

МІКРОТРОННИЙ ТЕХНЕЦІЙ 99М ДЛЯ ЯДЕРНОЇ МЕДИЦИНИ

М.В.Стець, ¹М.В. Гошовський, ²В.М. Бузаш, ³Н.В.Воловик,
³В.Г.Лющенко, ¹П.П. Ганич, ¹І.Ю.Кобаль, ¹О.Б.Шпеник,
³В.О.Чубарь†, ¹В.Т. Маслюк

¹Інститут електронної фізики НАН України, 294016, вул. Університетська, 21

²Ужгородський державний університет, 294000, вул. Другетів, 46

³Обласний онкологічний диспансер, 294000, вул. Бродковича, 2

Представлено дані ядерно-фізичного експерименту по наробці радіоізоотопу ^{99m}Tc з природного Мо для цілей ядерної медицини на мікротроні М30 ІЕФ НАН України. Представлено дані про часові та гамма-спектрометричні залежності отриманого ^{99m}Tc для різних схем отримання та про практичну доцільність його виробництва з використанням електронних прискорювачів.

Характерною ознакою сучасних наукових фундаментальних та прикладних досліджень є їх орієнтація на практичне, а зараз, і на комерційне використання. Це стосується і досліджень в галузі ядерної фізики, арсенал якої — ядерні реактори, прискорювачі заряджених частинок, вимірювальні аналітичні комплекси (багатоканальні амплітудні аналізатори, сцинтиляційні та напівпровідникові детектори), комп'ютерна техніка — використовуються безпосередньо в багатьох прикладних галузях, зокрема в медицині. Дослідження в галузі ядерної фізики ініціювали широке використання радіофармацевтичних препаратів (РФП) — медичних препаратів з радіоактивними нуклідами (РАН), (які є індикаторами для широкого кола методів радіонуклідної діагностики). Зформувалась окрема наукова галузь — ядерна медицина. Успіхи та проблеми ядерної медицини, в свою чергу, стимулюють дослідження в галузі ядерної фізики, зокрема в області отримання РФП. Кількість РАН, котрі можна отримати на ядерно-фізичних установках, досить велика (біля 1700). Суттєво менша їх кількість використовується безпосередньо в ядерній медицині, що зумовлено досить

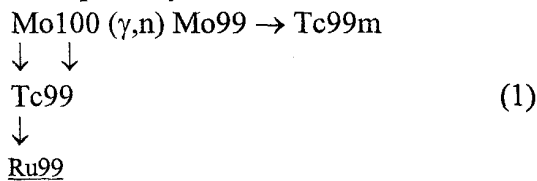
жорсткими умовами їх використання в РФП (допустимі радіаційні норми, токсичність, період напіввиведення, зручність використання для реєстрації, вартість отримання, та ін.).

Історично склалось так, що перші (довгоживучі) РФП почали випускатись на основі РАН, які отримувались на ядерних реакторах (т.зв. реакторні РФП), потім на циклотронах (т.зв. циклотронні РФП), кількість яких в світі відносно не велика. Реакторні та циклотронні РФП використовувались і використовуються у великих діагностичних центрах, котрі, природньо, розташовані у великих населених пунктах. Безперечні успіхи ядерної медицини, та накопичений досвід, зокрема про необхідність використання короткоживучих та ультракороткоживучих РАН, з одного боку, збільшення числа захворювань, де радіонуклідна діагностика особливо ефективна (перш за все онкозахворювання та хвороби серця), з іншого боку, диктують розширення сітки відповідних діагностичних центрів. Тому природньою є тенденція збільшення ядерно-фізичних установок (зокрема, циклотронів та лінійних прискорювачів), котрі безпосередньо працюють на ядерну медицину. Потреба в РФП безперервно

зростає, а сама індустрія їх отримання стала великим бізнесом [1].

Певне місце серед ядерно-фізичних установок займає прискорювач електронів-мікротрон. Мікротрон М-30 ІЕФ НАН України (максимальна енергія прискорених електронів — 25 МеВ, середній струм прискорених електронів — 10 мкА) на протязі багатьох років використовується для фундаментальних та прикладних ядерно-фізичних досліджень. Експериментальні дослідження для широкого списку хімічних елементів показали принципову можливість отримання РАН, які використовуються і можуть використовуватись в ядерній медицині. Це, перш за все, йод-123, азот-13, технецій-99m та інші. Однак, слід заважити, що відносно невеликі струми прискорених електронів (в порівнянні зі струмами лінійних прискорювачів) та часові обмеження на неперервну роботу прискорювача, на протязі багатьох років були гальмом для отримання комерційних мікротронних РАН і, відповідно, РФП. Тільки в останні роки, із зростанням потреб в короткоживучих та ультракороткоживучих РФП, використання електронних прискорювачів і, зокрема, мікротрона в ядерній медицині стає реальним і рентабельним [2].

До відносно короткоживучих РАН можна віднести технецій-99m, котрий отримується внаслідок ядерної реакції, та схеми розпаду:



Деякі ядерно-фізичні характеристики: Тс99m: енергія основної лінії — 140,5 кеВ (квантовий вихід — 86,9%); період напіврозпаду — 6,02 години; Мо99: енергія основних ліній — 140,5 кеВ (4,95%), 181,1 кеВ (6,06%), 739,5 кеВ (12,2%), 777,9 кеВ (4,34%); період напіврозпаду — 66 годин.

Якщо використовується природній молібден, котрий є сумішшю стабільних

ізоотопів: Мо92 (ізоотопний вміст 15,86%), Мо94 (9,12%), Мо95 (15,7%), Мо96 (16,5%), Мо97 (9,75%), Мо98 (23,75%), Мо100 (9,62%), тоді необхідно брати до уваги можливість утворення і інших РАН, внаслідок як (γ, n) , так і інших ядерних реакцій $(\gamma, p; n, \gamma; \gamma, \alpha; \dots)$ та інших).

Ці, а також інші проблеми вирішувались в експерименті, виконаному на мікротроні М-30 ІЕФ НАНУ в інтервалі енергій 15 — 19 МеВ. (Експериментальні дані приведені для енергії 18 МеВ). Основною метою експерименту була оцінка можливостей отримання Тс99m в якості РФП. Молібден, підготовлений у вигляді металевих ошурків (8 зразків, 25 г кожен) опромінювався гальмівними квантами на протязі 30 хв. і 2 годин. Була забезпечена еквідозність опромінення. Після опромінення зразки молібдена розміщувались в стандартній хімічній арматурі, яка забезпечувала елюцію (промивання та вимивання) Мо і Тс. В якості розчинів використовувались: дистильована вода; 0,9% — та 5% — водні розчини NaCl. Отримані зразки розчинів (котрі можна, в першому наближенні, розглядати як модельні РФП), а також зразки опроміненого Мо вимірювались послідовно на гамма-спектрометричному комплексі (багатоканальний амплітудний аналізатор NTA-512В, підсилювальне обладнання, напівпровідниковий Ge(Li)-детектор ДГДК-100В).

Всі експериментальні процедури здійснювались в умовах лабораторії з відповідними для таких робіт нормами радіаційної безпеки.

1. Оцінка чистоти молібдена та зразків розчинів.

Поскільки опромінення та гамма-спектрометрія опромінених зразків є основним компонентом активаційного аналізу, виконувався аналіз чистоти молібдену та зразків розчинів. В межах чутливості гамма-активаційного аналізу ніяких домішок в зразках молібдену та розчинів не виявлено, однак, ці дослідження необхідно продовжити при більших тривалостях опромінення Ті, а

також виконати аналіз чистоти з використанням інших аналітичних мтодів.

Однозначно ідентифіковані основні лінії Tc99m і Mo99.

2. Оцінка залежності активації зразків від тривалості опромінення.

Як вказувалось вище, було виконано 2 цикли опромінення: 0,5 год. і 2 год.

Активність зразка А можна оцінити за формулою:

$$A \sim m\lambda^{-1}(1 - \exp(-\lambda TI)) \cdot \exp(-\lambda TD) \cdot (1 - \exp(-\lambda TC)) \quad (2)$$

де: λ — стала розпаду; TD — тривалість охолодження (проміжок часу між закінченням опромінення і початком виміру); TC — тривалість виміру; m —

маса зразка. Реальна геометрія та режими опромінення вимагають експериментальної перевірки.

Експериментальні дані для зразків Мо (зразки (1 +2) і (5)) приведені в таблиці 1, де: $A_p = \Delta S \cdot (\epsilon \cdot m \cdot TC)^{-1}$ — відносна питома активність зразка (питома активність, визначена з точністю до значень квантових виходів та поправок на реальну геометрію виміру), ΔS — площа аналітичного піка в апаратурному гамма-спектрі; ϵ — фото- ефективність реєстрації гамма-квантів; $K = A_p(Tc99m + Mo99) / A_p(Mo99)$ — відношення відносних питомих активностей, визначених по лініям 140,5 кеВ технеція 99m + молібдена 99 і 181,1 кеВ молібдена 99, відповідно.

Таблиця 1.

№ виміру	1		2		3		4		5	
	A_p TD	K	A_p TD	K	A_p TD	K	A_p TD	K	A_p TD	K
TI=0,5год. Зр. (1 +2), 3,5 г	3405 31 год.	15,1	2358 51 год.	14,0	1221 143 год.	13,2	421 248 год.	16,3	126,4 342 год.	13,0
TI=2год. Зр. (5) 0,85 г	18840 25 год.	15,3	16360 47 год.	15,6	6977 117 год.	13,2	37,09 222 год.	15,9	1077 316 год.	13,1

З таблиці 1 видно, що збільшення тривалості опромінення TI веде до збільшення значень A_p . Зауважимо, що теоретично максимальне значення TI ~ 6 періодів напіврозпаду Mo99 ~ 400 год.; однак для мікротрона М-30 можна практично реалізувати — 8 -10 год. Однак видно, що і для таких, відносно невеликих значень TI, реалізованих в експерименті (0,5 год. і 2 год.), тривалість використання молібдена як генератора технеція 99m може бути досить великою (10 — 15 діб).

Значення параметра К вказує на домінуючий вклад в активність $A_p(Tc99m + Mo99)$ саме Tc99m, а стабільність К — на факт розпаду Mo99 саме по схемі (1), або іншими словами, на генерацію Tc99m з

Mo99. Слід зауважити, що для TD = 0 — 25 год. значення К змінюється більш суттєво.

3. Оцінка дії різних розчинів.

Як вже вказувалось, в експерименті використовувались різні типи розчинів, та різні способи елюції. В таблиці 2 приведено дані для зразків (50 г кожен): дистильованої води (зразок 6/0), 0,9% — і 5% — NaCl — водних розчинів (зразки 7/1 і 8/5, відповідно); елюція здійснювалась шляхом інфузії (настоювання) розчинів на опромінені зразках Мо. Тривалість елюції — 35 хв.; початок елюції — через 3 год. 5 хв. після закінчення опромінення; тривалість опромінення — 2 год.

Таблиця 2.

№ виміру	1		2		3	
	A_n TD	K	A_n TD	K	A_n TD	K
Зр. 6/0	3,4 4 год.	3,55	10,54 26 год.	14,2	8,6 47 год.	13,6
Зр. 7/1	8,3 4 год.	7,65	11,7 25 год.	13,9	9,7 48 год.	14,4
Зр. 8/5	7,13 5 год.	9,3	8,35 26 год.	14,6	7,8 48 год.	13,8

Аналіз даних, приведених в таблицях 1 і 2 вказує на:

— суттєво менші значення $A_n(Tc99m + Mo99)$ в розчинах, в порівнянні із значеннями $A_n(Tc99m + Mo99)$ для металічного молібдена;

— наявність певного максимуму значень $A_n(Tc99m + Mo99)$ для TD ~ ~ 25 год.;

— залежність значень параметра K від TD в інтервалі TD = 0 — 25 год., і на його відносну стабільність та близькість до значень K для металічного молібдену.

4. Оцінка залежностей відносних питомих активностей від початку елюції і її тривалості.

В експерименті оцінювалась можлива тривалість отримання Tc99m з одного і того ж зразка опроміненого Mo. Ми вказували, що тривалість використання

мікротронного Mo-генератора може бути 10 — 15 діб. В таблиці 3 приведені значення A_n і K для різних значень TDE — інтервалу часу між кінцем опромінення і початком елюції, і тривалостей TE самої процедури елюції. Зразок 8/5 (50 г 5% — NaCl — водного розчину) заливався в хімічну склянку, де знаходився опромінений зразок металічного молібдена (TI = 2 год.). Видно, що значення $A_n(Tc99m + Mo99)$ залежить від TDE; це вказує на відносно невелику швидкість дифузії молібдена та технеція з металу в розчин, що в свою чергу, накладає певну межу на тривалість використання одного і того ж зразка Mo, як генератора Tc99m. Цей висновок підтверджується і для інших типів розчинів і способів елюції, котрі досліджувались.

Таблиця 3.

	$A_n(TD)$	K
Зр. 8/5; TDE = 5 год.; TE = 17 год.	4,61 (49 год.)	14,4
Зр. 8/5; TDE = 32 год.; TE = 14 год.	1,85 (51 год.)	15,6
Зр. 8/5; TDE = 192 год.; TE = 26 год.	0,4 (221 год.)	4,9

5. Оцінка різних способів елюції.

В експерименті оцінювались також різні (відносно нескладні) способи елюції. Крім вказаного вже способу інфузії використовувався також протік розчинів через опромінені зразки молібдена, без, а

також протік і з використанням алюмінію (Al_2O_3), котрий є широко використовуваним сорбентом. В таблиці 4 приведені значення відносних питомих активностей $A_n(Tc99m + Mo99)$ і значення K для двох способів елюції: 1 — інфузія на

опромінену молибдені (50 г 5% — NaCl — водного розчину; TDE = 6 год; TE = 30 хв.; зразок 4/5 е), і наступний протік отриманого розчину через алюмінію; 2 —

інфузія 50 г 5% — NaCl — водного розчину на зразкові опроміненого Мо (TDE = 6 год.; TE = 15 год.; зразок 4/5 H1); тривалість опромінення — 0,5 год.

Таблиця 4.

	$A_{\text{п}}(\text{TD})$	К
Зр. 4/5 е; TDE = 6 год.; TE = 0,5 год.	1,31 (21 год.)	9,46
Зр. 4/5 H1; TDE = 6 год.; TE = 15 год.	0,88 (22 год.)	10,7

З врахуванням невеликої швидкості дифузії молибдена і технеція з металу в розчин можна вважати, що суттєвої різниці між вказаними способами елюції нема.

Аналіз приведених експериментальних даних (всього для енергії прискорених електронів 18 — 19 МеВ виконано 89 експериментальних вимірів; для енергії 15 — 16 МеВ ~ 30) дозволяє сформулювати певну проблематику, котра потребує подальшого вирішення. Це, зокрема:

Відносно великі значення відносних питомих активностей $A_{\text{п}}(\text{Tc}^{99\text{m}} + \text{Mo}^{99})$ для металічного молибдена і невеликі значення $A_{\text{п}}(\text{Tc}^{99\text{m}} + \text{Mo}^{99})$ для отриманих розчинів вказують на необхідність оптимізації досліджень з метою підвищення степені елюції $^{99\text{m}}\text{Tc} +$

^{99}Mo . Важливою є проблема підвищення загальної активності (мінімум на 3 порядки) Мо-генератора.

2. Відносно стабільні значення параметра К для різних типів розчинів та способів елюції вказують на необхідність вирішення проблеми підвищення степені екстракції $\text{Tc}^{99\text{m}}$ з суміші $\text{Tc}^{99\text{m}} + \text{Mo}^{99}$. Розробка необхідних і відносно дешевих способів сорбції ізоотопів молибдена — це проблема, від якої суттєво залежить використання мікротронного $\text{Tc}^{99\text{m}}$ в РФП.

Вирішення вищевказаних проблем приведе до збільшення радіаційних навантажень на мікротрон, і тому актуальною є проблема забезпечення рентабельності.

1. 1. Н.П. Дикий, А.Н. Довбня, Е.П. Медведєв, Ю.Д. Тур, В.Л. Уваров, ВАНТ, Сер. Ядерно-физические исследования. 1997, вип. 4,5 (31.32), т. 11, с. 1-208.

2. 2. М.Г. Давидов, С.А. Мерескин, Радиохимия, 1993, № 5, с. 91-96.

3.

THE MICROTRON $^{99\text{m}}\text{Tc}$ FOR NUCLEAR MEDICINE

M.V. Stets¹, M.V. Hoshovskij¹, V.M. Buzash², N.V. Volovik³, V.G. Illuschenko³, P.P. Ganich¹, I.J. Kobaly¹, O.B. Shpenik¹, †V.O. Tchubar³ and V.T. Maslyuk¹

¹Institute of Electron Physics Ukrainian National Academy of Sciences, 21, Universitetska St., Uzhgorod, 294016, Ukraine

²Uzhgorod State University, 46, Drugetiv St., Uzhgorod, 294000, Ukraine

³Regional Oncological Hospital, 2, Brodkovitcha, Uzhgorod, 294016

The experiment on the production of the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from the natural Mo for nuclear medicine purposes has been performed at the M30 microtron. The time- and gamma-spectrometric dependencies of the radio- preparations obtained are presented.