniotwórczy izotop macierzysty powinien pozostawać cały czas w materiale kolumny chromatograficznej, podczas gdy radioizotop pochodny być wymywany przez eluant
3. właściwości chemiczne potrzebnego nam izotopu promieniotwórczego powinny pozwalać na łatwe zsyntetyzowanie go w radiofarmaceutyk
4. radioizotop pochodny powinien rozpadać się do izotopu stabilnego
5. proces „dojenia” powinien być wygodny i szybki, eluat zaś musi być sterylny, apyrogeny i mieć pH w obszarze fizjologicznym (4,5 do 7,5).

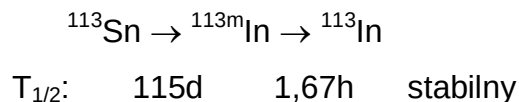
Dobroć generatora opisują też dodatkowe parametry, jak:

- wydajność (procentowa zawartość aktywności wymywanej w całkowitej aktywności jąder pochodnych znajdujących się w kolumnie. Obecne generatory technetowe mają wydajność 70-90%),
- czystość chemiczna (ze względu na Al_2O_3 w eluacie mogą znaleźć się domieszki aluminium, tworzące koloid. Ich ilość nie powinna przekraczać $10 \mu\text{g/mL}$ eluatu),
- stopień wymywania pierwiastków macierzystych („przebiecie” generatora: dopuszczalne maksymalne wymywanie pierwiastków macierzystych wraz z eluatem zależy od dawki dostarczanej przez zanieczyszczenie eluatu. Dla generatora technetowego jest ono na poziomie $0,15 \mu\text{Ci}$ ($5,6 \text{ kBq}$) ^{99}Mo na każdy mCi (37 Bq) $^{99\text{m}}\text{Tc}$. W dobrym generatorze wielkość ta jest ok. dziesięciokrotnie mniejsza),
- skuteczność osłony biologicznej oraz
- koncentracja właściwa, tj. ilość milikiurów na mililitr wymywanego eluatu. Liczba ta powinna być stosunkowo duża, choć nadmiernie duża koncentracja właściwa jest bezużyteczna. Typowa wartość koncentracji właściwej izotopu $^{99\text{m}}\text{Tc}$, to 100 mCi/mL .

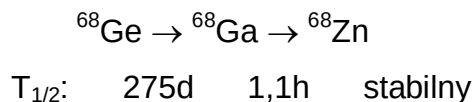
Najbardziej typowym generatorem radioizotopowym jest generator metastabilnego technetu, którego działanie opisaliśmy wyżej. Zachodzącą w nim sekwencję kolejnych przejść możemy opisać następująco:



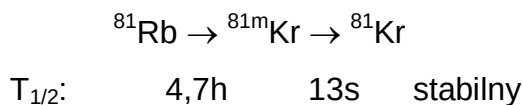
Dla odległych miejscowości, do których częsta dostawa izotopów promieniotwórczych może być trudna pożytecznym generatorem jest generator metastabilnego indu:



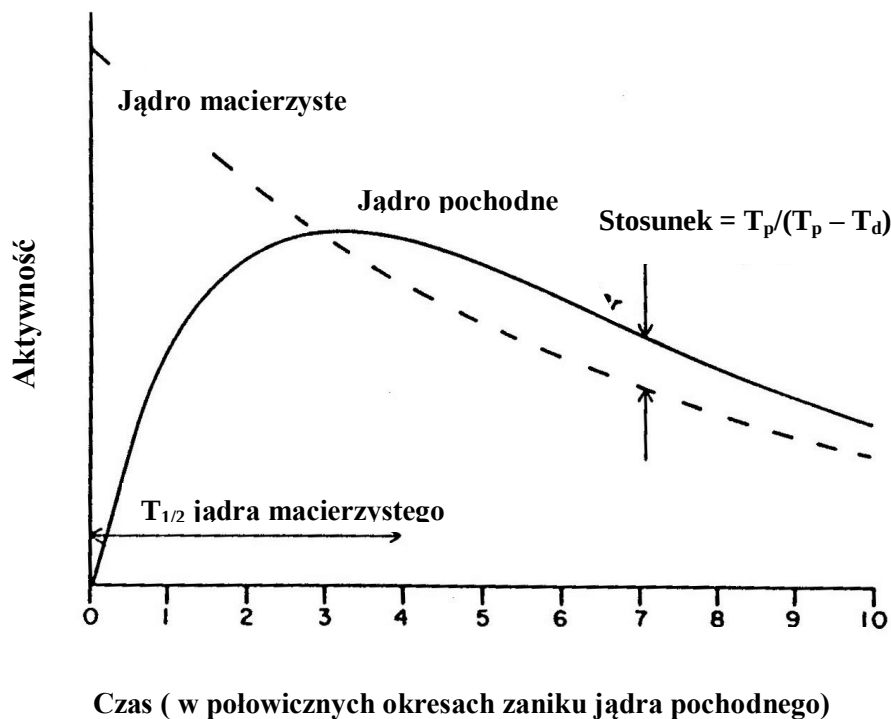
W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), którą opiszemy w rozdziale IX można korzystać z generatora działającego wg schematu:



Do badania wentylacji płuc korzystamy z generatora $^{81\text{m}}\text{Kr}$ (rys. 6.7):

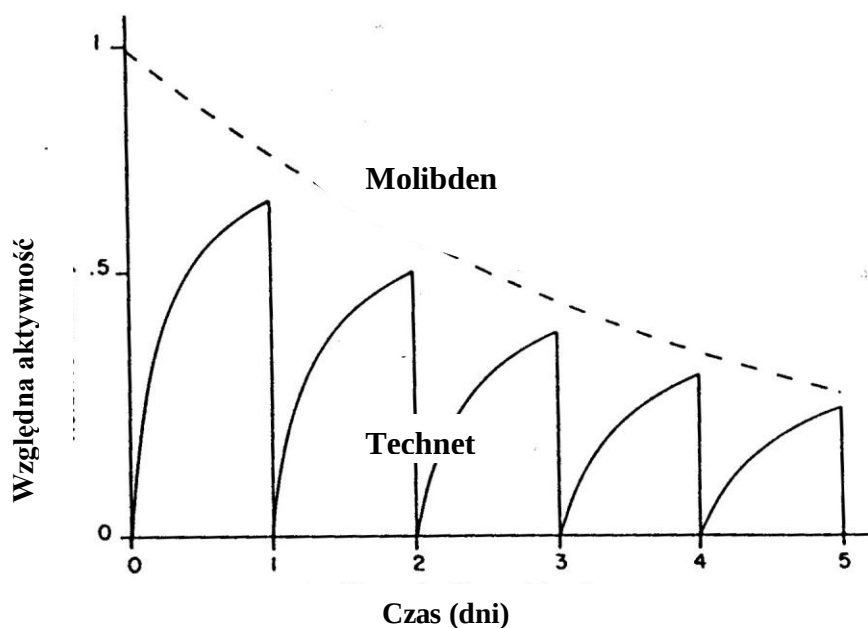


Na rys. 6.8 pokazujemy w jaki sposób narasta w czasie aktywność jąder pochodnych i jednocześnie maleje aktywność jąder macierzystych w generatorze radioizotopowym. Gdy osiągnięta jest już równowaga trwała (np. w generatorze $^{113}\text{Sn} - ^{113\text{m}}\text{In}$) lub przejściowa (np. w generatorach $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ lub $^{87}\text{Y} - ^{87\text{m}}\text{Sr}$) pomiędzy jądrem macierzystym, a jądrem pochodnym, można ją zakłócić tylko przez proces chemicznej separacji izotopów. Oczywiście, proces produkcji „mleka” można przerwać wcześniej, stosownie do potrzeb. Rys. 6.9 pokazuje zmiany aktywności izotopów ^{99}Mo i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ podczas pracy generatora molibdenowo-technetowego.



Rys. 6.8 Zmiana w czasie aktywności izotopów macierzystych i pochodnych w generatorze w warunkach równowagi przejściowej. T_p i T_d oznaczają odpowiednie okresy połowicznego zaniku. Dla celów wykresu przyjęto, że okres połowicznego zaniku izotopu macierzystego jest czterokrotnie dłuższy niż izotopu pochodnego.

Ze względu na produkt końcowy generatory radioizotopowe („krowy”) dzielimy na fotonowe i pozytonowe, a więc emitujące kwanty gamma lub pozytony. Do pierwszych zaliczamy generatory $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81\text{m}}\text{Kr}$ (okresy połowicznego zaniku odpowiednio 4,6 godz. i 13 s), ^{87}Y (80,3 godz.) $\rightarrow ^{87\text{m}}\text{Sr}$ (2,8 godz.), ^{99}Mo (66 godz.) $\rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6 godz.), ^{178}W (21,5 dnia) $\rightarrow ^{178}\text{Ta}$ (9,3 min.), ^{195}Hg (40 godz.) $\rightarrow ^{195\text{m}}\text{Au}$ (30,5 s). Do generatorów pozytonów, potrzebnych w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), zaliczamy: ^{62}Zn (9 godz.) $\rightarrow ^{62}\text{Cu}$ (9,8 min.), ^{68}Ge (275 dni) $\rightarrow ^{68}\text{Ga}$ (68 min.), ^{82}Sr (25 dni) $\rightarrow ^{82}\text{Rb}$ (76 s), ^{122}Xe (20 godz.) $\rightarrow ^{122}\text{I}$ (3,6 min.), ^{128}Ba (2,4 dnia) $\rightarrow ^{128}\text{Cs}$ (3,8 min.).



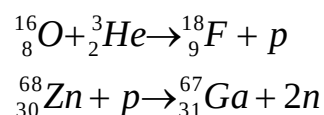
Rys. 6.9 Zmiana w czasie aktywności molibdenu i technetu w generatorze molibdenowo-technetowym w sytuacji, gdy technet jest usuwany z generatora co 24 godziny.

6.6 Typowe izotopy promieniotwórcze używane w medycynie nuklearnej

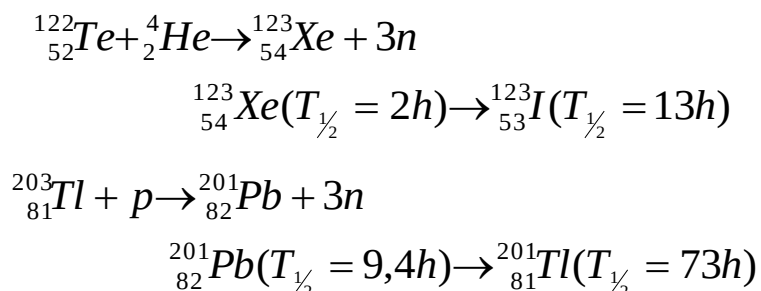
Oprócz wielokrotnie wspomnianego metastabilnego technetu, najbardziej typowymi izotopami używanymi w medycynie nuklearnej są:

- ^{18}F używany w znakowaniu radiofarmaceutyków dla PET oraz
- ^{67}Ga stosowany w miękkich guzach

Oba izotopy powstają bezpośrednio w wyniku reakcji:



Czasem izotop promieniotwórczy powstaje w wyniku rozpadu innego izotopu, powstałego we wcześniejszej reakcji. Tak dzieje się np. przy otrzymywaniu ${}^{123}\text{I}$ oraz ${}^{201}\text{Tl}$:



Ponieważ powstający izotop promieniotwórczy ma z reguły inną liczbę atomową niż jądro tarczy, daje się go wyseparować chemicznie, a więc staje się on beznośnikowym. Powstające ostatecznie w akceleratorach izotopy promieniotwórcze są z reguły β^+ -promieniotwórcze lub zachodzi w nich proces wychwytu elektronów z powłoki K.

6.7 Idealny radionuklid

Dla znakowania radiofarmaceutyków idealny radionuklid, to wyłącznie emiter fotonów o energii zapewniającej

- odpowiednią penetrację przez tkankę
- wysoką efektywność i przestrzenną zdolność rozdzielczą w rejestracji
- możliwość dobrej kolimacji promieniowania

Ponadto w ogólnym przypadku radioizotop używany w diagnostyce:

- nie powinien być ani alfa- ani beta-promieniotwórczy (pomijając izotopy β^+ -promieniotwórcze dla PET). Promieniowanie alfa o dużym LET, ale też i promieniowanie beta, elektrony Augera czy elektrony konwersji mają krótkie

zasięgi i obciążają pacjenta względnie dużymi dawkami, a przy tym nie wnoszą niczego do obrazu (uwaga: w zastosowaniach terapeutycznych sytuacja może być diametralnie inna);

- powinien emitować fotony w zakresie 100-500 keV: im wyższa energia tym łatwiej przedostaje się przez tkanki, ale też tym trudniej jest wiązkę kolimować, a wydajność detekcji spada;
- rozpad izotopu powinien zachodzić albo poprzez wychwyt elektronu albo z emisją pozytonów (dla PET); większość stosowanych radionuklidów emituje promieniowanie gamma w zakresie 100-200 keV;
- izotop powinien być krótkożyłowy: stosunek informacji do dawki powinien być najkorzystniejszy, jednak czas życia musi być na tyle długi, aby móc zebrać dane;
- izotop powinien dać się wbudowywać w różnorodne związki chemiczne o odpowiednio krótkim czasie wydalania, specyficzne dla danego narządu;
- izotop powinien być łatwo dostępny i o przystępnej cenie

Tabela 6.2 podaje listę izotopów promieniotwórczych najczęściej wykorzystywanych w medycynie nuklearnej.

Tabela 6.2 Izotopy promieniotwórcze (radionuklidy) używane w medycynie nuklearnej²

[Oznaczenia: *m* – min, *g* – godzin, *d* – dni, *l* – lat, *EC* – elektron konwersji, *anihil.* – kwant γ z anihilacji, *kon.w.* – elektron konwersji wewnętrznej]

	A	Z	T _{1/2}	Przejści e	Promie niowa- nie	Wydajn ość	Energia [keV]
Wodór	3	1	12,3 l	β^-	β^-	1,0	57
Węgiel	11	6	20,3 m	β^+	β^+ <i>anihil.</i>	1,0 2,0	394 511
Azot	13	7	10 m	β^+	β^+ <i>anihil.</i>	1,0 2,0	488 511

² P.Sprawls, "The Physics and Instrumentation of Nuclear Medicine", University Park Press, Baltimore (1981)

Węgiel	14	6	5730 l	β^-	β^-	1,0	49
Tlen	15	8	2 m	β^+	β^+ <i>anihil.</i>	1,0 2,0	721 511
Fluor	18	9	109 m	β^+ EC(3%)	β^+ <i>anihil.</i>	1,0 2,0	250 511
Chrom	51	24	27,7 d	EC	γ	0,10	320
Kobalt	57	27	270 d	EC	γ γ	0,86 0,10	122 136
Żelazo	59	26	45 d	β^-	β^- β^- γ γ	0,52 0,46 0,55 0,44	150 81 1099 1292
Gal	67	31	78,1 g	EC	γ γ γ <i>kon.w.</i>	0,38 0,24 0,16 0,28	93 185 300 84
Cynk	69m	30	13,8 g	Izomer.	γ	0,95	440
Selen	75	34	120 d	EC	γ γ γ γ γ	0,16 0,54 0,57 0,24 0,12	121 136 265 280 400
Stront	85 87m	38	65,1 d 2,8 g	EC EC + Izomer.	γ γ <i>kon.w.</i>	0,99 0,83 0,14	514 388 372
Technet	99m	43	6,0 g	Izomer.	<i>kon.w.</i> γ	0,09 0,88	119 141
Ind	111	49	2,8 d	EC	γ γ	0,90 0,94	172 247
Jod	123	53	13 g	EX	<i>kon.w.</i>	0,13 0,84	127 159

	125 131	53 53	60,2 d 8,0 d	EX β^-	γ X X β^- γ γ	0,71 1,15 0,90 0,82 0,07	27 27 192 364 637
Ksenon	133	54	5,31 d	β^-	β^- <i>kon.w.</i> γ	0,98 0,53 0,36	101 45 81
Iterb	169	70	32 d	EC	<i>Kon.w.</i> <i>kon.w.</i> γ γ γ γ X	0,47 0,15 0,45 0,11 0,17 0,26 0,78	108 196 63 130 177 198 51
Rtęć	197	80	65 g	EC	<i>Kon.w.</i> <i>Kon.w.</i> γ X	0,56 0,19 0,25 0,36	64 75 77 69
Złoto	198	79	2,69 d	β^-	β^- γ	0,99 0,96	316 412

6.8 Kontrola jakości radiofarmaceutyków produkowanych przy użyciu akceleratorów

Pod hasłem „kontrola jakości” kryje się weryfikacja czystości chemicznej i fizycznej wytworzonych izotopów promieniotwórczych, ale także ich niektóre charakterystyki biologiczne. Omówimy je pokrótce.

- **Kontrola chemiczna** dotyczy zbadania przede wszystkim, czy zachowane są **chemiczne standardy czystości substancji**. Poza klasycznym problemem czystości chemicznej określonej odpowiednimi standardami, chodzi tu także o dwie sprawy. Pierwsza wynika z możliwości znajdowania się danego izotopu promieniotwórczego na różnym nośniku (substancji chemicznej), a więc trzeba sprawdzić, czy mamy do czynienia z właściwym związkiem chemicznym. Druga, to fakt, że część radiofarmaceutyków może po pewnym czasie ulegać przemianom strukturalnym i chemicznym (pewne pierwiastki lub ich kompleksy mogą uwalniać się), co wymusza konieczność odpowiedniego przechowywania radiofarmaceutyków. Ponadto zwraca się uwagę na **czystość radiochemiczną**, tj. stosunek aktywności pożądanego radionuklidu, wbudowanego we właściwą cząsteczkę do całkowitej aktywności tego radionuklidu. Związek radiochemiczny, czysty w chwili początkowej, może być niestabilny w czasie choćby pod wpływem własnego promieniowania!
- **Kontrola fizyczna** koncentruje się na zbadaniu **czystości radionuklidowej**, tj. stosunku aktywności właściwej izotopu promieniotwórczego do ogólnej aktywności preparatu (zwróćmy uwagę na fakt, że ta może zmieniać się w czasie!). Często nie da się wyprodukować wyłącznie pożądanego izotopu promieniotwórczego bez obecności innych izotopów promieniotwórczych. Te inne z reguły nie wnoszą informacji diagnostycznej (mogą wręcz pogarszać jakość obrazu!), natomiast wnoszą przyczynek do dawki obciążającej pacjenta. Jako przykład można podać izotop ^{123}I , który trudno wyprodukować bez towarzyszącego mu izotopu ^{124}I , emitującego wysokoenergetyczne kwanty gamma. W tej sytuacji przyjęto regułę, że dawka dodatkowa związana z obecnością niepożądanych izotopów nie powinna przekraczać 10% dawki pochodzącej z właściwego izotopu promieniotwórczego. Wreszcie w ramy kontroli fizycznej wchodzi kontrola **wydajności separacji** izotopów promieniotwórczych.
- **Kontrola biologiczna** polega na zbadaniu **sterylności**, tj. sprawdzeniu, czy z radiofarmaceutyka usunięto możliwe zanieczyszczenia mikroorganizmami, a także **apyrogenności**, tj. sprawdzeniu, czy wprowadzenie

radiofarmaceutyka do organizmu nie spowoduje reakcji gorączkowej. Pyrogeny są wynikiem istnienia zanieczyszczeń (przez bakterie, wirusy, obce substancje chemiczne) i w przeważającej większości są odporne na temperaturę i rozpuszczalne. Zalecane ostatnio testy na pyrogenność wykonuje się na starorakach. Testy takie zajmują stosunkowo krótki czas około 1 godziny w przeciwieństwie do tradycyjnie wykonywanych testów na królikach, trwających znacznie dłużej, a ponadto wymagają mniejszej ilości testowanego materiału i są znacznie czulsze.