

PRODUKCJA TECHNETU-99M W CYKLOTRONACH MEDYCZNYCH (ALTERNATYWNE METODY PRODUKCJI TECHNETU-99M)

Józef L. Parus, Renata Mikołajczak

Wstęp

Do produkcji izotopów dla celów badawczych lub do celów medycznych niektóre z izotopów nie są jeszcze powszechnie wytwarzane i wykorzystuje się obecnie na świecie dwanaście reaktorów jądrowych. Część tych reaktorów wytwarza izotopy na potrzeby krajów, w których się znajdują. Sześć z nich wytwarza większość używanych na świecie izotopów do celów medycznych. Kanadyjski National Research Universal (NRU) w Chalk River i holenderski High Flux Reactor (HFR) wytwarzają 80% światowego zużycia molibdenu-99 i w 100% pokrywają potrzeby Ameryki Północnej.

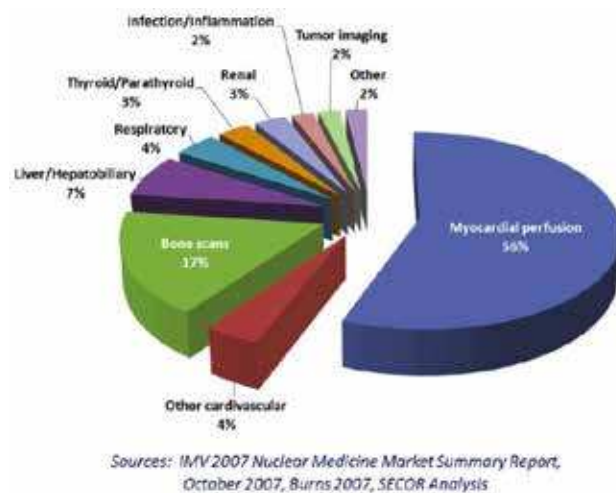
Pozostałe cztery reaktory to belgijski BR2, francuski OSIRIS, południowoafrykański SAFARI-1 i australijski OPAL. Większość z tych reaktorów pracowała w ostatnich latach z krótkimi lub dłuższymi przerwami powodując poważne braki w dostarczaniu molibdenu-99, szczególnie do USA. Reaktory te, to w przybliżeniu obiekty 50-letnie i należy się liczyć z ich unieruchomieniem w najbliższych 5 latach [1].

W kilku krajach podejmowane są próby budowy nowych instalacji, lecz postęp jest dość powolny. Poważną przeszkodą w przyszłej produkcji ^{99}Mo jest przechodzenie z wysokoenergetycznego ^{235}U do 90% na uran o wzbogaceniu nieprzekraczającym 20%.

Symbol ^{99m}Tc oznacza technet będący produktem rozpadu ^{99}Mo . ^{99m}Tc jest najszerzej stosowanym izotopem promieniotwórczym w medycynie do badań diagnostycznych. Liczba wykonywanych rocznie przy jego użyciu diagnoz wynosi obecnie ponad 30 mln., z czego ponad 80% w Stanach Zjednoczonych.

Rys.1 przedstawia rodzaje procedur medycyny nuklearnej przeprowadzanych przy użyciu ^{99m}Tc [2]. Ten bardzo wszechstronny radioizotop może być użyty do wytwarzania ponad 20 różnych związków, które mogą być zastosowane do zbadania funkcjonowania wielu ludzkich organów. Przykładowo, w połączeniu z cząstkami albuminy po wstrzyknięciu do żyłnym ^{99m}Tc jest wychwytywany w naczyniach krwionośnych płuc i pomaga zidentyfikować obszary z obniżonym lub zbrakaniem przepływu krwi (embolia płucna). Użyte do obrazowania dawki są nieduże i z powodu krótkiego okresu półtrwania izotop ten znika z organizmu po kilkudziesięciu godzinach.

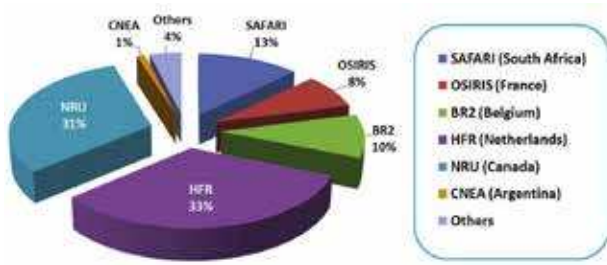
Technet jest pierwiastkiem o liczbie atomowej 43 nie wystę-



Rys.1. Procedury medyczne z użyciem ^{99m}Tc (1,2)

pującym w przyrodzie. Jego izotopy promieniotwórcze otrzymuje się w reakcjach jądrowych, w największych ilościach w procesie rozszczepienia ^{235}U . Głównym produktem jest ^{99}Tc o okresie połowicznego zaniku wynoszącym 211 tysięcy lat. To umożliwiło wydzielenie go w ilościach wielu kilogramów w procesie przerobu wypalonego paliwa reaktorowego. Dzięki temu chemia tego pierwiastka jest bardzo dobrze poznana. ^{99m}Tc jest izomerem jądrowym tego izotopu o okresie połowicznego zaniku wynoszącym 6 godzin. Pierwiastek ten przewidywany przez Mandelejewa jako eka-mangan został odkryty w 1937 r. przez C. Perriera i E. Segre w próbce molibdenu bombardowanej deuteronami przez E.O. Lawrence'a w jego cyklotronie w Kalifornii.

Obecnie znane są izotopy technetu o kolejnych liczbach masowych od 85 do 118 przy czym 15 z tych izotopów posiada izomery jądrowe. Najkrótszy okres połowicznego zaniku to ok. 50 milisekund. Izotopy na krańcach tego przedziału mają $T_{1/2}$ od milisekund do sekund. Najdłuższe $T_{1/2}$ mają: ^{98}Tc $\approx 4,2 \times 10^6$ lat, ^{97}Tc $\approx 2,6 \times 10^6$ lat i wspomniany wyżej ^{99}Tc . Izotopy do liczby masowej 97 są emiterami β^+ i rozpad do Mo od liczby masowej 98 są emiterami β^- i rozpad do Ru .



(adapted from Natural Resources Canada, 2009a)

Rys.2. Udział poszczególnych reaktorów w produkcji globalnej technetu-99m (1)

Otrzymywanie technetu (^{99m}Tc)

Izotop ten otrzymuje się z rozpadu ^{99}Mo o $T_{1/2} = 66$ go dzin. ^{99}Mo produkowany jest w ilościach wielu megacurie rocznie w reaktorach jądrowych w procesie rozszczepienia ^{235}U . Wydajność powstania tego radioizotopu wynosi 6% na jeden akt rozszczepienia. Stop z aluminium uranu o wzbogaconiu na poziomie 93% w izotop ^{235}U , w obudowie również aluminiowej, napromieniowuje się w reaktorze jądrowym w strumieniu neutronów termicznych wynoszącym od 1 do $2 \times 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$, w czasie od 100 do 150 godzin. Po wyjęciu z reaktora i odczekaniu ok. 10 godzin napromieniowany stop poddaje się działaniu roztworu kwasu azotowego albo ługu sodowego. W wyniku tego procesu ^{99}Mo przechodzi do roztworu wraz z innymi produktami rozszczepienia i uranem jeżeli rozpuszczenie odbywa się w kwasie. Z tego bardzo promieniotwórczego roztworu oddziela się ^{99}Mo i oczyszcza od innych produktów rozszczepienia. Ze względu na wysoką radioaktywność proces ten jest niebezpieczny dla otoczenia i musi być prowadzony zdalnie w komorach chroniących personel przed promieniowaniem beta i gamma. Cały proces obejmuje kilka etapów i wytwarza się w nim znaczna ilość wysoko promieniotwórczych odpadów.

Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, zwany generatorem technetowym, jest urządzeniem do oddzielania i załadowania technetu z ^{99}Mo . Składa się on z kolumny szklanej wypełnionej tlenkiem glinu długości około 6 cm z rurkami, zaworami i ściankami do ekstrakcji technetu oraz z obudowy ołowianej dla osłony przed promieniowaniem. Kolumna jest załadowana ^{99}Mo w zakładzie produkującym generatory przed wysłaniem do szpitala. Powstały technet jest wmywany z kolumny roztworem soli fizjologicznej. ^{99m}Tc może być wmywany z generatora codziennie, przez około dwa tygodnie. Otrzymany w ten sposób technet-99m jest przetwarzany w radiofarmaceutyk tuż przed podaniem pacjentowi przy użyciu zestawu farmaceutycznego przygotowanego przez autoryzowanego producenta. Obecnie w użyciu są co najmniej 23 zestawy do badania różnych funkcji organizmu człowieka [7].

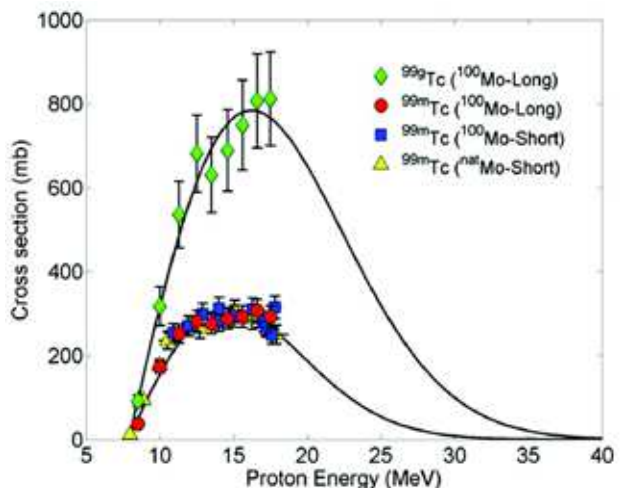
W związku z częstym zakłóceniem pracy reaktorów zaczęto intensywnie poszukiwać alternatywnych metod produkcji ^{99m}Tc . Od 1971 r. znana była metoda produkcji tego izotopu w cyklotronie w reakcji $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ [4].

Przeprowadzono szereg badań nad określeniem przekrojów czynnych, wydajności reakcji, czystości produktu wydzie-

lonego z napromieniowanego protonami molibdenu [3,5,6] Molibden posiada 7 naturalnych izotopów. Ich zawartości procentowe podano w tabeli 1. W tabeli tej podano także skład izotopowy dostępnych na rynku produktów wzbogaconych w izotop o liczbie masowej 100 [6].

Wszystkie 7 izotopów naturalnego molibdenu wchodzi w reakcje jądrowe z protonami poczynając od energii protonu równej 8 MeV. Dlatego bardzo ważne jest użycie protonów o takiej energii, aby ilość wytworzonych niepożądanych izotopów technetu była jak najmniejsza. W tabeli 2 zestawiono izotopy technetu, których obecność w wydzielonym po napromieniowaniu ^{99m}Tc powinna być możliwie najniższa. W tabeli podano także 3 izotopy o $T_{1/2}$ większym niż 10^5 lat, które można traktować jako izotopy niepromieniotwórcze, ale nie pożądane w produkcji ^{99m}Tc , gdyż będą one zmniejszały jego aktywność właściwą. Są to izotopy ^{97}Tc , ^{98}Tc i ^{99}Tc . Natomiast radioaktywność izotopów o okresach połowicznego zaniku porównywalnych do ^{99m}Tc będzie zwiększać ryzyko narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Są to ^{93}Tc , ^{94}Tc , ^{95}Tc i ^{96}Tc i ich izomery. Na podstawie rozległych badań teoretycznych przy użyciu różnych kodów opisujących wydajność reakcji stwierdzono, że najkorzystniej jest używać energii protonów w zakresie od 16 do 19 MeV. Wtedy wydajność produkcji ^{99m}Tc jest największa przy minimalnej zawartości skażających izotopów. Są to wyniki obliczeń teoretycznych i do tej pory brakuje potwierdzeń eksperymentalnych.

Każdy z 7 izotopów molibdenu w wyniku bombardowania protonami o energii od 10 do 20 MeV jako produkt reakcji daje izotop technetu. Istnieje kilka kodów komputerowych do wyliczeń przekrojów czynnych w zależności od energii protonów. Wartości przekrojów czynnych dla energii protonów 10, 16, 19, 20, 24, 30 MeV wyliczone kodem EMPIRE dla wszystkich 7 izotopów znaleźć można w literaturze [6].



Rys.3. Doświadczalna krzywa wzbudzenia reakcji $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ i $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$. Short odnosi się do napromieniowania 600 sekund przy prądzie $1 \mu\text{A}$. Long to 10-godzinne napromieniowanie przy prądzie $20 \mu\text{A}$, ^{100}Mo – wzbogacenie 97,5%, ^{nat}Mo – naturalny Mo z zawartością ^{100}Mo 9,63%

Dla izotopu Mo^{100} przekroje czynne reakcji p, n za wiera tabela 3. Podano również inne izotopy. Dla energii 16 i 19 MeV przekrój czynny wynosi dla reakcji produkcji ^{99m}Tc ok. 860 mb podczas gdy ten przekrój dla produkcji ^{99m}Tc wynosi ok. 200 mb. W rezultacie wyprodukowany ^{99m}Tc będzie silnie rozcieńczony bezużytecznym ^{99}Tc .

Doświadczalne wyznaczenie przekrojów czynnych dla tych 2 reakcji i powyższego przedziału energii dało wynik od powiednio ~ 800 mb dla ^{99}Tc and ~ 300 mb dla ^{99m}Tc . Stosunek wartości zmierzonych jest korzystniejszy niż wyliczonych. Prawdopodobnie jest to wynikiem dodatkowej produkcji ^{99m}Tc z rozpadu ^{99}Mo wytworzonego w tarczy ^{100}Mo w reakcji p, n .

Wyliczone wydajności produkcji ^{99m}Tc dla energii od 16 do 10 i od 19 do 10 MeV przy grubości nasycenia tarczy wynoszą odpowiednio 2809 i 4235 MBq/mA [6].

Wydajność ^{99m}Tc z grubej tarczy, wyliczona na podstawie zmierzonych przekrojów czynnych, po 6 godzinnym naświetlaniu przy prądzie wiązki $500 \mu A$ i energii protonów w zakresie energii 18-10 MeV wynosi ok. 1,15 TBq [31 Curie]. Stosunek wagowy ^{99m}Tc do $^{99m+99g}Tc$ wynosi przy tym ok. 21%, co odpowiada temu stosunkowi dla ^{99m}Tc uzyskanego z generatora $^{99}Mo/^{99m}Tc$ w 24 godzinnym cyklu eksploatacji [5].

Na podstawie tych ustaleń można stwierdzić, że produkcja ^{99m}Tc może być akceptowalną metodą wytwarzania za miast technologii opartej na użyciu reaktora jądrowego.

Grubość tarczy napromieniowanej jest również bardzo ważna. Chodzi o to, aby protony nie ulegały zbyt silnemu spowolnieniu co zwiększy wydajność reakcji p, n prowadzącej do zwiększonej produkcji bezużytecznego ^{100}Tc , co prawda o bardzo krótkich $T_{1/2}$.

^{100}Mo jest dostępny w postaci folii metalowej, której można użyć jako materiału tarczowego. Oczekuje się zwiększonej produkcji z tarcz ze sproszkowanego ^{100}Mo , otrzymanych przez prasowanie i spiekanie. Innym kierunkiem prac jest elektroliza ze stopionych soli czy cieczy jonowych.

Oczekuje się również przeprowadzenia doświadczeń produkcyjnych przy dużych prądach wiązki protonów (do 1 mA). Mogą wtedy pojawić się problemy z odprowadzeniem ciepła z napromieniowanej tarczy. W każdym razie przygotowanie tarczy do napromieniowania wymagać będzie dalszych prac rozwojowych.

Z powodu krótkiego $T_{1/2}$ technetu-99 wymagany jest szybki przerób napromieniowanej tarczy. Z doświadczeń własnych i dostępnej literatury wiadomo, że rozpuszczenie metalicznej tarczy ^{100}Mo można zrealizować w czasie poniżej 30 minut. Wydzielenie i oczyszczenie ^{99m}Tc to następane ok. 1/2 do 1 godziny [9].

Czas transportu do placówki medycznej powinien być również krótki, ok. 1 do 2 godzin. A więc cyklotron winien się znajdować w odległości do kilkudziesięciu kilometrów od miejsca zastosowania izotopu, czyli w pobliżu większych ośrodków miejskich. Ze względu na znaczną wartość praktycznie czystego ^{100}Mo konieczny będzie odzysk materiału

tarczowego do ponownego zastosowania. Konieczna jest tutaj bliska współpraca z producentem tarcz do napromieniowania. Ten sposób produkcji generować będzie niewielką ilość wysokoaktywnych odpadów tam gdzie elementy urządzenia produkcyjnego będą bezpośrednio napromieniowane protonami. Ważna jest minimalna zawartość sodu np. w bectonie. Odpady z przeróbki napromienionych tarcz będą nisko aktywne.

Tabela 1. Skład izotopowy (%) naturalnego i wzbogaconego molibdenu [6]

Wzbogacenie 99,54% ^b	Wzbogacenie 97,39% ^a	Naturalny	Izotop
0,0060	0,005	14,85	^{92}Mo
0,0051	0,005	9,25	^{94}Mo
0,0076	0,005	15,92	^{95}Mo
0,0012	0,005	16,68	^{96}Mo
0,0016	0,01	9,55	^{97}Mo
0,41	2,58	24,13	^{98}Mo
99,54	97,39	9,63	^{100}Mo

^a Trace 2011

^b Isoex 20111

Tabela 2. Izotopy technetu mogące stanowić zanieczyszczenia ^{99m}Tc [10]

Produkt rozpadu	Rodzaj rozpadu	Okres półtrwania	Izotop
^{93}Mo	β^+	2,75 h	^{93}Tc
^{93}Tc ^{93}Mo	IT 76,6% β^+ 23,4%	43,5 min	^{93m}Tc
^{94}Mo	β^+	293 min	^{94}Tc
^{94}Mo ^{94}Tc	β^+ 99,9% IT 1,1%	52,0 min	^{94m}Tc
^{95}Mo	β^+	20,0 h	^{95}Tc
^{95}Mo ^{95}Tc	β^+ 96,2% IT 3,88%	61 d	^{95m}Tc
^{96}Mo	β^+	4,28 d	^{96}Tc
^{96}Tc ^{96}Mo	IT 98% β^+ 2%	51 min	^{96m}Tc
^{97}Mo	EC	$2,6 \times 10^6$ a	^{97}Tc
^{97}Tc ^{97}Mo	IT 99,66% EC 3,34%	91,48 d	^{97m}Tc
^{98}Ru	β^-	$4,23 \times 10^6$ a	^{98}Tc
^{99}Ru	β^-	$2,111 \times 10^5$ a	^{99}Tc
^{99}Tc ^{99}Ru	IT 99,99% β^- 0,0037%	6,0058 h	^{99m}Tc

Tabela 3. Wyliczone teoretycznie przekroje czynne dla produkcji niektórych izotopów technetu [6]

Izotop	T1/2	Produkty rozpadu	Reakcja	Przekrój czynny (mb)					
				10 MeV	16 MeV	19 MeV	20 MeV	24 MeV	30 MeV
Tc:97*	4,2×10 ⁶ yr	→Mo:97*	Mo:97(p,n) Mo:98(p,2n)	608 0	154 825	61,7 933	48,5 948	26,2 648	16,6 182,2
Tc:97m	91,4 d	96%→Tc:97 4,2×10 ⁶ yr →Mo:97* 4%→Mo:97*	Mo:97(p,n) Mo:98(p,2n)	111 0	24,6 156	13,1 143	11,4 135	8,23 82,9	5,74 30,7
Tc:98*	4,2×10 ⁶ yr	→Ru:98*	Mo:98(p,n) Mo:100(p,3n)	728 0	110,0 0	51,9 101	43,7 210	28,5 691	18,9 723
Tc:99* Tc:99m	2,1×10 ⁵ yr 6,01 h	→Ru:99* →Tc:99g 2,1×10 ⁵ yr →Ru:99*	Mo:100(p,2n) Mo:100(p,2n)	318,4 154	864 213,5	858,9 179,8	777,8 155,8	356,3 74,9	110,3 31,9

* izotopy stabilne

Autorzy realizują projekt dofinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju ze środków publicznych, w ramach Programu Badań Stosowanych, „Alternatywne metody produkcji technetu-99m”, umowa nr PBSI/A9/2/2012.

W projekcie współpracują: Narodowe Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej oraz Środowiskowe Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego.

prof. dr hab. Józef L. Parus,
dr hab.inż. Renata Mikołajczak,
Ośrodek Radioizotopów POLATOM,
Narodowe Centrum Badań Jądrowych,
Otwock

Literatura:

- [1] Report of the Expert Review Panel on Medical Isotope Production, Presented to the Minister of Natural Resources Canada 30 November 2009.
- [2] Non HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m, IAEA Nuclear Energy Series No. NF-5.4, IAEA, Vienna, 2013.
- [3] Lagunas-Solar, M.C., Accelerator production of ^{99m}Tc with proton beams and enriched ¹⁰⁰Mo targets, Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m, IAEA TECDOC-1065, IAEA, Vienna 1999 87-112.
- [4] Beaver, I.E., Hupf, H.B., Production of ^{99m}Tc on a medical cyclotron; a feasibility study, Journal of Nuclear Medicine, 12(11) 1971 739-49.
- [5] Gagnon K., Bernard F., Kovacs M., et al, Cyclotron Production of ^{99m}Tc: Experimental measurement of the ¹⁰⁰Mo(p,x)⁹⁹Mo, ^{99m}Tc and ^{99g}Tc excitation functions from 8 to 18 MeV, Nuclear Medicine and Biology, 38 (2011) 907-916.
- [6] Celler, A., Hou, X., Benard, F., Ruth, T., Theoretical modeling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets, Physics in Medicine and Biology, 56 (2011) 5469-5484.
- [7] IAEA, Technetium-99m Radiopharmaceuticals, Manufacturing of Kits, IAEA Technical Report Series, No. 466, IAEA, Vienna (2008).
- [8] Chalk River Resumes; other Isotope Producers Announce Shutdowns, Journal of Nuclear Medicine 55(1) 2014, Newsline 9N.
- [9] Morley, T.J., Dodd M., Gagnon K., et al, An automated module for separation and purification of cyclotron produced ^{99m}TcO₄, Nuclear Medicine and Biology, 39 (2012) 551-550.
- [10] Tuli J.K., Nuclear Wallet Cards, 2011, National Nuclear Data Center, www.nndc.bnl.gov