

Семинар ОФВЭ, 25.05. 2010

В. Н. Пантелеев

Получение медицинских радионуклидов и предварительный проект
установки РИЦ (Радиоактивные изотопы на Циклотроне)

Из стенограммы заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики России, 29 апреля 2010г., г. Обнинск

- “Рак диагностируется слишком поздно, около шестидесяти процентов людей узнаёт об этом на третьей, четвёртой стадиях болезни. За последние десять лет, кстати, показатель заболеваемости раком вырос на шестнадцать процентов, а показатель смертности от онкологии – на четырнадцать процентов. **Наша задача - научиться применять здесь наиболее передовые технологии; одним из наиболее перспективных методов, которые сегодня доказали свою эффективность, являются радионуклидные методы, радионуклидная диагностика и терапия”.**

Д. А. Медведев

- “При этом я хочу заметить, что обязательные условия развития ядерной медицины - это обеспечение безопасности для пациента, снижение рисков при диагностике с применением радиоактивных препаратов. **Для этого нужно внедрять короткоживущие и ультра короткоживущие радиофармпрепараты, которые уменьшают лучевую нагрузку на пациента и позволяют получить уникальную диагностическую информацию об опухоли и оценить эффективность проводимого лечения”.**

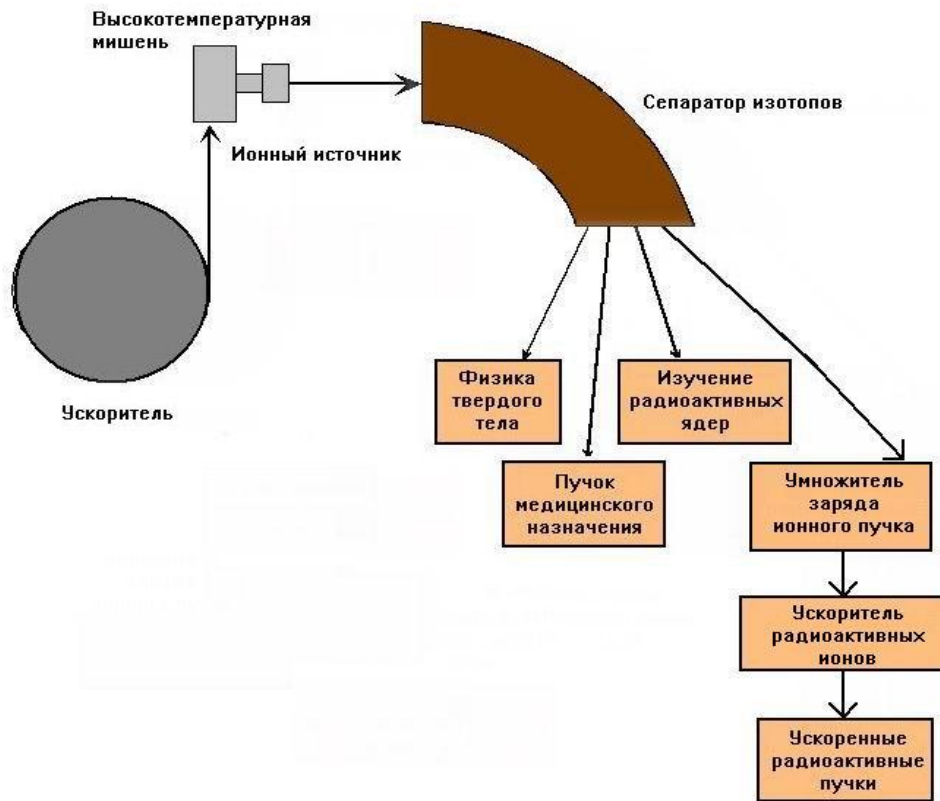
Т. Голикова

Современная ISOL (Isotope Separator On-Line) система на пучке протонов

Изотопное разделение - до 10^{-4}

Изобарное разделение – до 10^{-5}

$E_p \sim 500 - 1000 \text{ MeV}$,
 $I_p \sim 3 - 20 \mu\text{A}$



Использование в медицине:

Строящиеся и проектируемые ISOL системы с токами бомбардирующих мишень частиц до **1 mA** обеспечивают возможность получения **сверхчистых пучков** с накопленной активностью медицинских радио-нуклидов до **нескольких сотен Кюри**, параллельно за несколько суток эксперимента.

Схема лаборатории по производству радионуклидных фарм-препаратов

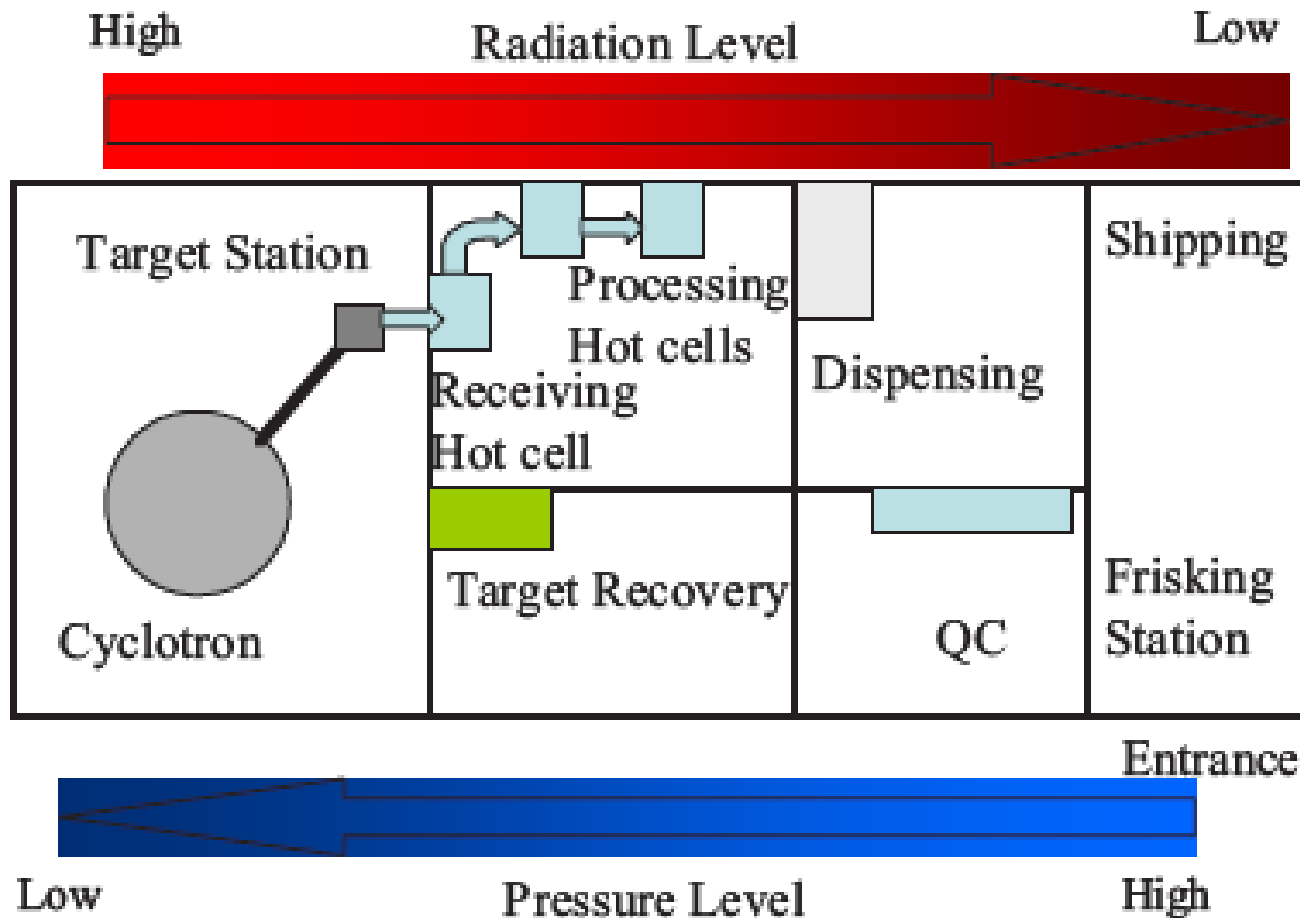


FIG. 1.12. Ideal pressure and radiation gradients in a cyclotron facility.



FIG. 1.10. A typical radiochemistry laboratory just after completion. (Note that the laminar flow hood on the right for the preparation of sterile vials and the red hot cell on the left where the syntheses are carried out.)

- Thermal and radiation stability of the target and target support under irradiation, combined with adequate thermal conductivity and heat dissipation;
- Simple and almost complete separation of iodine from tellurium within a short period of time, preferably less than 30 min;
- Simple and almost complete reprocessing of the target; the loss of expensive enriched tellurium should be kept below 1% per irradiation and separation;
- The chemical state of the iodine produced should not handicap any in vivo application or labelling procedure.

These criteria, although applied to solid tellurium targets, serve as good guidelines for all iodine targets. Similar guidelines were reiterated by Qaim [2.26.25], who emphasized the power dissipation of the targets and the fact that efficient heat transfer is one of the prime requirements in target construction. He also emphasized the need for accurate nuclear data in order to design targets efficiently.

Получ. из обогащенного ^{124}Te (4.8 %)

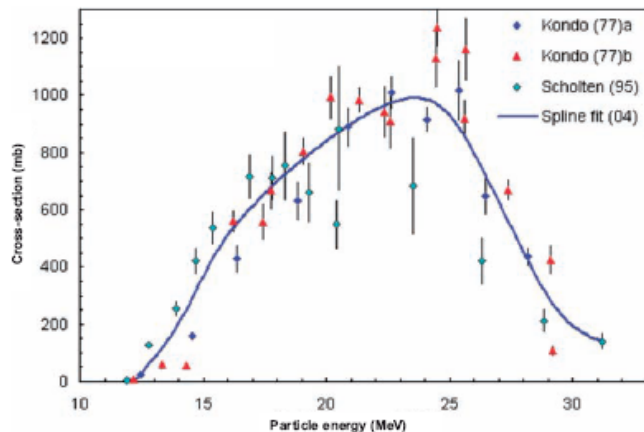


FIG. 2.26.1. Excitation function for the $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$ reaction.

$$T_{1/2} (^{123}\text{I}) = 13.3\text{h}$$

Nuclear reactions

The best nuclear reaction for the production of ^{124}I is the $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ reaction on enriched ^{124}Te .

Nuclear reaction	Useful energy range (MeV)	Natural abundance (%)	References
$^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$	10–20	4.8	[2.27.5–2.27.7]
$^{124}\text{Te}(d, 2n)^{124}\text{I}$		4.8	[2.27.8–2.27.10]
$^{124}\text{Te}(d, 3n)^{124}\text{I}$	15–30	4.8	[2.27.9]
$^{121}\text{Sb}(^4\text{He}, n)^{124}\text{I}$	15–25	57.4	[2.27.11]
$^{123}\text{Sb}(^3\text{He}, 2n)^{124}\text{I}$		42.6	[2.27.11]

Excitation functions

The excitation functions for ^{124}I are shown in Figs 2.27.1–2.27.4.

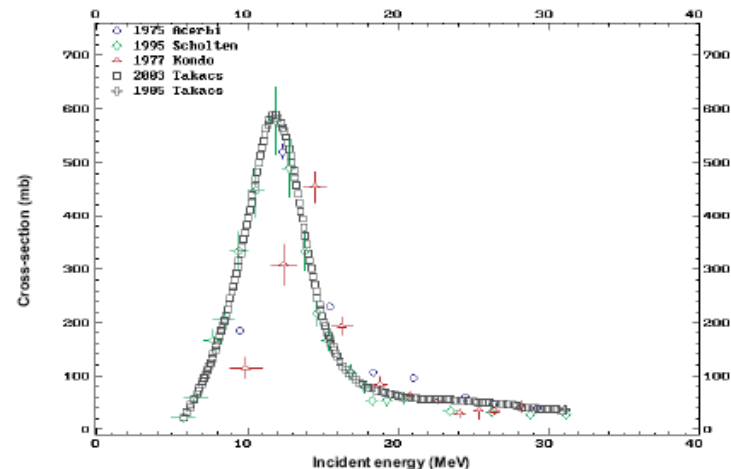


FIG. 2.27.1. Excitation function for the $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ reaction.

$$T_{1/2} (^{124}\text{I}) = 4.2\text{d}$$

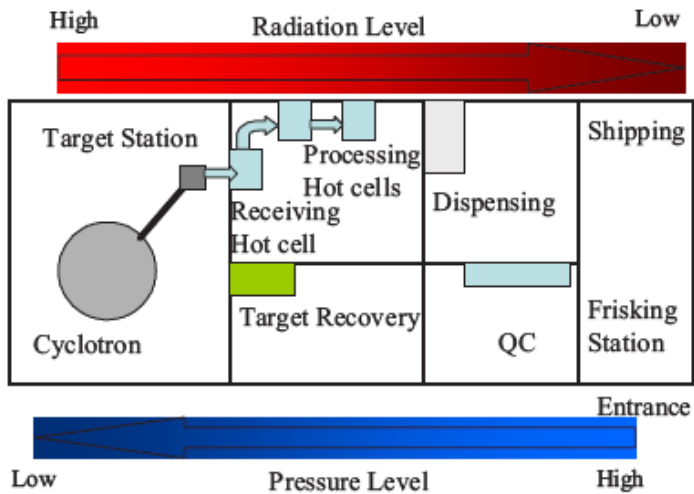
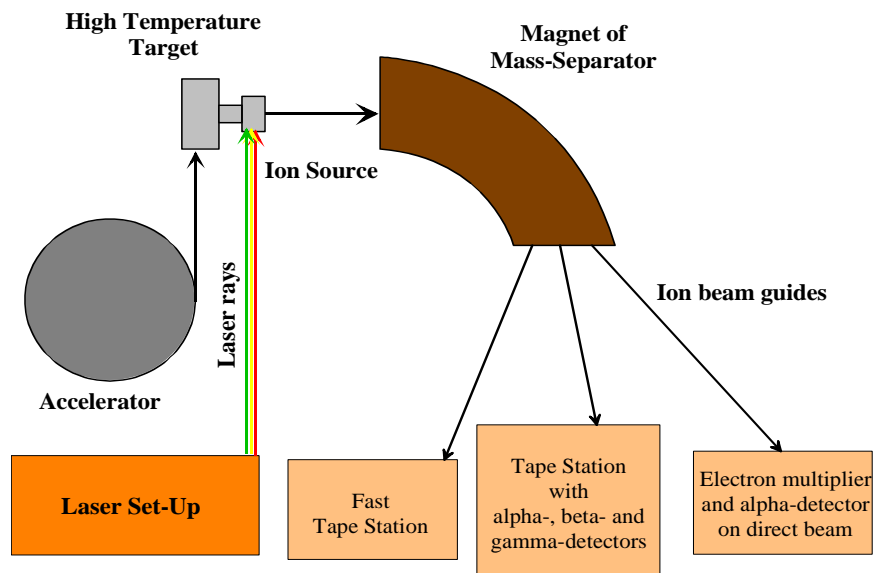


FIG. 1.12. Ideal pressure and radiation gradients in a cyclotron facility.

Масс-сепаратор на пучке циклотрона

Ток протонов до 100 μA , энергия до 80 МэВ.
Толщина мишени до 4г/см².



Использование мишеней массой несколько граммов из жидких металлов, фольг тугоплавких металлов, карбида урана позволит получать чистые изотопные пучки радионуклидов для медицинского использования очень широкого круга элементов от Be до Ra.

Изобарическая селективность достигается использованием высокоселективных ионных источников: лазерного источника, источника на отрицательные ионы, источника поверхностной ионизации.

Выходы ???

Активность некоторых радио-нуклидов, получаемых в Троицке ($I_p=100 \mu A$, $E_p=140 MeV$) и расчетная на циклотроне ($I_p=100 \mu A$, $E_p=80 MeV$) + м.-с. в Гатчине

Изотоп	Период полураспада	Троицк Мишень	Троицк Активность (Кюри)	Гатчина Мишень+ М.-сеп.	Гатчина Активность (Кюри)	Время Облучения (часы)
$^{82}Sr/Rb$ пэт	25.5 д.	Rb	5	Y	2.2	250
$^{109}Cd/Ag$ фэт	461,4 д	In	2	Ag	0.3	250
^{123}I фэт	13.2 ч	NaI	0.2	Te	2	2
^{124}I пэт+тер	4.2 д	NaI	0.2	Te	3	25
^{201}Tl фэт	3.08 д	Bi	2	Pb	2	25
^{67}Ga фэт	3.26 д			Ge	2	30
^{111}In фэт	2.86 д			Sn	1	70
^{90}Y фэт+тер	2.67 д			Zr	1	70
$^{81}Rb/Kr$ фэт	4.57 ч			Y	2	15
Нуклиды для терапии						
^{125}I (Оже эл.)	59.4 д			Te	2.5	250
^{92}Y (β^-)	3.54 ч			^{238}U	0.5	12
^{88}Rb (β^-)	0.3 ч			^{238}U	1	1
^{223}Ra (α)	14.43 д			^{232}Th	6	250
^{224}Ra (α)	3.66 д			^{232}Th	2.3	250

В РИ ^{123}I для клиник С-Петербурга получают в количестве 0.5 Кюри за сеанс (~ 12 ч), а ^{67}Ga в несколько раз меньше. В институте Радиологии в Песочном используют для приготовления Sr/Rb генератора 0.2 Кюри

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератор (для ПЭТ)

Сечение получения ^{68}Ge из ^{70}Ge (21,2%) в реакции p, p2n составляет около 100 мбарн,

$T_{1/2} (^{68}\text{Ge})=270.8$ дн., $T_{1/2} (^{68}\text{Ga})=1,13$ ч., масса естественного германия 4 г.

Скорость образования ^{68}Ge в мишени - 4.5×10^{11} ат/сек,

Активность за 10 суток облучения - 0.3 Кюри

Т.к. период полураспада материнского ядра очень большой, ^{68}Ge может накапливаться в мишени на одной из станций параллельно в течение нескольких экспериментов

Одновременно с накоплением ^{68}Ge в мишени производится ^{67}Ga ($T_{1/2}=3,26$ дн., для фэт), который может выделяться и собираться в режиме on-line, а также изотопы $^{72,73,74}\text{As}$, используемые в диагностике.

$^{81}\text{Rb}/^{81}\text{Kr}$ генератор (для ФЭТ)

Сечение получения ^{81}Rb из ^{89}Y (100%) в реакции $p, 3p5n$ составляет около 10 мбарн,
 $T_{1/2} (^{81}\text{Rb})=4.57\text{ч.}$, $T_{1/2} (^{81}\text{Kr})=13,1\text{с.}$, масса иттрия 4 г.
Скорость образования ^{81}Rb в мишени - 1.7×10^{11} ат/сек,
Активность за 15 часов облучения - 2 Кюри

^{81}Rb может производиться *одновременно* в процессе накопления на масс-сепараторе ^{82}Sr .

Данный источник ^{81}Kr , приготовленный методом имплантации масс-сепарированного пучка в коллектор, очень удобен для использования, т.к. после распада рубидия криптон свободно выходит из образованных при имплантации каналов.

Стоимость производства ^{82}Sr для Sr/Rb генератора:

на синхроциклотроне + м.-сепаратор:

На международном рынке стоимость **0.06 Кюри ^{82}Sr - 14.700\$**

На синхроциклотроне за 5 дней можем получить **0.13 Кюри – 31.850\$ при токе протонов 0.3 мкА**

Стоимость работы ускорителя **20.200 руб/час (673.3\$/h) – за 5 дней 80.800\$**

Но, если ток протонов на мишени 1 мкА, то активность за 5 дней **0.43 Кюри, что стоит 106.200\$**

на циклотроне + м.-сепаратор:

за 5 дней можем получить **1 Кюри – 247.000\$ при токе протонов 100 мкА**

на циклотроне + радиохимия:

за 5 дней можем получить **2.5 Кюри – 612.500\$ при токе протонов 100 мкА**

+ необходимость использовать горячие камеры и дорогостоящие мишени

Стоимость работы циклотрона **15000 руб/час (500\$/h) – за 5 дней 60.000\$**

При работе с масс-сепаратором, одновременно с накоплением ^{82}Sr в отдельные коллекторы может имплантироваться ^{81}Rb для рубидиево-криптонового генератора, а также другие короткоживущие изотопы Rb.

Возможность производства изотопов для $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (2.74d/6.01h) генератора

(используется в 80% случаев для функциональной диагностики, мировое производство до 10.000 Кюри в неделю)

На реакторе ВВРМ ($\sigma_{\text{th n}} = 140$ мбарн из ^{98}Mo (24%)) – 0,3 Кюри/г за неделю. Покрывает все потребности С.-Петербурга и Москвы. Приготовленные генераторы западным стандартам не соответствуют. Для выхода на западный рынок надо получать ^{99}Mo из ^{235}U .

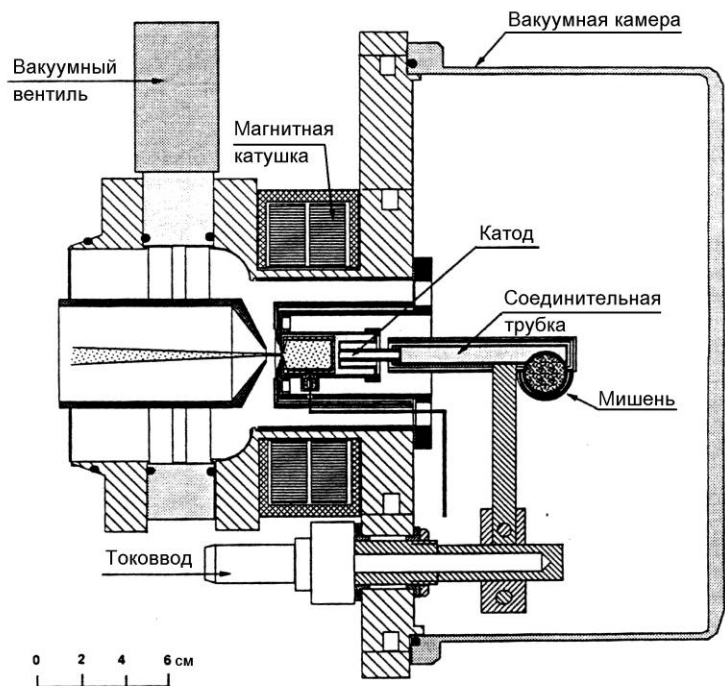
(согласно информации от зам. гл. инженера реактора ВВРМ Орлова С. П.)

Для отработки методики, ^{99}Mo можно попытаться получить из мишени ^{238}U на синхроциклотроне, подпуская газ-носитель и формируя легколетучие молекулы. В случае успешного результата метод можно будет внедрить на ВВРМ и на ПИКе – метод горячей мишени

Медицинские изотопы , обсуждаемые в литературе, как перспективные для применения в диагностике и терапии

изотоп	T _{1/2}	мишень	Акт. после м.с. (Кюри)	Время облучения	Примечания
⁷³ As (ε, γ) ⁷⁴ As (β ⁺ , β ⁻ , γ)	80,3 d 17.8 d	^{nat} Ge ^{nat} Ge	1.3 6.3	5 d 5 d	м.-с. необходим для избавления от примесей ε _{i-r} =30%
⁷⁵ Br (β ⁺ , γ) ⁷⁶ Br (β ⁺ , γ) ⁷⁷ Br (β ⁺ , γ)	1.61 h 16.2 h 2.38 d	^{nat} Se ^{nat} Se ^{nat} Se	2.6 3.5 2.4	1.6 h 16 h 2.4 d	ионн. ист. на отрицательные ионы, ε _{i-r} =30% без м-с. присутствуют примеси д.ж. бромов 80 и 87
⁶¹ Cu (β ⁺ , γ) ⁶⁴ Cu (β ⁺ , β ⁻ , γ)	3.4 h 12.7 h	^{nat} Ni ^{nat} Ni	1.5 0.4	3.4 h 13 h	ε _{i-r} =30% д.ж. изотопы отсутствуют, поэтому ⁶⁴ Cu может быть получен из горячей мишени без м-с
⁶² Zn (β ⁺ , γ) ⁶³ Zn (β ⁺ , γ)	9.2 h 38,5 min	^{nat} Cu ^{nat} Cu	5.2 24	9 h 40 min	ε _{i-r} =30% При получ. без м-с присутствует ⁶⁵ Zn (T _{1/2} = 244 d)
¹⁰³ Pd (Оже эл., мягкие X-лучи)	16.7 d	^{nat} Rh	1.1	17 d	Только с м-с, т.к. много д.ж. примесей ε _{i-r} =1%
^{195m} Hg	12.7 h 41 h	¹⁹⁷ Au	16	40 h	ε _{i-r} =30% Без м-с присутствует примесь ¹⁹⁷ Hg (T _{1/2} = 2.67 d)

Метод горячей мишени для производства медицинских радио-нуклидов



Мишенно-ионное устройство установки ISOLDE

Горячая мишень – метод сепарации изобар, имеющих различные диффузионно-эффузионные свойства.

Преимущества:

- дешевизна – т.к. не требует использования ни м.-с. ни горячих камер
- Эффективность выделяемых радионуклидов близка к 100%
- Многократное использование одной и той же мишени
- общая выделяемая активность не сильно превышает активность получаемого нуклида
- **для синхроциклотрона:** возможность постановки мишенной станции в месте максимальной интенсивности выведенного пучка

Недостатки:

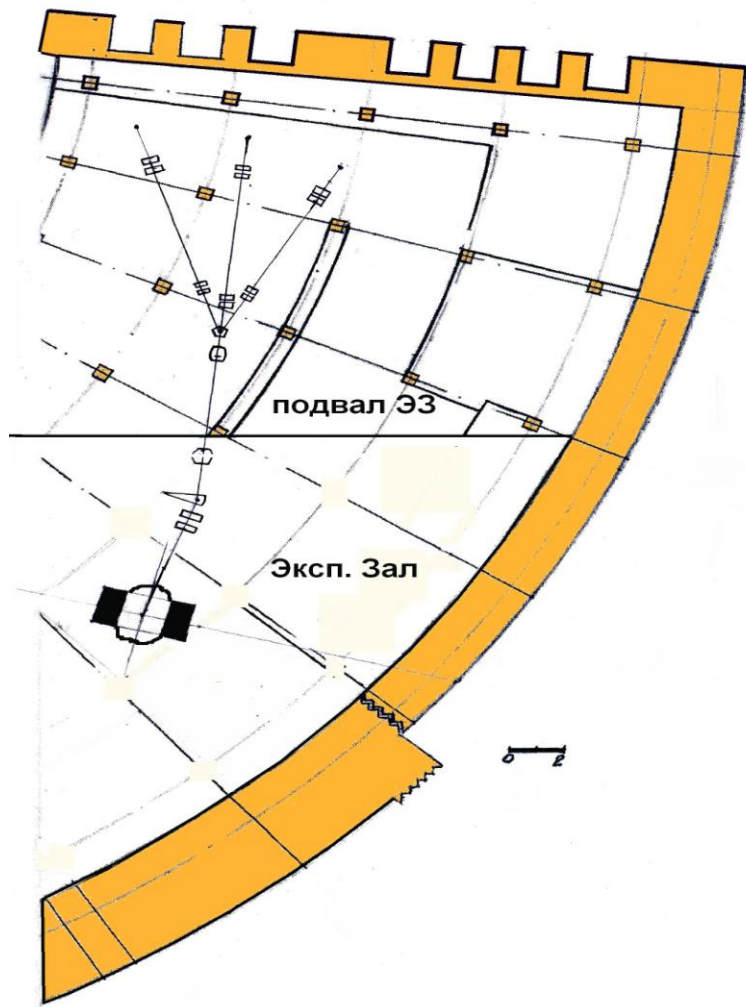
- нет изотопной селективности
- не всегда высока изобарная селективность – могут потребоваться дополнительные методы разделения изобар (нагреваемый коллектор, или радиохимия по разделению высаженных на коллектор радионуклидов)

• Кроме выше представленных относительно долго-живущих нуклидов, масс-сепаратор в линию с ускорителем, или реактором позволяет получать большое количество новых “короткоживущих” радио-изотопов ($T_{1/2}$ = минуты - десятки минут) для диагностики и терапии.

• Процесс диагностики и терапии может осуществляться в линию в медицинских лабораториях, базирующихся на установках, производящих широкий круг короткоживущих масс-сепарированных радио-нуклидов высокой чистоты.

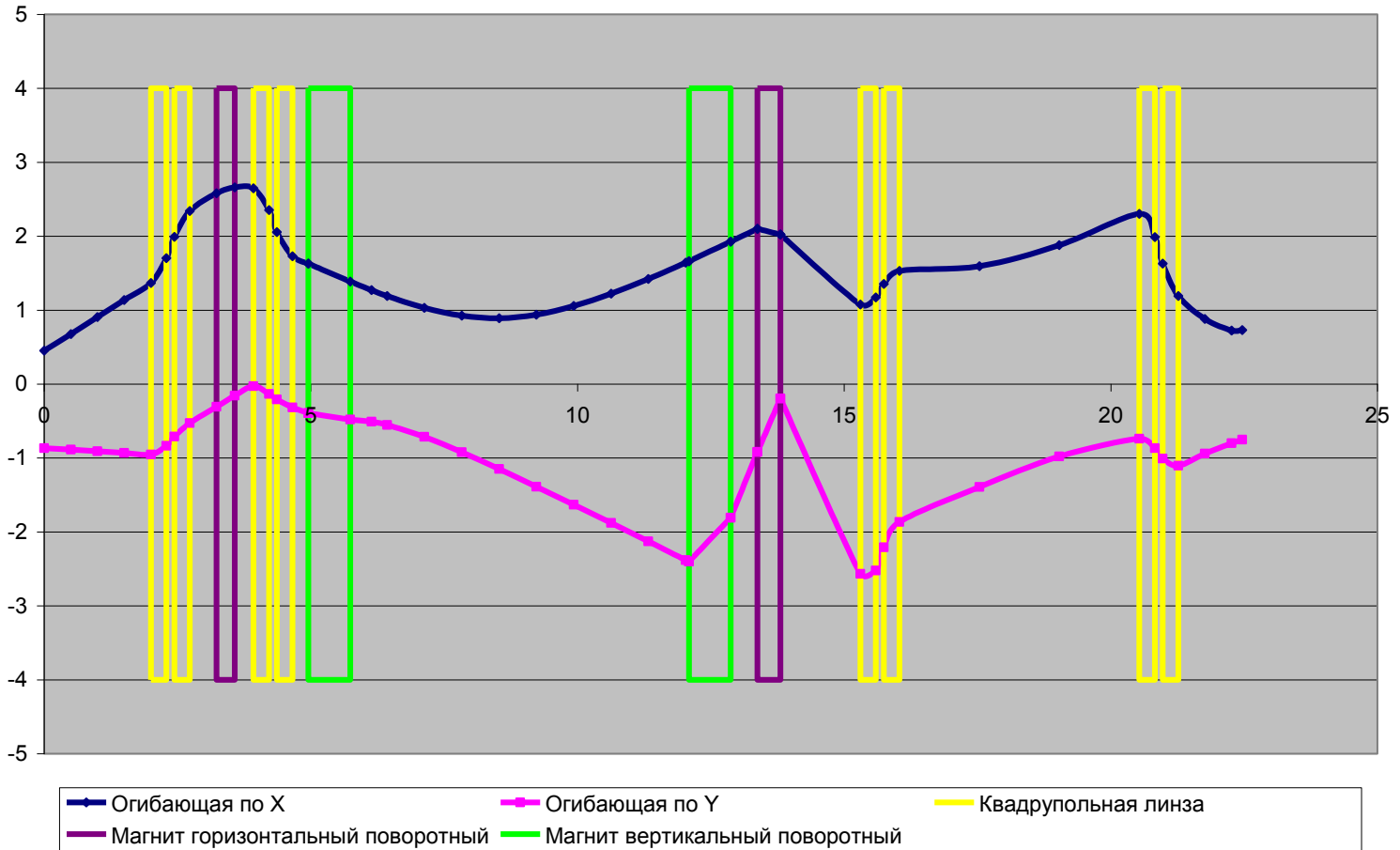
• Поскольку процесс производства, выделения и разделения изотопов идет “напрямую”, отпадает необходимость использования изотопных генераторов, а также дорогостоящих горячих камер и соответствующей радиохимии.

Трассировка пучка в экспериментальном зале и в подвале синхроциклотрона

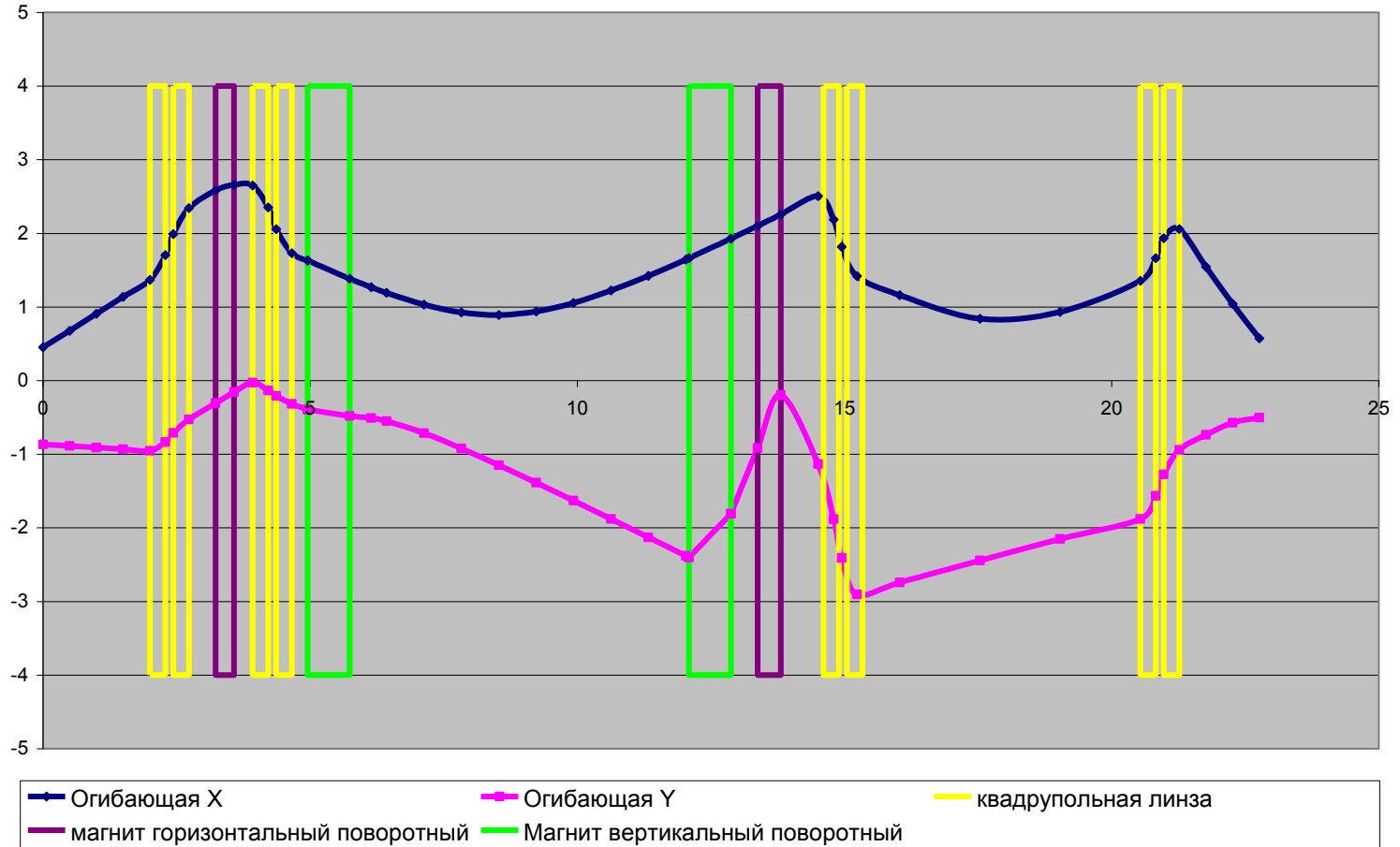


После выхода пучка из циклотрона:
поворот на 15° вправо;
 45° вниз, в подвал;
 45° вверх (горизонтально в подвале);
Поворот на $+25^\circ$ (сепаратор);
Поворот 0° (первая мишенная станция);
Поворот -25° (вторая мишенная станция);

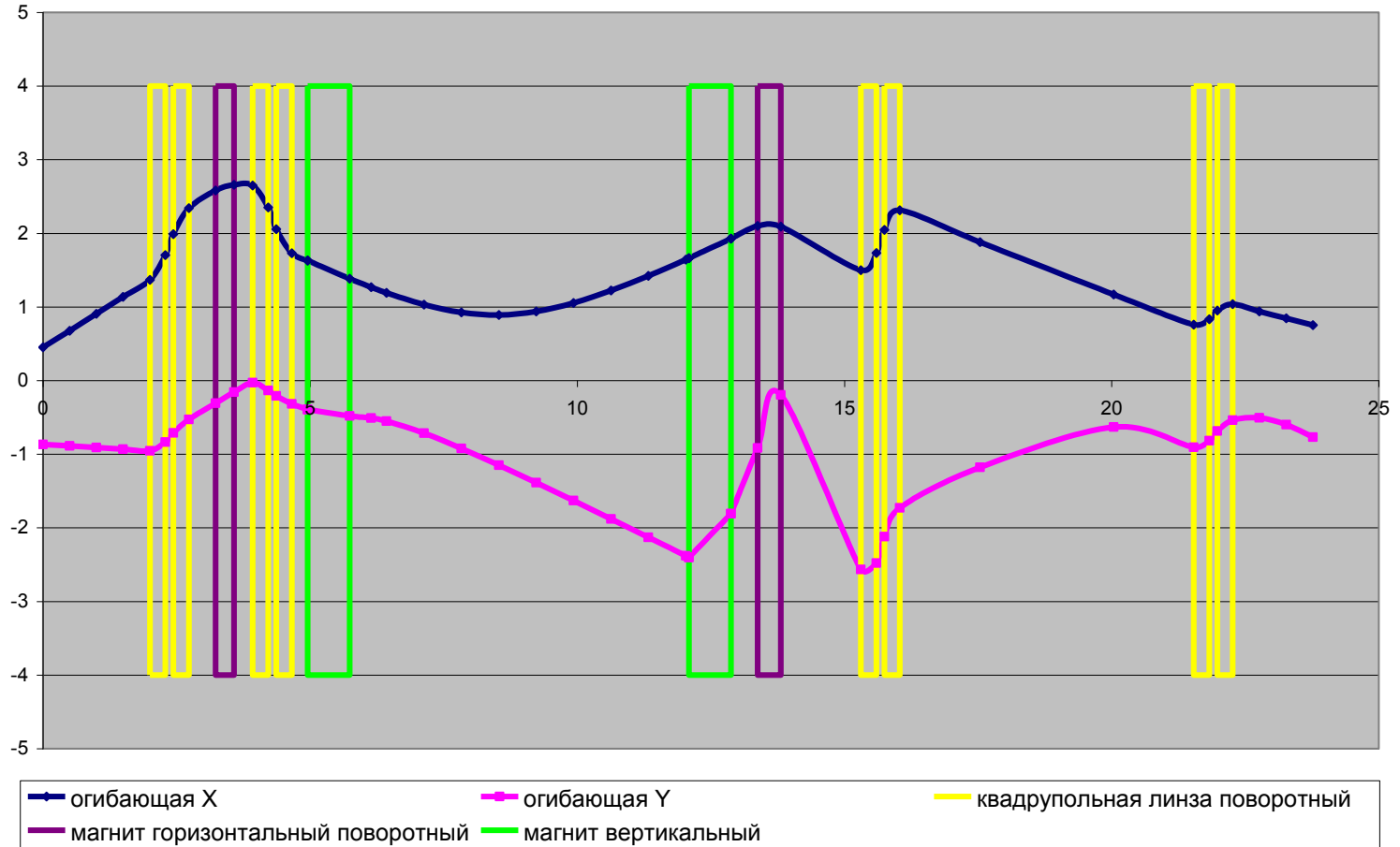
Огибающая пучка в сторону сепаратора



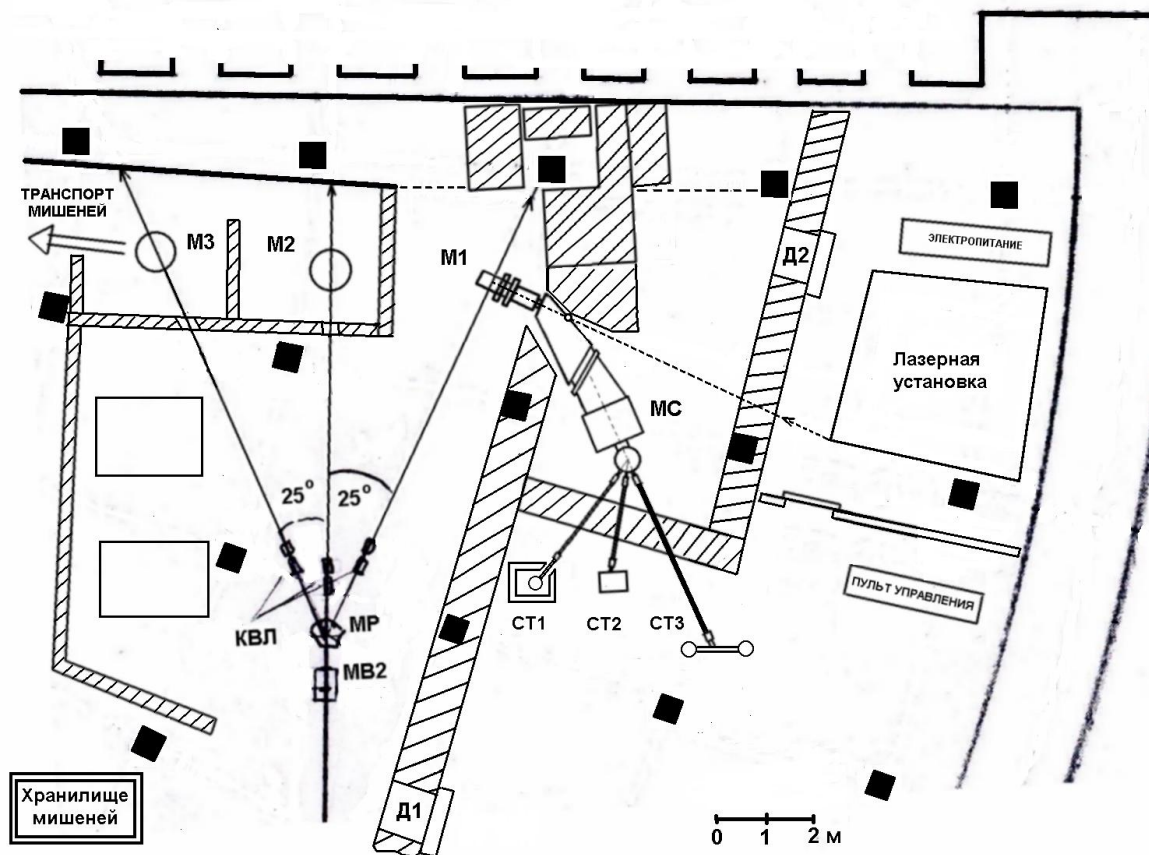
Огибающая пучка под углом 0°



Огибающая пучка под углом -25° (левая мишень)



Общий вид расположения установки в правой части подвала экспериментального зала 2-го корпуса. Циклотрон 80 МэВ находится выше, на 1-ом этаже.



МС - масс-сепаратор типа ISOLDE

М1 - мишенно-ионное устройство масс-сепаратора

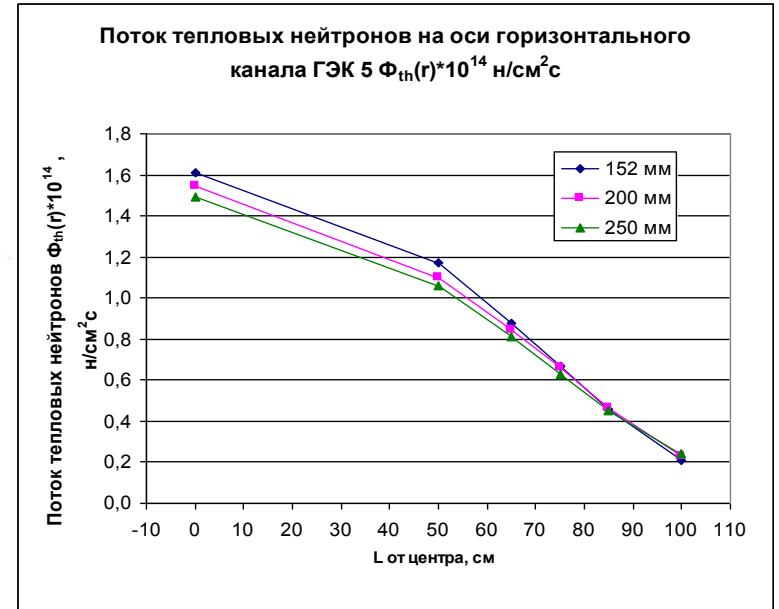
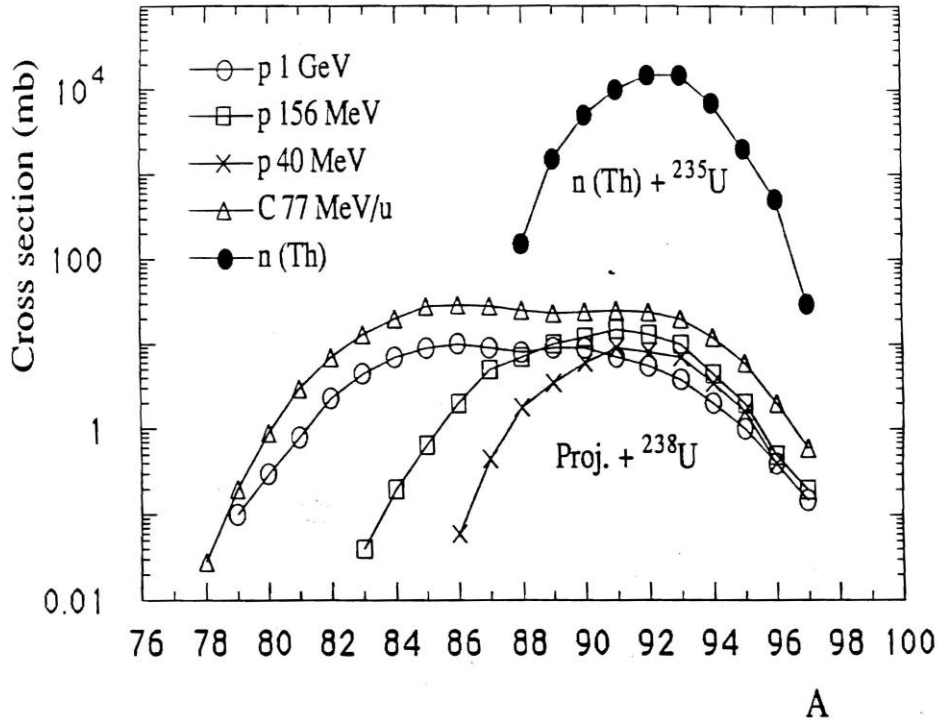
М2, М3 - мишенное устройство для радиохимического производства радиоизотопов

МР, МВ2, ВЛ - магнитные элементы для трассировки протонного пучка

СТ1, СТ2, СТ3 - рабочие станции масс-сепаратора

Д1, Д2 - защитные металлические двери

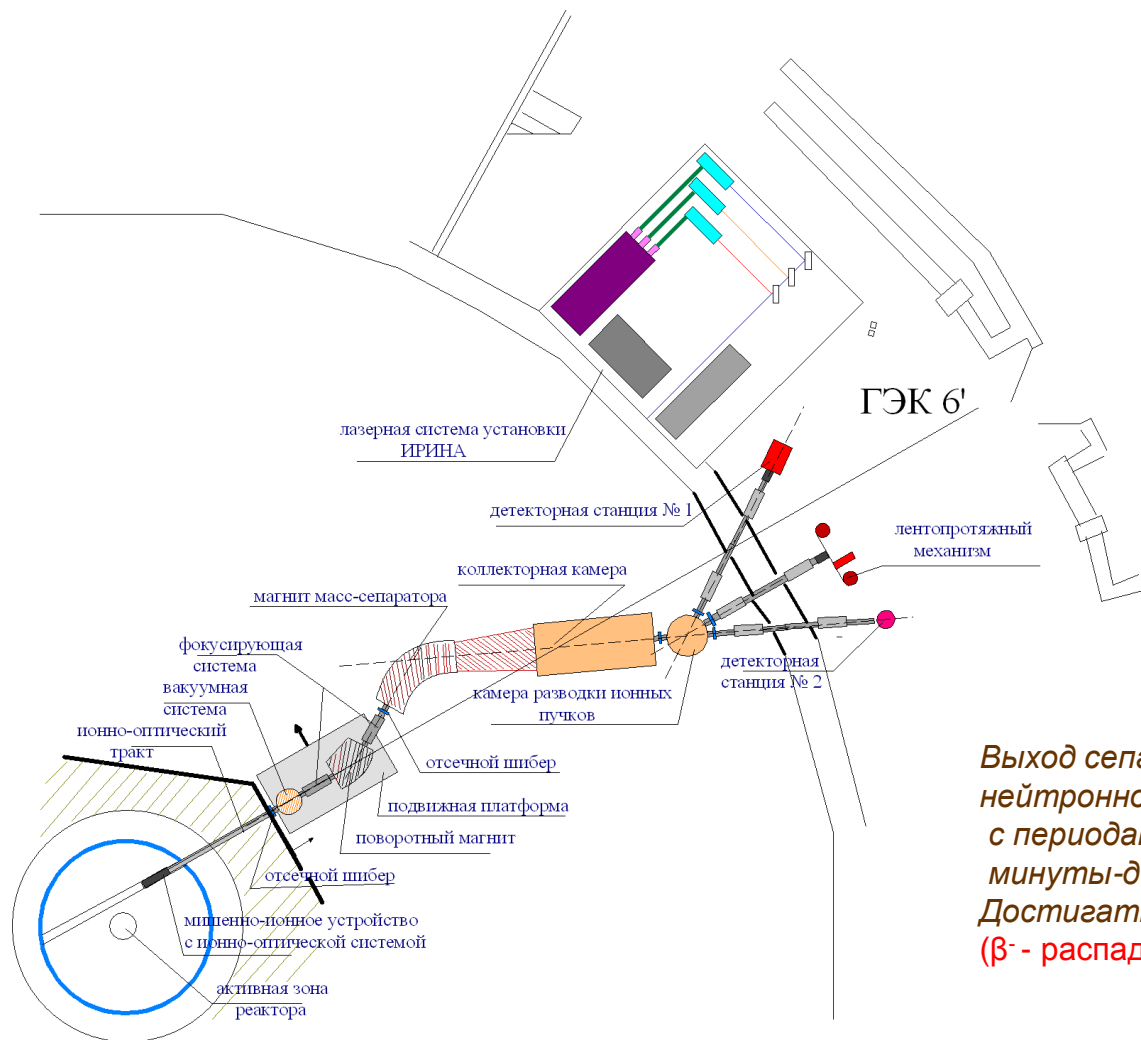
ИРИНА: поток нейтронов 3×10^{13} н/см²сек
 масса мишени $\sim 3 - 4$ г. (Масса и поток могут быть увеличены)
 Выход ⁹⁷Rb ($T_{1/2}=0.17$ s): 7.6×10^9 ат/сек



Синхроциклотрон: ток $0.3 \mu\text{A} = 0.3 \times 6.2 \times 10^{12} = 1.7 \times 10^{12}$ п/сек
 масса мишени 100 г/см^2 (большая масса – медленный выход !)
 Выход ⁹⁷Rb: 9.4×10^7 ат/сек

Циклотрон: ток $100 \mu\text{A} = 100 \times 6.2 \times 10^{12} = 6.2 \times 10^{14}$ п/сек
 масса мишени 4 г/см^2
 Выход ⁹⁷Rb: 1.2×10^9 ат/сек

ISOL установка ИРИНА на пучке реактора ПИК



*Выход сепарированной активности нейтронно-избыточных изотопов с периодами полураспада минуты-десятки минут-часы может Достигать **десятков кюри** (β^- - распадчики для диагностики и терапии)*

Использование масс-сепаратора с соответствующими мишенно-ионными устройствами в линию с циклотроном или реактором:

- Позволит получать **сверхчистые пучки** медицинских изотопов широкого круга элементов
- Одновременно могут накапливаться несколько разделенных радионуклидов
- Могут быть получены и использованы очень короткоживущие нуклиды, что еще более расширит круг используемых радиоизотопов
- Глубина имплантации несколько десятков ангстрем позволяет использовать очень тонкие органические подложки, что значительно упрощает приготовление фарм-препаратов
- Метод имплантации радиоактивных ионов позволяет получать уникальные генераторы радиоактивных благородных газов
- Мишень используется многократно и не требует восстановления
- Нет необходимости в горячих камерах и “грязной” радиохимии
- Нет необходимости в обогащенных изотопах для мишени

циклотрон

- Для получения некоторых относительно долгоживущих нуклидов может быть использован очень дешевый метод **изобарно-селективной горячей** мишени.