

Производство медицинских
радиоизотопов Sr-82 и Tl-
201 на новом протонном
ускорителе ПИЯФ.

План-проект .

Радионуклиды Sr-82 (генератора Rb-82) и Tl-201 используются в медицинской практике для исследования методом позитронной эмиссионной томографии (PET) деятельности сердца, кровеносных сосудов, в том числе сосудов головного мозга, а также при диагностике онкологических заболеваний. Это связано с тем, что в биологическом отношении гидратированные ионы Rb⁺ и Tl⁺ близки к ионам K⁺, играющим важную роль в метаболических процессах. Кроме того, при применении Rb-82 и Tl-201 достигаются более достоверные результаты диагностики.

- Наиболее перспективными для получения на протонном циклотроне с энергией протонов от 30 до 80 МэВ медицинских радионуклидов Sr-82 и Tl-201 считаются мишени из Rb и Tl (обогащённые изотопами Rb-85 и Tl-203 , или рубидий и таллий природного изотопного состава)

Список нуклидов, образующихся при облучении протонами с энергией 30—80 МэВ естественной смеси изотопов Rb.

		Sr		Rb		Kr	
A	T ₁₂	Вид распада	T ₁₂	Вид распада	T ₁₂	Вид распада	
80	1,8ч	ε	30с	β ⁺	Стаб.		
81	22мин.	β ⁺	*30,3мин. 4,6ч	ИП ε, β ⁺	*13,с 2,3•10 ⁵ л.	ИП, ε	
82	25,3дн.	ε	*6,3ч 1,23мин.	ИП ε, β ⁺	Стаб.		
83	*5с 32ч	ИП ε, β ⁺	86,2дн.	ε	*1.83ч Стаб.	ИП	
84	Стаб.		*20,5мин. 32,8дн.	ИП ε, β ⁺	Стаб.		
85	*67,7мин. 64,9дн.	ИП β ⁻	Стаб.(72%)		*4,8ч 10,75л.	ИП β ⁻	
86	Стаб.		*1мин. 18,7дн.	ИП ε β ⁻ , нет γ	Стаб.		
87	*2,8ч стаб	ε, нет γ	Стаб.(30%)		76мин.	β ⁻	

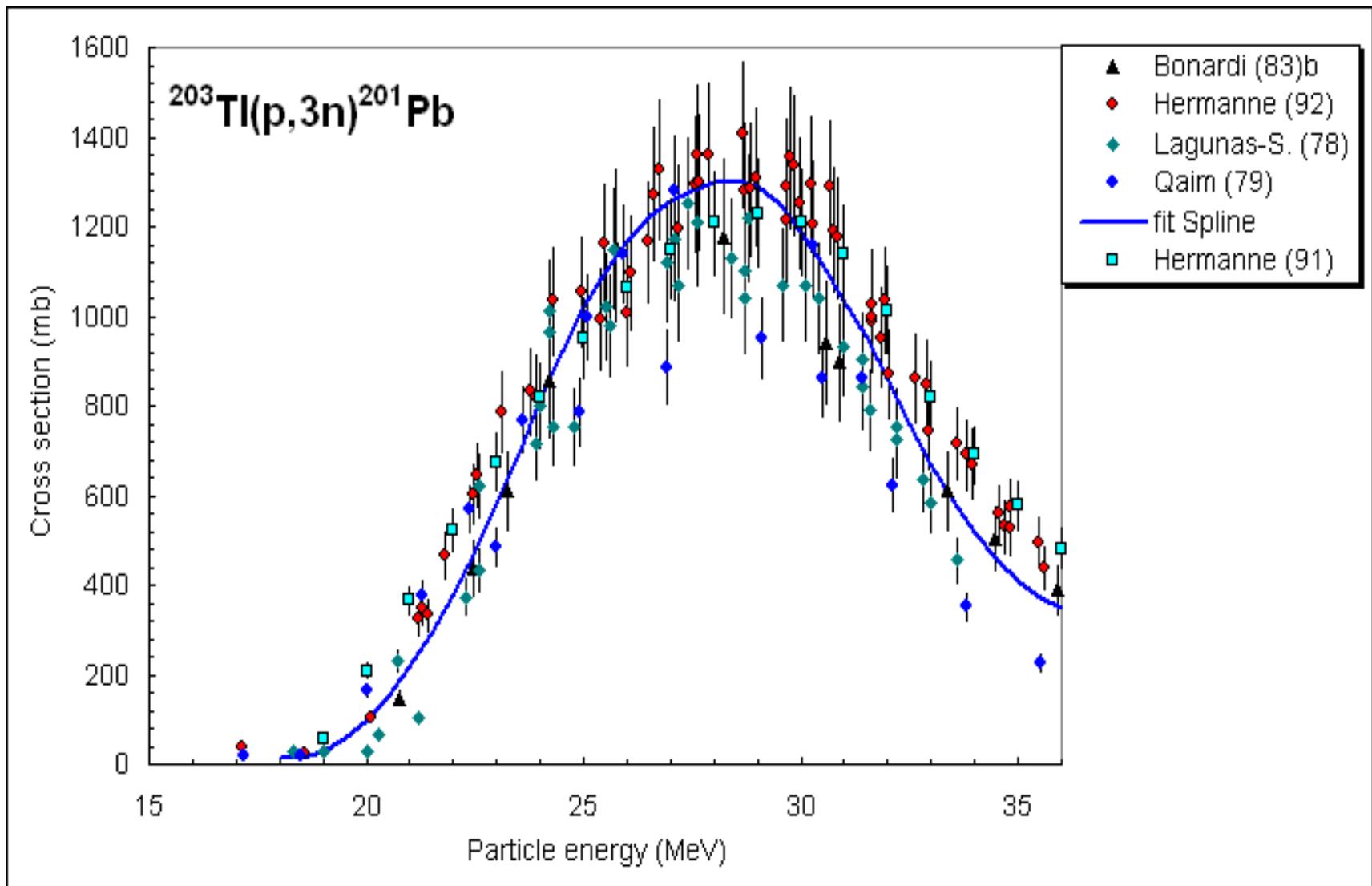
Таблица 2. Список нуклидов, образующихся при облучении протонами с энергией 30—80 МэВ естественной смеси изотопов Tl (203 и 205) [6].

A	Pb		Tl		Hg	
	T ₁₂	Вид распада	T ₁₂	Вид распада	T ₁₂	Вид распада
198	2,4ч	ε	*1,8ч 5,3ч	ε ε, β ⁺	Стаб.	
199	*12мин. 1,5ч	ε, β ⁺ ε, β ⁺	7,42ч	ε	*46мин. Стаб.	ИП
200	21,5ч	ε	26,1ч	ε, β ⁺	Стаб.	
201	*61с 9,4ч	ИП ε, β ⁺	73,1ч	ε, β ⁺	Стаб.	
202	3,62ч 5,25•10 ⁴ л	*ε,ИП ε, нет γ	12,23дн.	ε	Стаб.	
203	*6,2с 51,9ч	ИП ε	Стаб.(30%)		46,6дн.	β ⁻
204	*67,2мин. Стаб.	ИП	3,7лет	β ⁻ , нет γ	Стаб.	
205	1,5•10 ⁷ лет	ε, нет γ	Стаб.(70%)		5,2мин.	β ⁻
206	Стаб.		*3,7мин. 4,7мин	β ⁻	*,15мин.	β ⁻

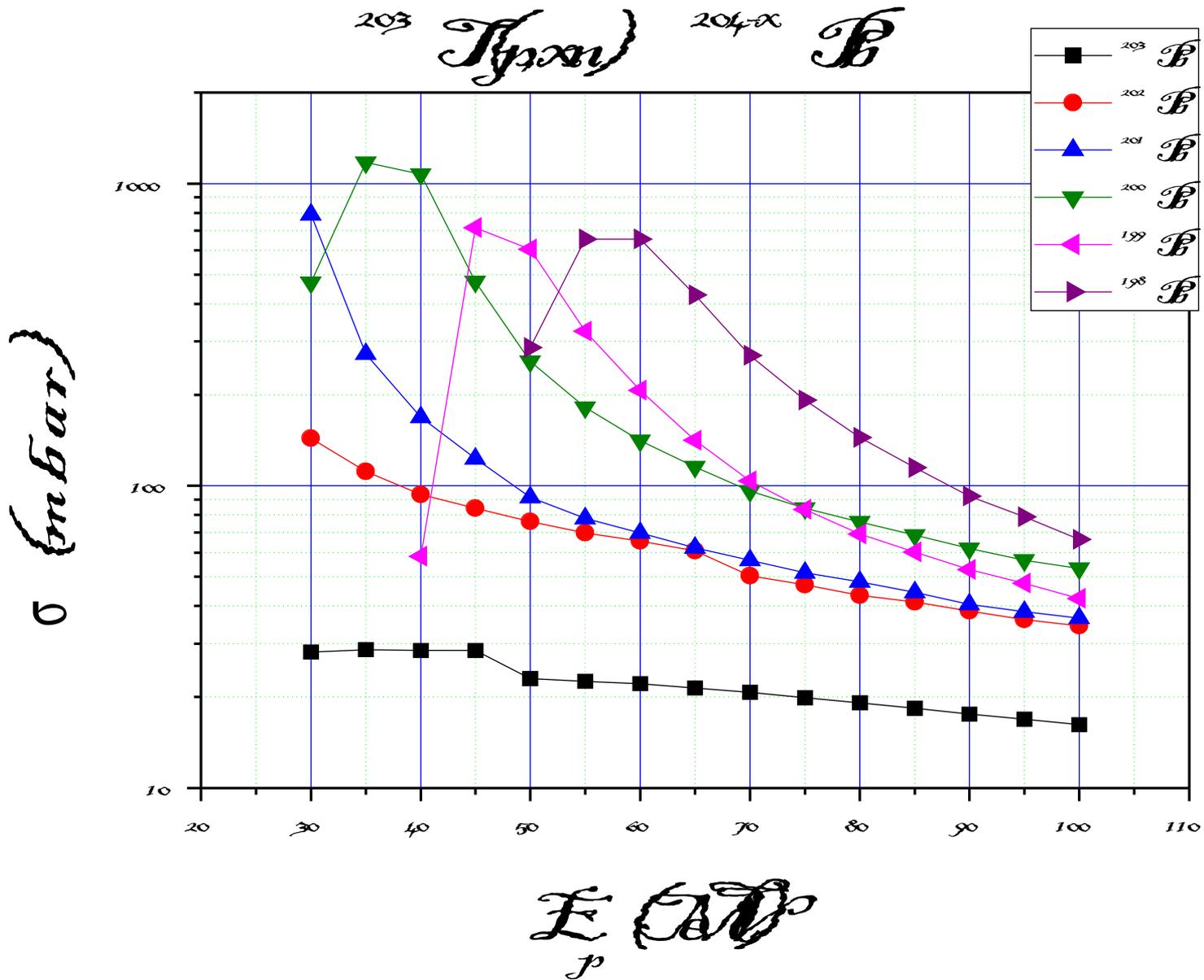
Путём манипулирования
временными выдержками
можно с минимальными
потерями (не более 15-20%)
получить конечный продукт Sr-
82 с содержанием
радиоизотопных примесей
менее 1%.

Таблица 3. Дозовые нагрузки на организм пациента при использовании различных радионуклидов.

Radionuclide	Whole body radiation dose, Rad/mCi
Rb-81	0.1
Rb-82	~0.001
Tl-201	0.046
K-43	0.7
Cs-131	0.21

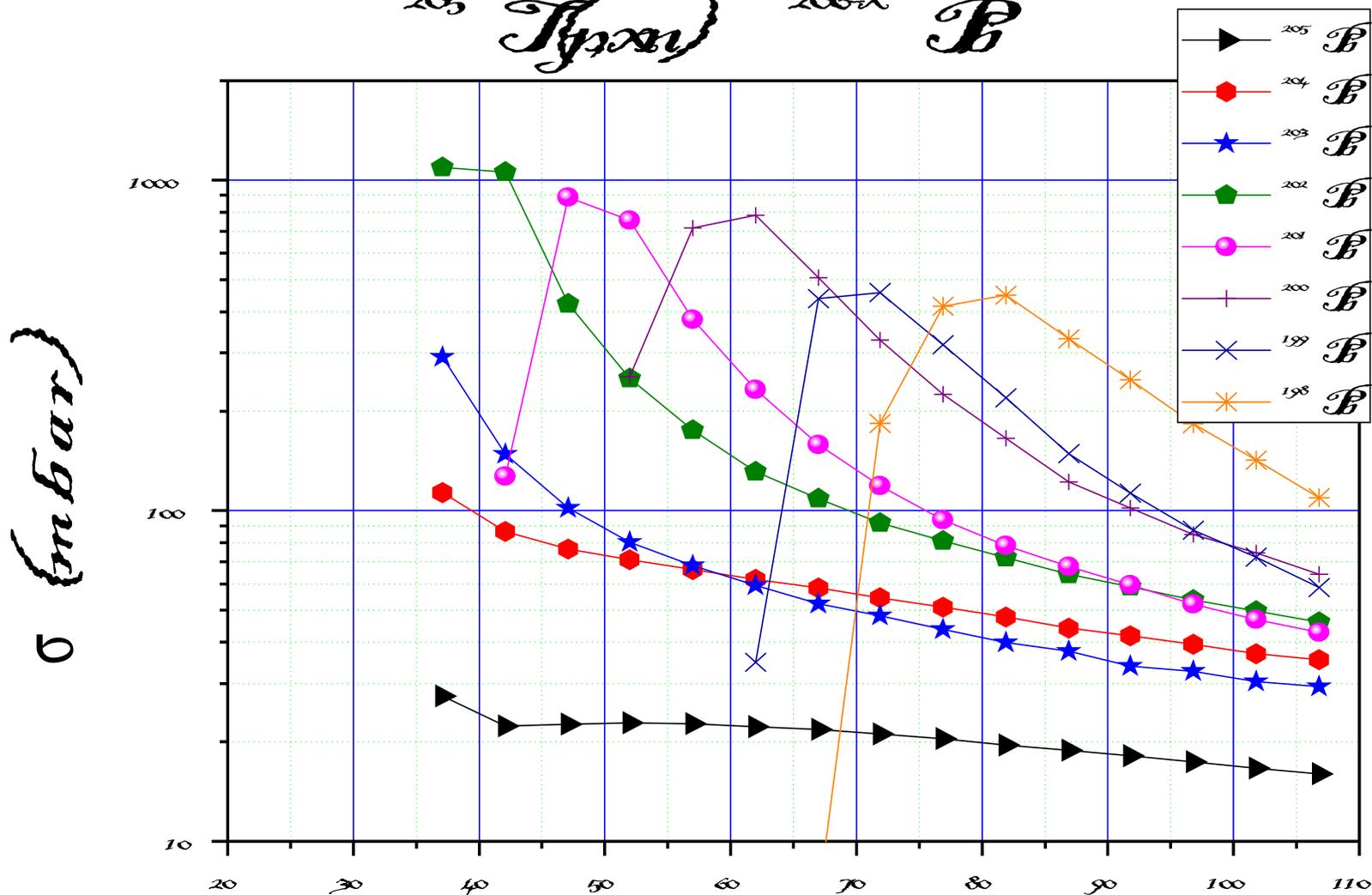


Сечение реакции $^{203}\text{Tl}(p,3n)$ в зависимости от энергии протонов (расчёт).



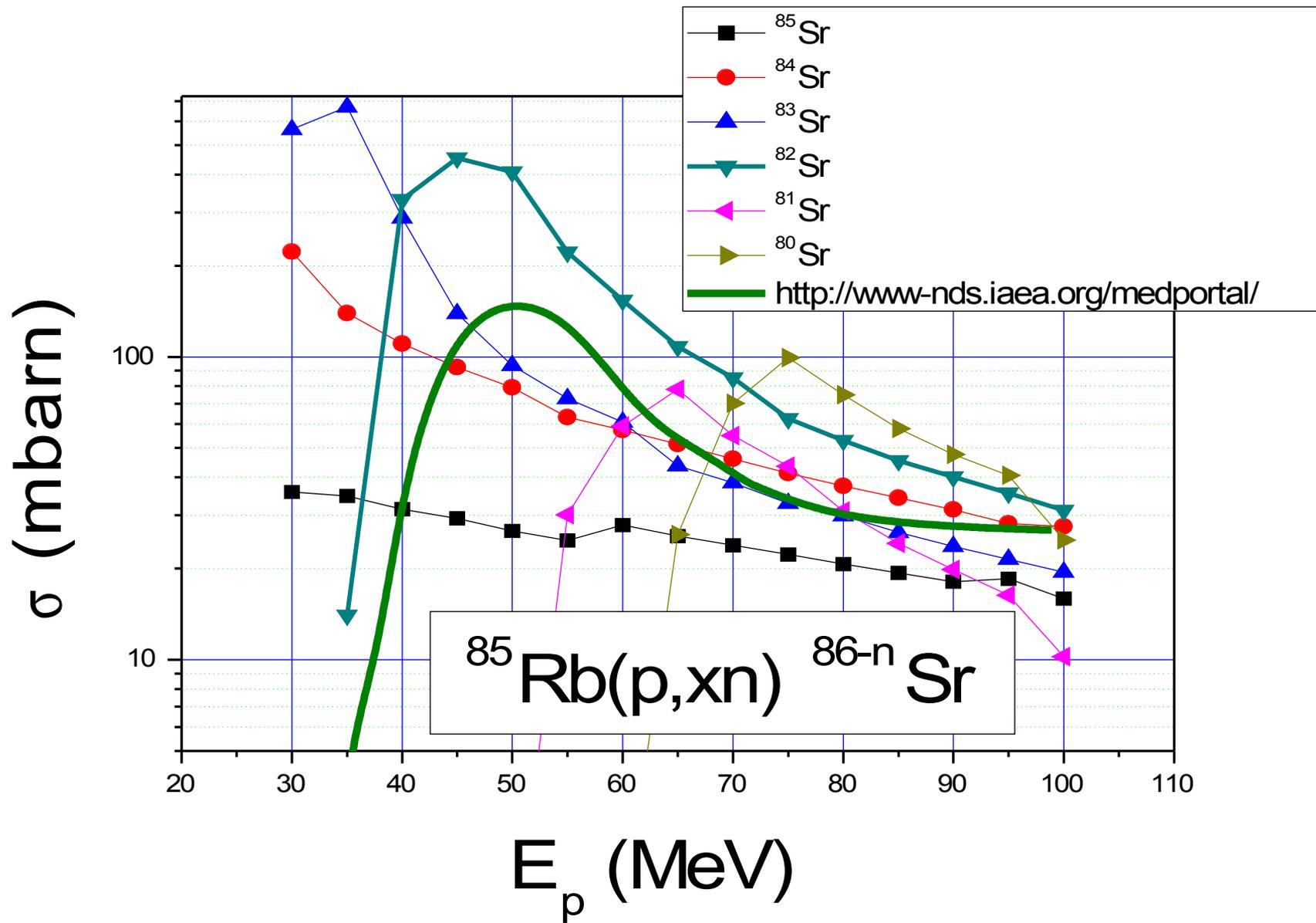
Сечение реакции $^{203}\text{Tl}(p, xn)^{204-x}\text{Pb}$ (расчёт).

^{205}Tl ^{206}Pb



$E(\text{MeV})$

Сечение реакции $^{205}\text{Tl}(p, xn)^{206}\text{Pb}$ (расчёт).

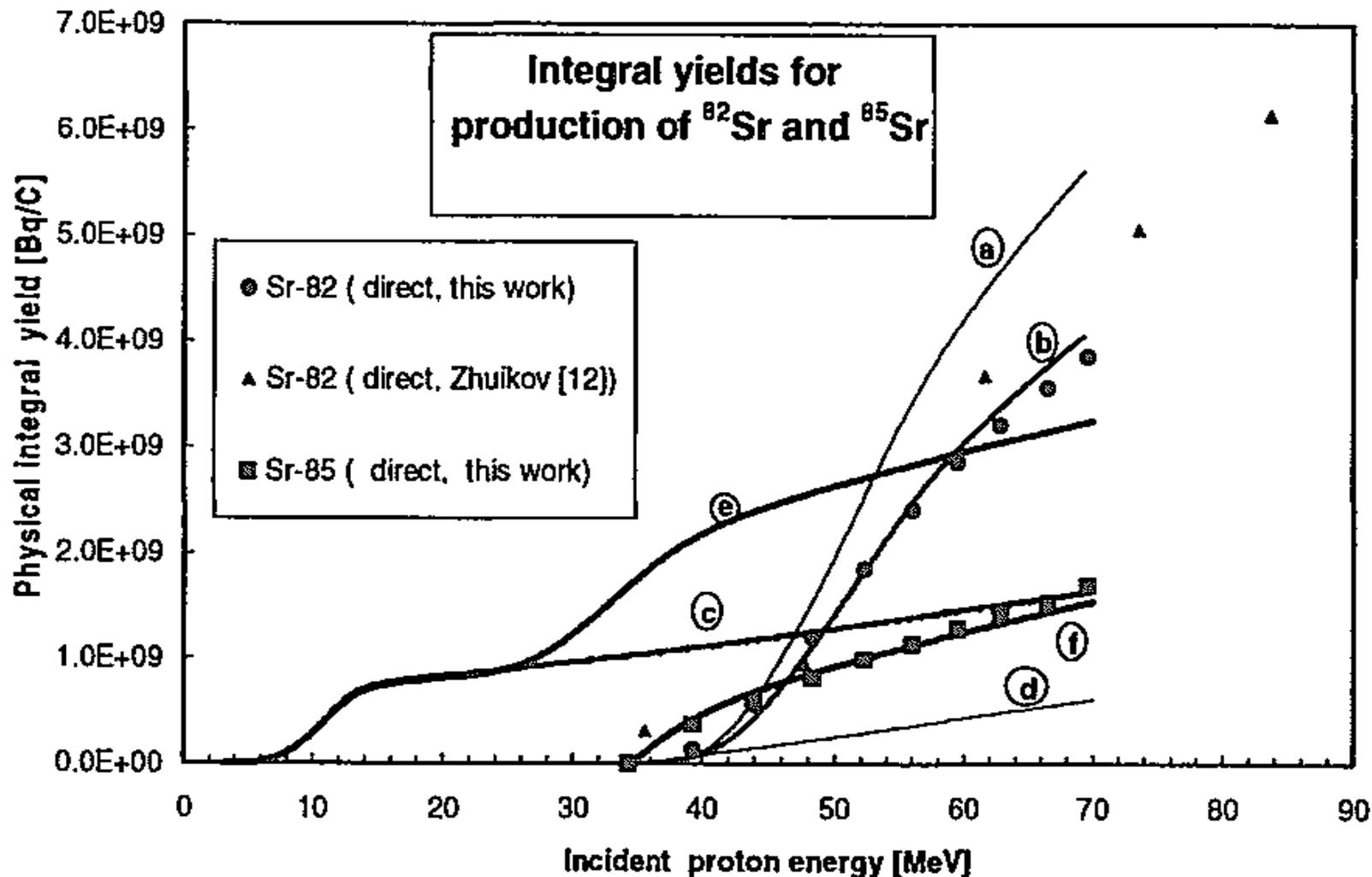


Функция возбуждения реакции $^{85}\text{Rb}(p,4n)^{82}\text{Sr}$
 в зависимости от энергии протонов

$^{85}\text{Rb}(p,4n)^{82}\text{Sr}$

Recommended cross sections and Yield calculated for thick ($\sim 10\text{g/cm}^2$) ^{85}Rb target.

Energy	Cross-section	Saturation act.
MeV	mb	GBq/microA
40.0	31.6	4.37E-01
50.0	146.7	6.14E+00
60.0	78.9	1.38E+01
70.0	41.4	1.79E+01
80.0	30.2	2.08E+01"



Интегральный выход Sr-82 при полном поглощении в мишени протонного пучка; a,c,d,f,e – расчёт, b – эксперимент. В пересчёте на $50\mu\text{A}$ - 0,6 Ки/сутки

Сечения реакции $^{85}\text{Rb}(p, xn)^{82}\text{Sr}$.

MeV	30	35	40	45	50	55	60	70	80
mbarn	0	6.4	74	108	92	59	40	29	23

Принимая во внимание совокупность всех данных по сечениям образования Sr – 82 и

Tl-201 и взяв за основу значения, близкие к минимальным, можно рассчитывать на

производительность установки при

интенсивности протонов 50μА и толщине

мишени 4-6 г/см² , равную **0.6 -0.8 кюри в сутки**

Sr-82 и 0,5-0,7 кюри в сутки Tl-201, что

сравнимо с зарубежными установками по

производству этих радионуклидов.

Проект экспериментальной установки по производству радиоизотопов Sr-82 и Tl-201

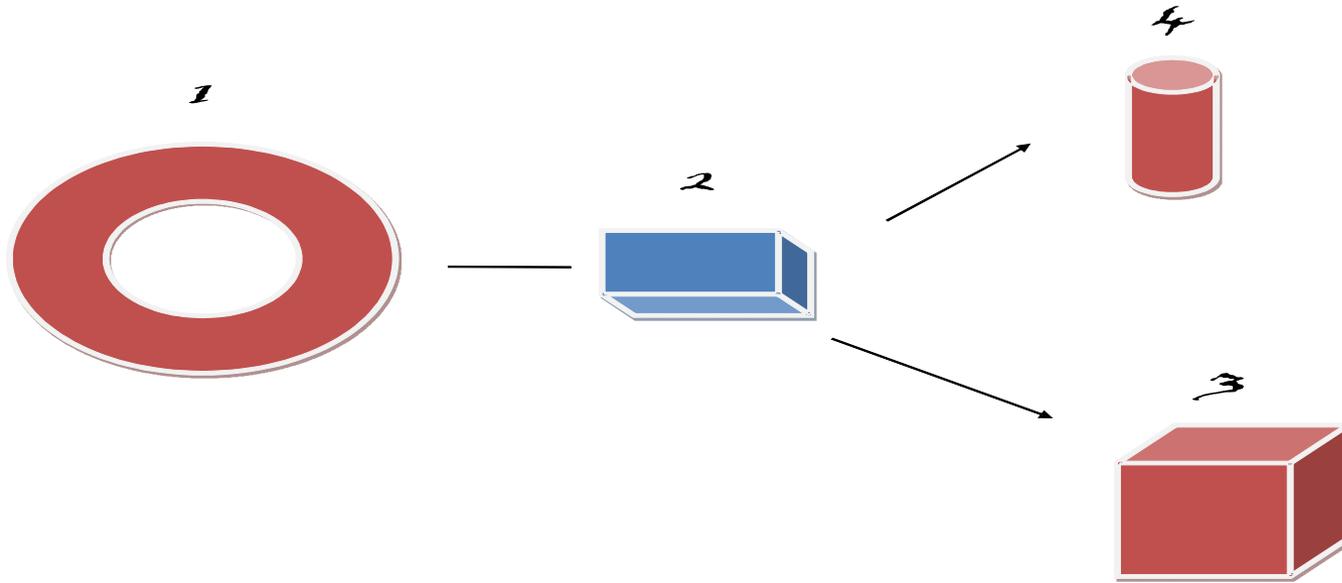


Рис. 6. Схема получения радионуклидов Sr-82 и Tl-201 на циклотроне ПИЯФ.
1.Циклотрон; 2. Узел облучения мишени (пневмопочта); 3. Приёмник пневмопочты ; 4.Свинцовый контейнер для временного хранения мишеней.

Описание работы установки.

Мишень плотностью 2-4г/см², состоящая из естественной смеси изотопов рубидия (таллия) облучается протонами с энергией в диапазоне 40-80МэВ в специальном устройстве с размерами примерно 40 см во всех измерениях. Устройство представляет собой узел дистанционно управляемой пневмопочты, установленный на протонном пучке. Мишень в виде прессованных таблеток из RbCl или электролитически нанесенного на медную подложку металлического таллия помещается в шпулю пневмопочты, которая, в свою очередь, помещается в массивный охлаждаемый проточной дистиллированной водой металлический блок, который одновременно является заглушкой для протонного пучка(2). После облучения мишень доставляется в защитный бокс 3 р/х помещения корпуса ИРИС,.

В боксе 3 устанавливается приёмное устройство, позволяющее дистанционно проводить химические операции по растворению мишени, её очистке от нежелательных примесей и приготовлению генератора Sr-82 или готового препарата Tl-201 или других радиозотопов. Соответствие готовой продукции медицинским требованиям проверяется с помощью гамма-спектрометрии и других аналитических средств.

Санитарные правила СП 2.6.1.799-99/2010 (работа с открытыми источниками излучения).

Группа А: (МЗА) - 10^3 Бк

Группа Б: - 10^4 и 10^5 Бк

Группа В: - 10^6 и 10^7 Бк

Группа Г- 10^8 Бк и более

Класс работ с открытыми источниками излучения

работ	Суммарная активность на рабочем месте для радионуклидов группы А. Для нуклидов гр. Б, В и Г эти значения надо умножить на 10^2 , 10^3 и 10^5
I	Более 10^8 Бк
II	от 10^5 до 10^8 Бк
III	от 10^3 до 10^5 Бк

Радионуклиды Sr-92 и Y-231 относятся к группе Б, и

проведение операций с этими радионуклидами в защитном боксе допускается в пределах до 10 кюри.

В качестве примера использования пневмопочты можно сослаться на опыт работы южно-горейской радиофармацевтической фирмы.

Radiopharmaceuticals Laboratory, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences(KIRAMS), Seoul, Korea

The production of five radionuclides (C-11, F-18, I-123, Ga-67, Tl-201) is carried at KIRAMS with enriched target materials. The average yields of F-18, I-123, Ga-67, and Tl-201 radionuclides are 90 mCi/ μ Ah, 10 mCi/ μ Ah, 3 mCi/ μ Ah, and 3 mCi/ μ Ah at the end of beam, respectively. The radiochemical purities of products have been achieved higher than 99.7 %.

Currently we are producing the radioisotopes of F-18, ^{113m}In, Ga-67, and Tl-201 radionuclides with yields of 90 mCi/μAh, 10 mCi/μAh, 3 mCi/Ah, and 3 mCi/μAh.

Solid target systems are used for the production of Ga-67 and Tl-201 radionuclides.

A cyclotron up to 350 μA installed at 2002 and has been operating with four external beam lines consisting of two solid targets and each of a gas and a liquid target. For the solid target the current of proton beam is irradiated as high as 220 μA with a cooling water. **The loading and unloading of targets is carried out by pneumatic control systems without a beam interruption.**

Перечень медицинских радионуклидов, доступных для получения на протонном ускорителе с $E_p=80\text{Mev}$

Gamma emitters.

$^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$

$^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$

$\text{natKr}(p,x)^{81}\text{Rb}$

$^{82}\text{Kr}(p,2n)^{81}\text{Rb}$

$^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In5.}$

$^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In5.}$

$^{123}\text{Te}(p,n)^{123}\text{I}$

$^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{I}$

$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe}\rightarrow^{123}\text{I}$

$^{127}\text{I}(p,3n)^{125}\text{Xe}\rightarrow^{125}\text{I}$

$^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs}\rightarrow^{123}\text{Xe}\rightarrow^{123}\text{I}$

$^{124}\text{Xe}(p,pn)^{123}\text{Xe}\rightarrow^{123}\text{I}$

$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}\rightarrow^{201}\text{Tl}$

$^{203}\text{Tl}(p,2n)^{202\text{m}}\text{Pb}\rightarrow.$

$^{203}\text{Tl}(p,4n)^{200}\text{Pb}\rightarrow^{200}\text{T}$

Positron emitters

$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$.

$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$

$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$

$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$

$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$

$\text{natNe}(d,x)^{18}\text{F}$

$^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$

$\text{natGa}(p,xn)^{68}\text{Ge}$

$^{85}\text{Rb}(p,4n)^{82}\text{Sr}$

Что нужно:

- Пневмопочта
- Работа по модернизации бокса (манипуляторы, приёмник пневмопочты и др.)
- Капитальный ремонт р/х пом. в к. ИРИС.
- Аналитическое оборудование.

Примерный состав группы по получению радионуклидов (не включая обслуживания работ на циклотроне):

- Руководитель группы
- 2 радиохимика или 1 радиохимик и 1 химик-аналитик
- 1 радиоинженер
- на стадии запуска-1 конструктор и 1-2

Таблица. Сравнение эффективности получения Sr-82
 $E_p = 80 \text{ MeV}$, масса мишени - 10 г/см^2

Метод	σ , мбарн	Выход с учётом эффективности метода, Ки/50 $\mu\text{А}\cdot\text{сутки}$	Содер жание р/а примесей, %
Радиохими я	120- 130	0,6-0,7	<1
Масс- сепаратор	25-30	0,01-0,015	?

Экспериментальное определение эффективности получения Sr на масс-сепараторе ISOLDE.

№ эксперимента	1	2	3	4	5*	6*	ср.
Эффективность, %	1,0	2,0	6,3	7,0	10,2	9,0	5,6

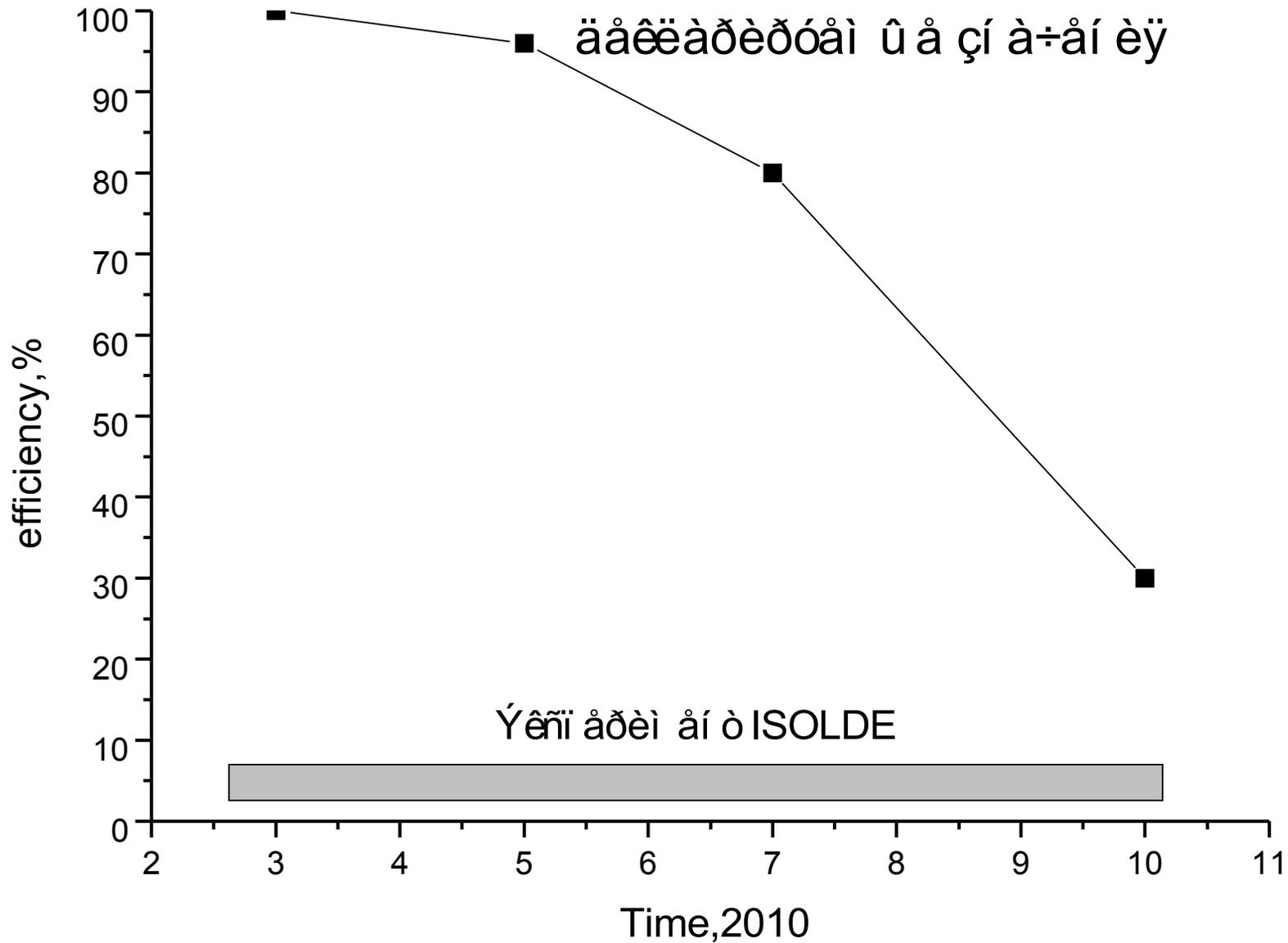
13,4 - Расчёт по экспериментальным данным выходов и сечений

2 ---- Прямое определение эффективности (мишень – Nb, W ионный источник, T = 2600°C)

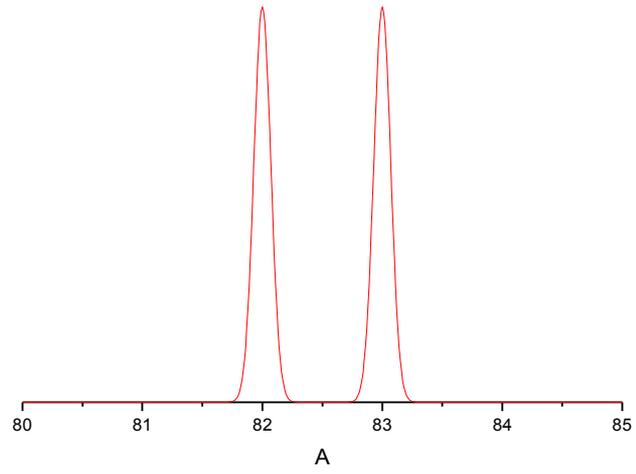
5*, 6* - то же, что и 3, 4, но использовались расчётные значения сечений

“ For both types (plazma and surface) of ion source this seems to have marked the end of their development in the direction of higher efficiencies by means of temperature and geometrical changes” H.Ravn

Таким образом, при прочих равных условиях (т.е., интенсивности протонного пучка и массы мишени) эффективность получения Sr-82 путём облучения рубидиевой мишени с последующим радиохимическим разделением не менее, чем в 50 раз выше, чем при получении на масс-сепараторе. Следует также заметить, что получение радионуклида – только первый этап в производстве фармпрепарата, а все последующие, т.е. растворение, приготовление генератора, определение химического и радиохимического состава требуют применения радиохимических и аналитических методов. Равным образом это относится и к производству других радиоизотопов



$I < 1\text{nA}$



$I > 100\text{nA}$

