

Производство реакторных изотопов для медицины

Р.А.КУЗНЕЦОВ

НИТИ ИМ.С.П.КАПИЦЫ УЛГУ

Ноябрь 1895 – открытие В. Рентгеном флюоресценции платиноцианидо бария, индуцированной «электрическим» полем. Первый рентгеновский снимок костей руки человека (спасибо Анне Берте Людвиг)

1 марта 1896 года – открытие Анри Беккерелем явления радиоактивности

В 1901 году Беккерель отправился в Англию на заседание Королевского Общества, имея в кармане своего жилета образец радия. Первый радиационный ожог. Это навело на мысль, что радиация может быть использована для лечения раковых опухолей.

Первые опыты радиотерапии с использованием РФП

1938 год – лечение хронической миелогенной лейкемии с использованием ^{32}P

1942 год – получены экспериментальные доказательства аккумуляции ^{131}I в щитовидной железе

1949 год - лечение карциномы щитовидной железы с использованием ^{131}I . Пациентка жила после этого почти 50 лет

Сороковые годы – первое успешное использование ^{89}Sr для паллиативного лечения пациента с костными метастазами

60-80 г.г. - развитие технологий получения радионуклидов, доступных для крупномасштабного производства (P-32 , I-131 , Sr-89 , Y-90 и др.)

Способы получения радионуклидов медицинского назначения

Природные (например, Ra-226 \longrightarrow Rn-222)

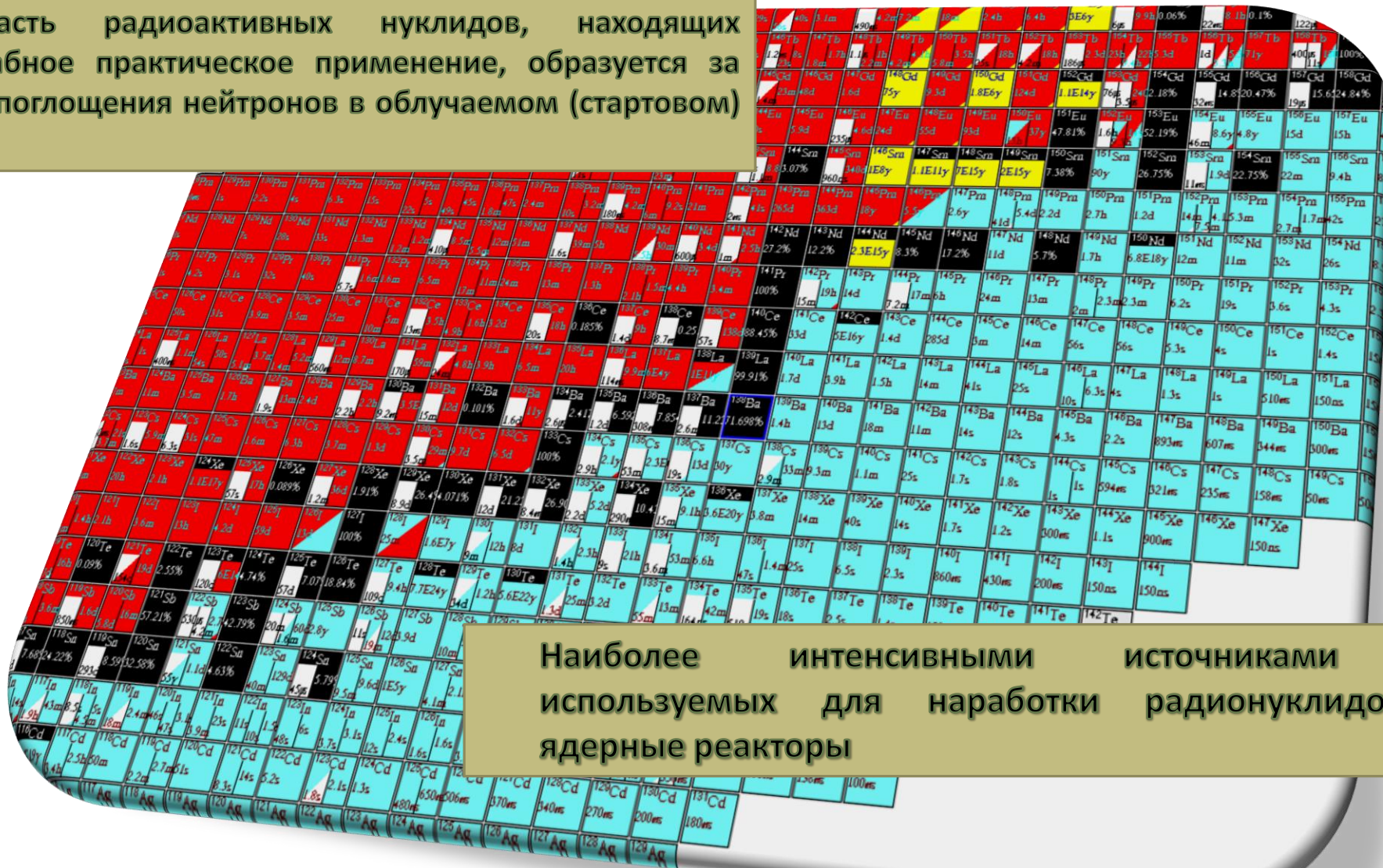
Облучение в ускорителях заряженных частиц (короткоживущие, УКЖ радионуклиды, как ^{123}I , ^{18}F)

Облучение в реакторах

Выделение из осколков деления (^{99}Mo , ^{131}I , ^{90}Sr)

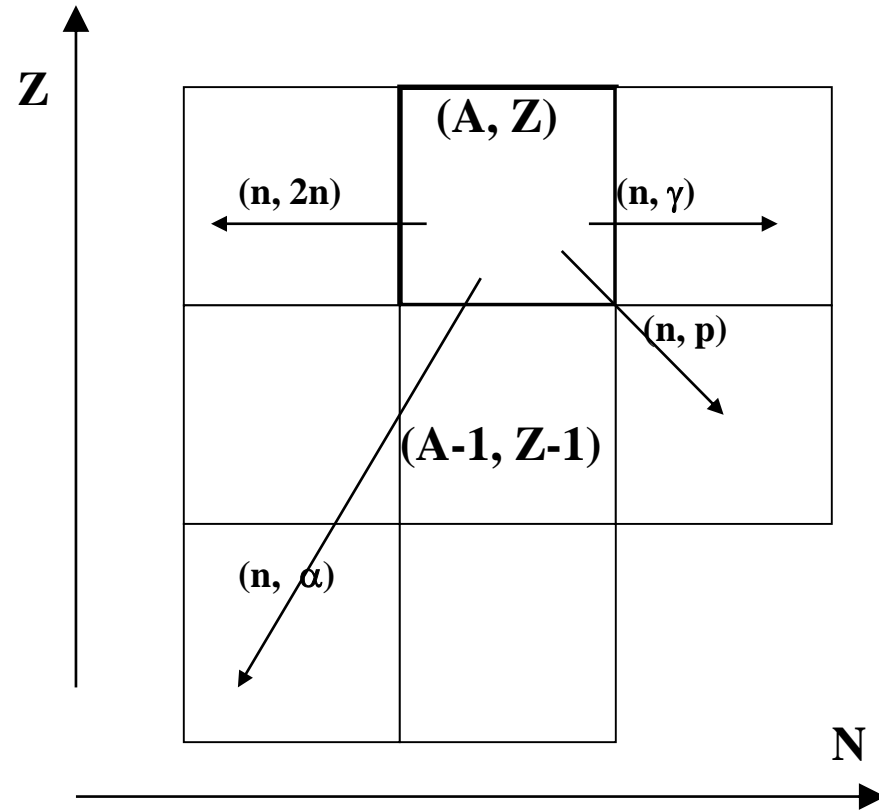
Радионуклидные генераторы

Основная часть радиоактивных нуклидов, находящихся крупномасштабное практическое применение, образуется за счет реакций поглощения нейтронов в облучаемом (стартовом) материале



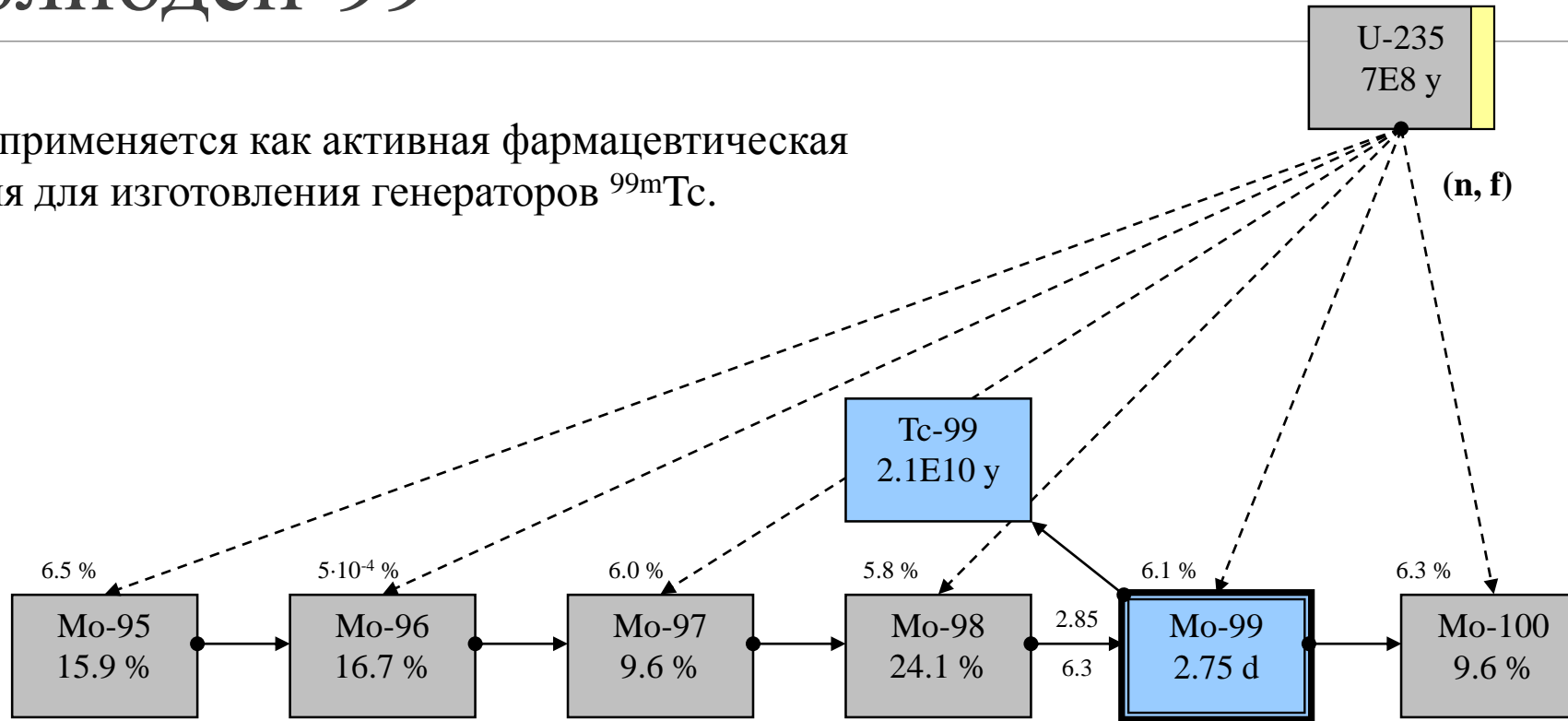
Наиболее интенсивными источниками нейтронов, используемых для наработки радионуклидов, являются ядерные реакторы

Возможные способы ядерных превращений при облучении нейтронами в реакторе



Молибден-99

Препарат применяется как активная фармацевтическая субстанция для изготовления генераторов ^{99m}Tc .



Производство Mo-99

Мишень – обогащенный U-235, металл, оксид или интерметаллид UAl_3

Облучение – в среднепоточном реакторе

Радиохимическая переработка – «кислотная» или «щелочная» схема

Объемы потребления – 9000-9500 Ки/неделя (калибровка на 6 день)

С учетом распада объемы наработки превышают 2 млн. Ки/год

| | |
|---|--|
| Химическая форма | ⁹⁹ Mo- молибдат натрия (Na ₂ MoO ₄), раствор в NaOH |
| Удельная активность ⁹⁹ Mo (без добавления носителя), не менее: | 37 ТБк/г (1000 Ки/г Mo) |
| Объемная активность, не менее: | 12.95 ГБк/мл (350 мКи/мл) |
| Радиохимическая чистота (содержание ⁹⁹ MoO ₄ ²⁻), % | ≥ 95 |
| Радионуклидная чистота (отношение активности примесного радионуклида к активности ⁹⁹ Mo), % | |
| ¹³¹ I/ ⁹⁹ Mo | ≤ 5x10 ⁻³ |
| ¹⁰³ Ru/ ⁹⁹ Mo | ≤ 5x10 ⁻³ |
| ¹³² Te/ ⁹⁹ Mo | ≤ 5x10 ⁻³ |
| Отношение активности других гамма- излучателей (без ^{99m} Tc) к активности ⁹⁹ Mo, %: | ≤ 1x10 ⁻² |
| Относительная активность бета-излучающих радионуклидов (⁸⁹ Sr+ ⁹⁰ Sr)/ ⁹⁹ Mo, % | ≤ 6x10 ⁻⁵ |
| Общее содержание альфа-излучателей | ≤ 1x10 ⁻⁷ |
| Концентрация растворителя (NaOH), моль/л | 0.2-0,3 |

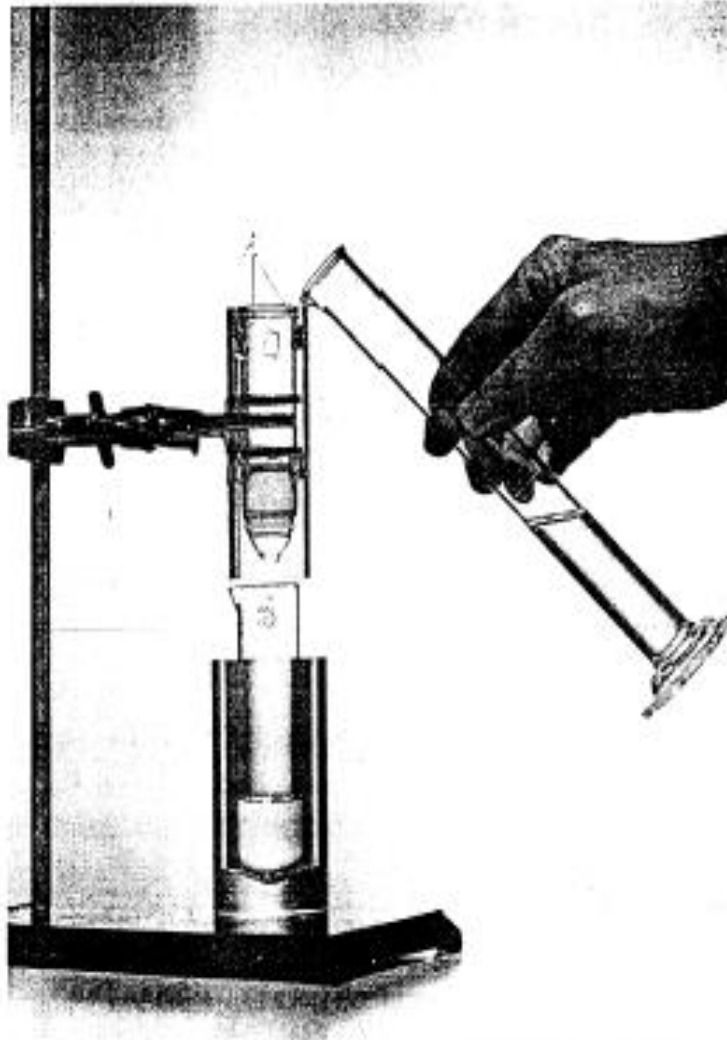


FIG. 1. The original ^{99m}Tc generator (shown without shielding), ca. 1958.

Первый генератор ^{99m}Tc

Walter Tucker and
Margaret Green,
Brookhaven National Lab.,
USA, 1958

BROOKHAVEN NATIONAL LABORATORY

MEMORANDUM

DATE: December 4, 1958

TO: Addressees Below

FROM: Daniel M. Schaeffer, Head *DM*
BNL Patent Office

SUBJECT: P-701 and P-702 - PREPARATION OF
CARRIER-FREE MOLYBDENUM AND OF
TECHNETIUM FROM FISSION PRODUCTS

The New York Patent Group has carefully studied the information available relative to the above-identified item. The AEC does not at present desire to prepare a patent application on this item for the following reason:

"The method of producing carrier-free molybdenum-99 from fission products is disclosed in U. S. Patent Application S-N. 732,108, Green, Powell, Sams & Tucker (BNL Ent No. 58-17). It is noted that molybdenum-99 may be separated from its radioactive daughter, technetium-99, by absorption of a solution of molybdenum-99 on alumina and subsequent elution of its daughter with 4M nitric acid. While this method is probably novel, it appears that the product will probably be used mostly for experimental purposes in the laboratory. On this basis, no further patent action is believed warranted."

A determination has also been made by the Research Corporation (a private patent management organization acting for AEC). They have recommended the following:

"The process for producing carrier-free molybdenum has apparently been made the subject of an AEC patent application. This leaves the separation of technetium to be considered."

The patentability of the technique of "milking" technetium from a molybdenum generator over that of "milking" ^{132}I from tellurium is debatable. Apparently the AEC is not interested in filing on the technetium separation and we believe that this attitude is significant. We are not aware of a potential market for technetium-99 great enough to encourage one to undertake the risk of patenting in hopes of successful and rewarding licensing. We would recommend against filing on the Tucker, Greene and Nurrenhoff separation process."

FIG. 2. A response to the patent application for the $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$ generator (December, 1958).

Патентоспособность методики «сдаивания» технеция из молибденового генератора, так же как «сдаивания» ^{132}I из теллура, спорна.

Мы не уверены в наличии потенциального рынка, достаточного, чтобы принять на себя риски, связанные с патентованием в надежде на успешное и выгодное лицензирование. Мы рекомендуем отказать в регистрации метода разделения, предложенного Такером, Грином и Муренхоффом.

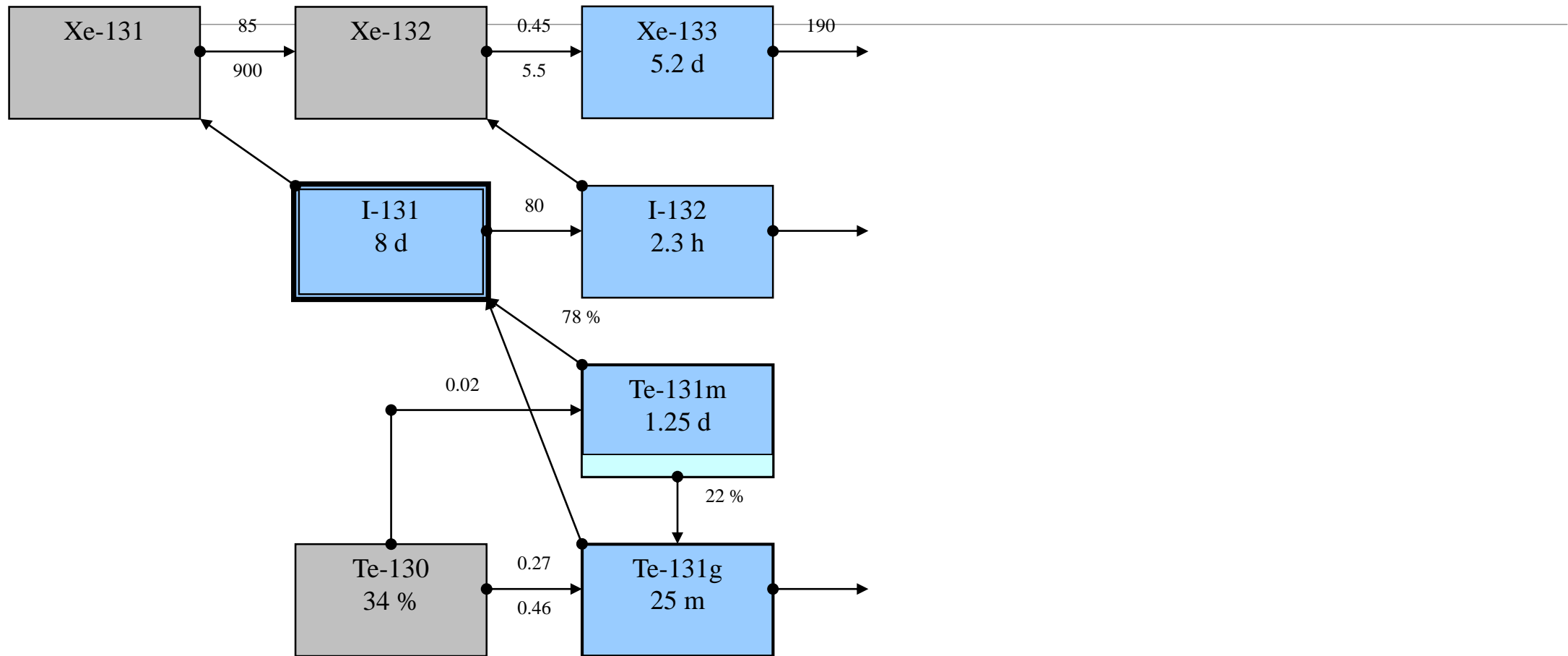


Иод-131

Область применения: изготовление радиофармпрепаратов (раствор, капсулы, меченые соединения), применяемых для радионуклидной терапии щитовидной железы и диагностики заболеваний почек.

Способ получения – облучение теллура нейтронами ядерного реактора

Способ выделения и очистки – сухая дистилляция иода

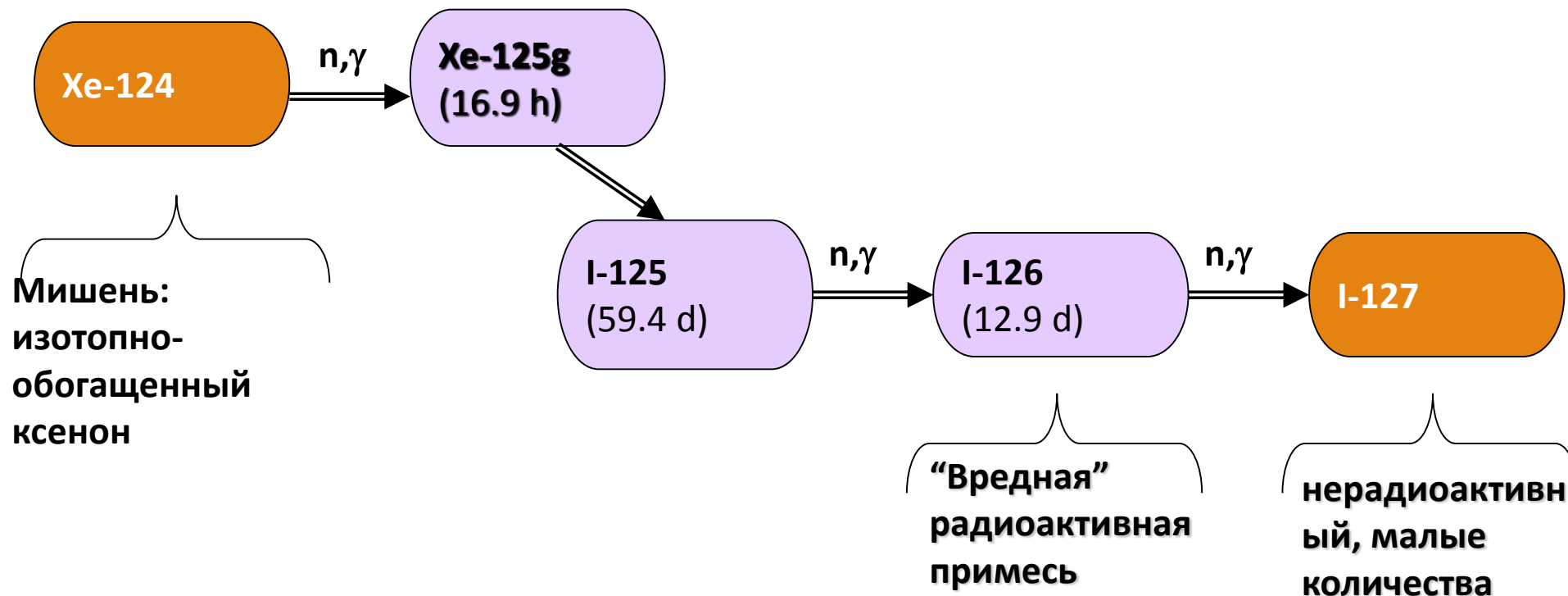


Иод-131

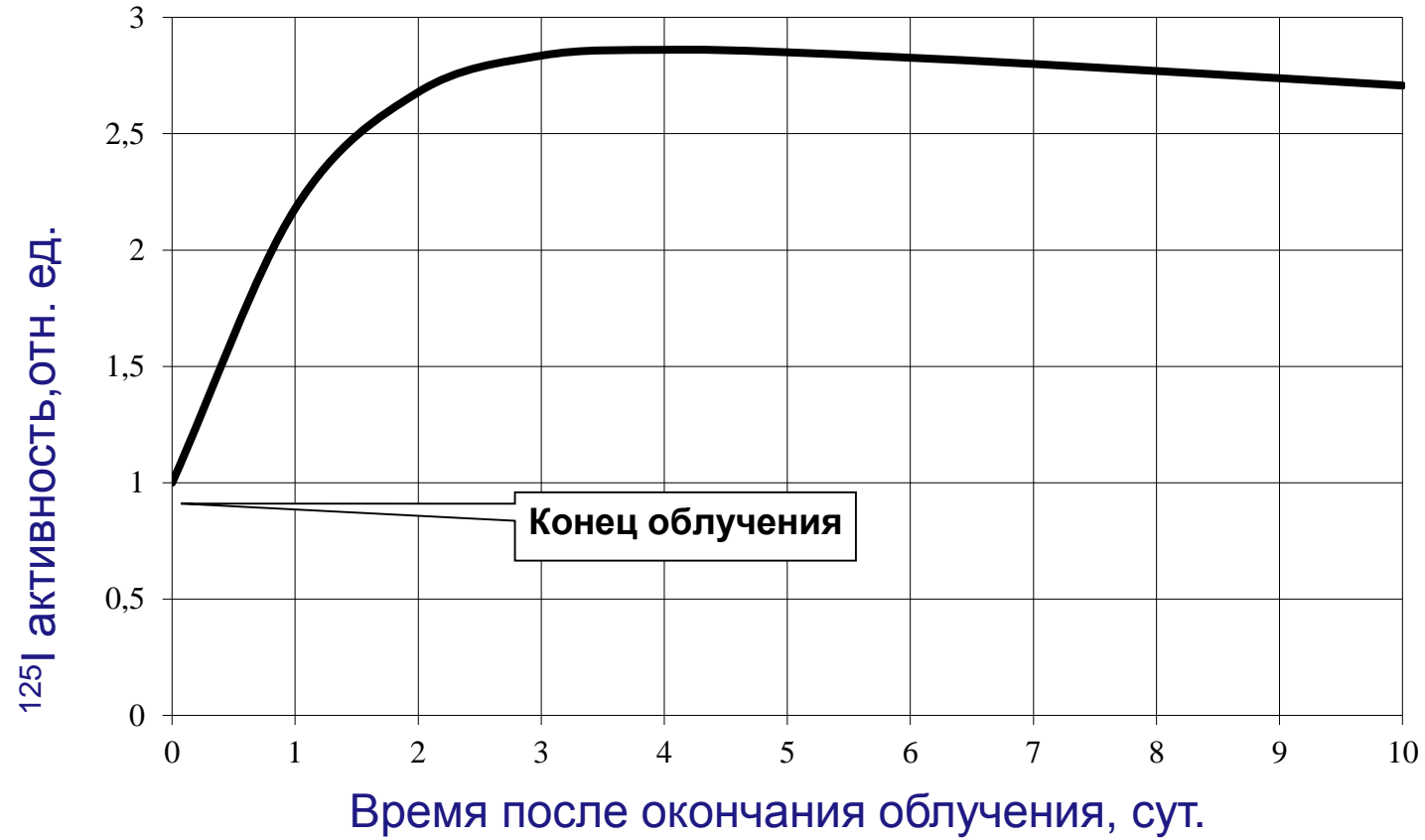
| | |
|----------------------------------|--|
| Химическая форма | Йодид натрия в $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ - буфере или йодид натрия в NaOH (0,01 моль) |
| Удельная активность без носителя | 185-740 ГБк (5-20 Ки) на мг йода |
| Объемная активность | >18,5-74ГБк/мл(0,5-2,0Ки/мл) |
| Радионуклидная чистота | >99,99% |
| Радиохимическая чистота | >97% |
| Концентрация примесей: теллура | <2,5мкг/мл |
| кремния | ≤ 10 мкг/мл |
| железа | <0,5мкг/мл |
| меди | $\leq 0,2$ мкг/мл |
| марганца | <0,05мкг/мл |
| свинца | <0,5мкг/мл |
| мышьяка | <5мкг/мл |
| pH | 8-10 |

Область применения: изготовление имплантируемых источников для терапии рака простаты, синтез меченных соединений, применяемых в радиоиммунологическом и иммунорадиометрическом анализе, синтез меченных соединений для биохимических, генетических, и т.п. исследований.

Способ выделения: растворение иода-125 после распада ксенона-125 в щелочи



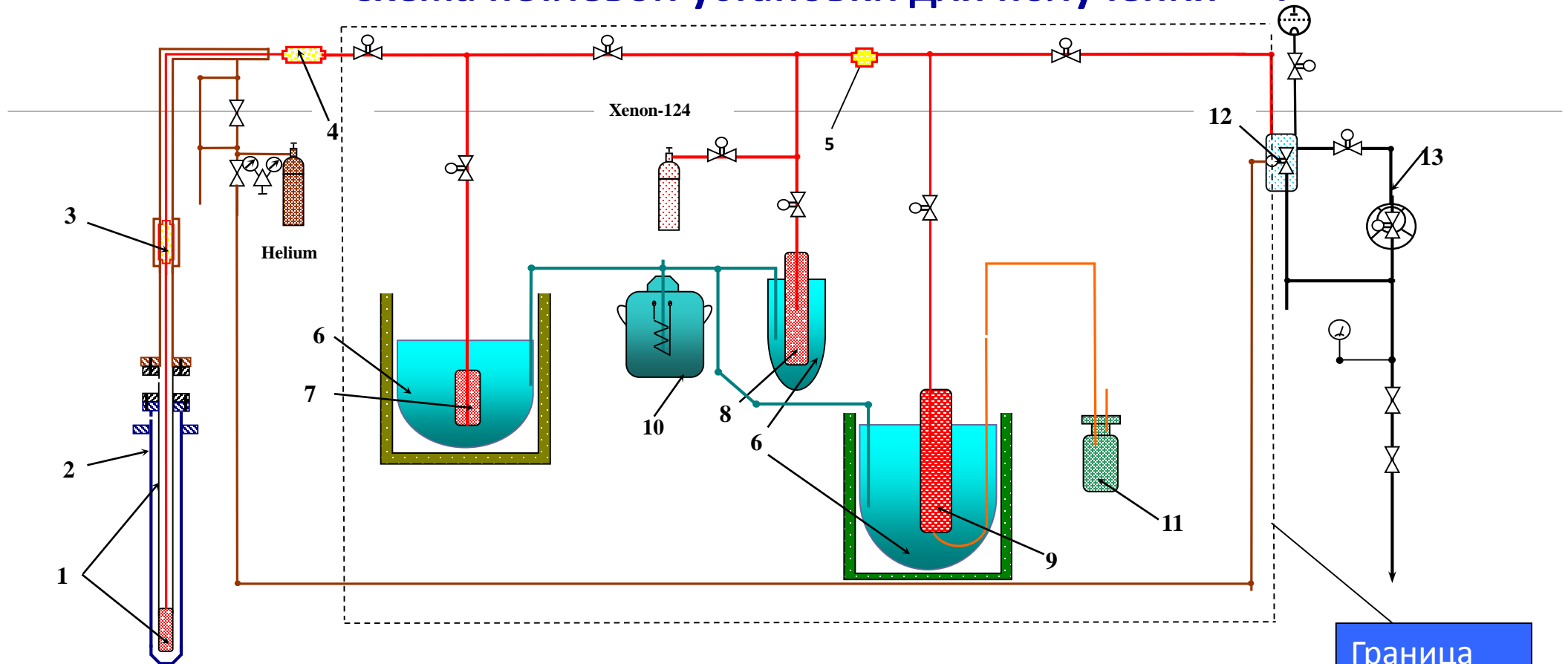
Активность ^{125}I после окончания облучения



Xe-125g
(16.9 h)

I-125
(59.4 d)

Схема петлевой установки для получения ^{125}I



1 – реакторная ампула; 2 – канал облучения; 3, 4, 5 – поглотитель иода;
6 – сосуд Дьюара, 7 – конденсатная ловушка; 8 – буфер-ресивер;
9 – экстракционная ловушка; 10 – сосуд Дьюара;
11 – конечный продукт; 12 – вакуумный ресивер; 13 – вакуумный насос.

Граница
бокса

Стронций-89

Области применения:

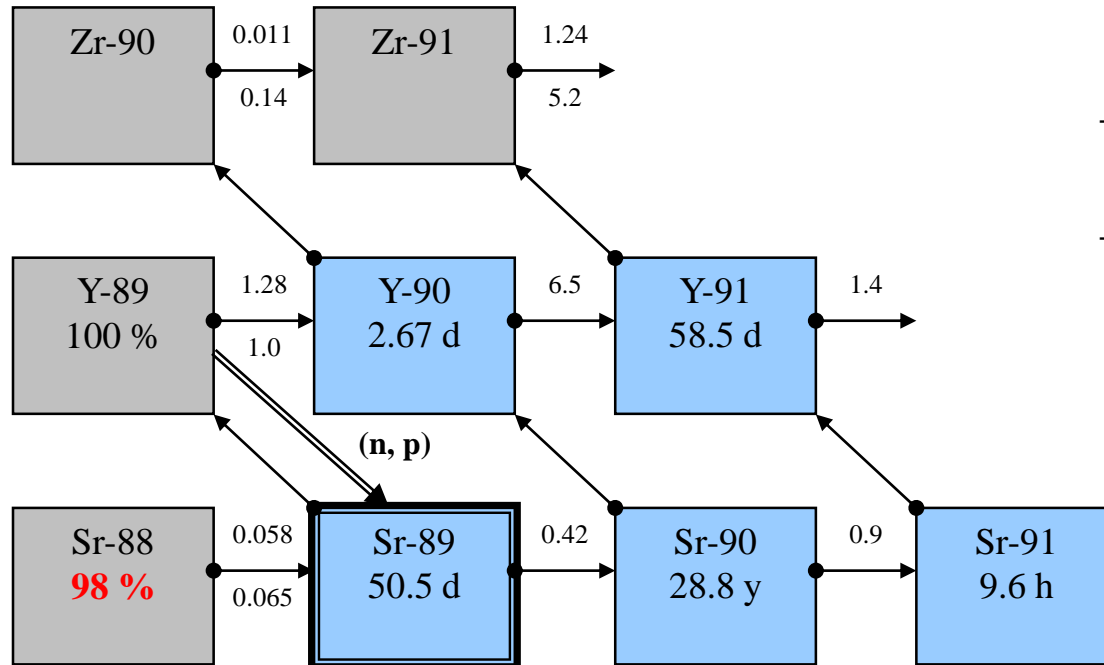
изготовление радиофармацевтического препарата « ^{89}Sr -стронция хлорид», применяемого для паллиативной терапии больных с костными метастазами

Способы производства:

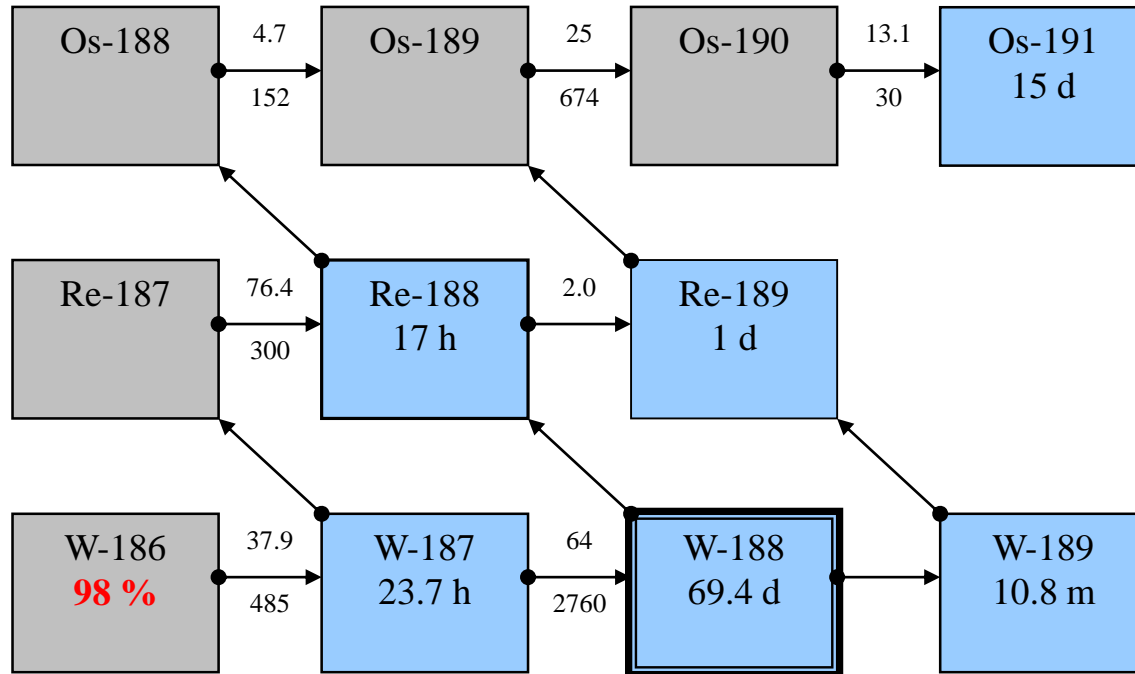
- облучение изотопно-обогащенного ^{88}Sr в высокопоточном реакторе
- облучение природного оксида иттрия в быстром реакторе (БОР-60)

Способ выделения и очистки:

- осаждение (кристаллизация) нитрата, карбоната стронция (стартовый материал – стронций)
- сорбция стронция на Sr.spec resin из азотнокислого раствора мишенного материала + ионообменная хроматография



Вольфрам-188



Область применения: изготовление генераторов ^{188}Re , используемого в радионуклидной терапии

Способ производства: облучение изотопно-обогащенного вольфрама-186 в высокопоточном реакторе СМ

Способ выделения и очистки: комбинация анионообменной и катионообменной хроматографии

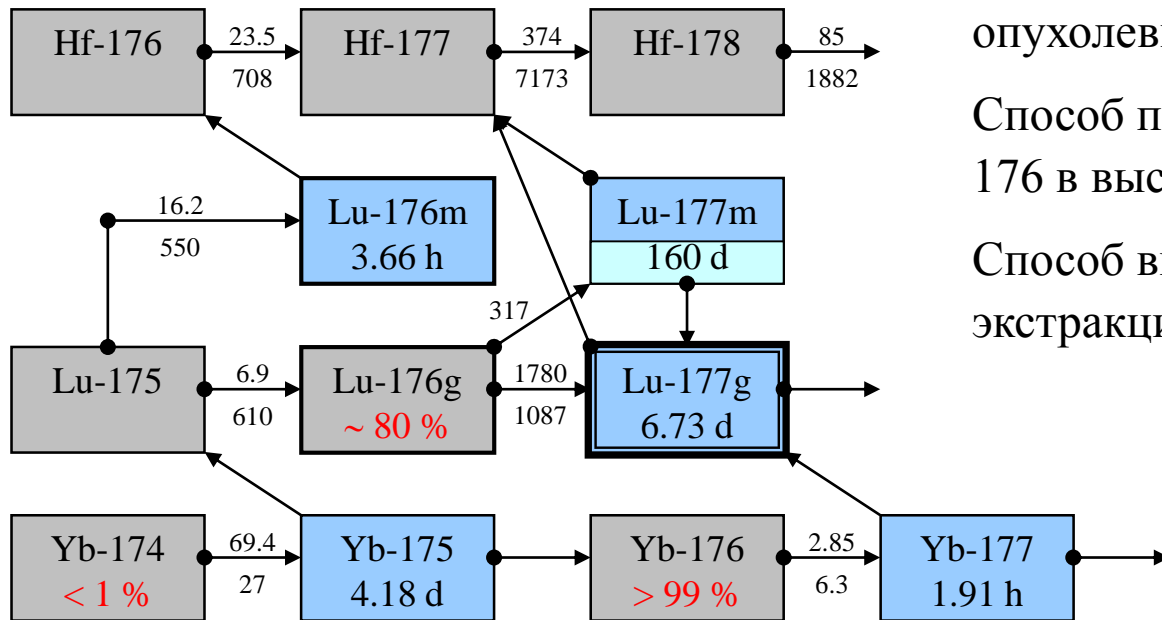


Проблемы генератора ^{188}Re

Mo-99 и W-188 – аналоги, конструкция и технология зарядки генератора могла бы быть одинакова, но удельная активность ^{188}W – не превышает 5 Ки/г, следовательно, размеры генераторной колонки и объем элюата больше, а объемная активность – меньше.

Доступность материнского вольфрама-188 с «высокой» удельной активностью (НИИАР и ОРНЛ)

Lu-177



Область применения: ядерная медицина, радионуклидная терапия опухолевых заболеваний

Способ получения: облучение изотопно-обогащенного иттербия-176 в высокопоточном или среднепоточном реакторе

Способ выделения и очистки: ионообменная хроматография или экстракционная хроматография или

Проблемы создания производства Lu-177

^{177}Lu имеет шанс стать самым применяемым радионуклидом терапевтического назначения

Проблема: Lu и Yb – наиболее сложно разделяемая пара РЗЭ.

При крупномасштабном производстве может потребоваться перераспределение существующих реакторных ресурсов в пользу наработки ^{177}Lu , ограничивая их для наработки других радионуклидов

Многие исследовательские реакторы, используемые для наработки медицинских радионуклидов, в том числе ^{177}Lu , имеют значительный возраст, и к моменту, когда будет определен спектр ^{177}Lu -РФП, допущенных для клинического использования, часть этих реакторов будет либо выведена из эксплуатации, либо приближаться к сроку вывода из эксплуатации, то есть они будут доступны для облучения с целью наработки ^{177}Lu ограниченное время

Радиохимические установки, предназначенные для выделения и очистки ^{177}Lu из облученных иттербиевых мишеней, должны находиться максимально близко к месту облучения, что, естественно, отразится на размещении новых производств

В настоящее время технология производства ^{177}Lu разработана в США, Голландии, Германии, Канаде, России. Активные разработки технологии проводятся в Индии, Польше, Бельгии. Недавно технология переработки ITM (Германия) была лицензирована в ANSTO

Используемые в настоящее время радиохимические технологии неизбежно потребуют масштабирования, поскольку количество перерабатываемого в одной партии материала неизбежно увеличится. По нашему мнению, исследования, связанные с модернизацией существующих технологий, должны включать вопросы оптимизации условий хроматографического разделения лютеция и увеличенного количества иттербия

Экспертные оценки позволяют предположить, что в настоящее время потребности в данном радионуклиде составляют несколько тысяч Ки в год. В ближайшее время они могут существенно (кратно) увеличиться. Возможности действующих производителей (реакторной базы)кратно увеличить объем производства, т.е. удовлетворить резко растущие потребности рынка, не очевидны.

Основная проблема создания крупномасштабных производств ^{177}Lu в настоящее время связана с отсутствием модели потребления данного радионуклида, а именно, общая потребность рынка в данном радионуклиде и соотношение объемов рынка ^{177}Lu с низкой и с высокой удельной активностью. Без этой модели переход к стадии создания производств невозможен.

Спасибо за внимание!!!

