



Л.З.Джилавян

Получение

**короткоживущих радиоизотопов
для ядерной медицины
на ускорителях электронов**

- **Введение.**
- **Анализ возможностей фотоядерного получения радиоизотопов.**
- **Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов.**

Методика экспериментов.

^{18}F ($T_{1/2} \cong 110$ мин) из реакции $^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)$.

^{47}Sc ($T_{1/2} \cong 80.38$ ч) из реакции $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$.

^{67}Cu ($T_{1/2} \cong 61.83$ ч) из реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$.

- **Заключение.**

- В ядерной медицине радиоизотопы широко используют для диагностики и терапии. Так, в США у 1/3 всех пациентов были процедуры с радиоизотопами (особенно в онкологии!).
- Источники наработки радиоизотопов - ядерные реакторы и ускорители легчайших ядер. Но стали существенными ограничения и недостатки из-за того, что для реакторов и больших ускорителей легчайших ядер наработка радиоизотопов была вторичной задачей и сильно пострадала при уменьшении финансирования первичных задач. Кроме того, эксплуатация реакторов и методики наработки на них радиоизотопов приводят к угрожающим экологии радиоактивным отходам. Понятен интерес к иным источникам наработки изотопов, дающим хотя бы частичную замену уже названных, а также ослабление указанных недостатков.
- В качестве третьего типа источников неоднократно предлагались ускорители электронов. При этом требования экологической безопасности выполнять значительно легче, чем на реакторах, а для сопоставимых задач необходимые расходы на сооружение и эксплуатацию импульсных ускорителей электронов меньше, чем для ускорителей протонов с энергиями $E_p > (40-100)$ МэВ.
- В докладе даётся анализ возможностей наработки медицинских радиоизотопов на ускорителях электронов и сообщается об экспериментах на импульсном разрезном микротроне с энергией электронов $E_e \approx 55$ МэВ (ФИАН - НИИЯФ МГУ) по получению для диагностики ^{18}F и для радиоиммунотерапии ^{47}Sc и ^{67}Cu .

- Критики использования для наработки радиоизотопов фотоядерных реакций (ФЯР) вместо реакций под действием легчайших ядер (легкоядерно-ядерных реакций (ЛЯЯР)) утверждают: “сечения ФЯР значительно меньше сечений ЛЯЯР”. Или в крайней форме: “отношение сечений ФЯР к сечениям ЛЯЯР $\sim (1/137)$ ”. Но такая оценка сильно занижена. Так, для $^{112}\text{Sn}(\gamma, n)^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$ - реакции сечение $\sigma(E_\gamma \cong 15 \text{ МэВ}) \cong 260 \text{ мбн}$, тогда как для $^{109}\text{Ag}(^3\text{He}, n)^{111}\text{In}$ - реакции сечение $\sigma(E_{^3\text{He}} \cong 3 \text{ МэВ}) \cong 500 \text{ мбн}$, т.е. сопоставимые сечения. 30
- Кроме того, влияние превышения сечений сильно уменьшает конкуренция ЛЯЯР и процессов столкновений с атомами мишени с превалирующими сечениями, что приводит к потерям энергии налетающих частиц, удалению их из эффективной области энергий для ЛЯЯР и увеличению сравнительных возможностей ФЯР.
- Наконец, при сравнительно больших энергиях легчайших ядер, падающих на мишень, набор фоновых радиоизотопов, образуемых в мишени наряду с искомыми, как правило, значительно сложнее, чем для ФЯР, что может для ЛЯЯР существенно усложнять использование нарабатываемых изотопов.

[Л.З.Джилаван, А.И.Карев, В.Г.Раевский. ЯФ 74(2011)1728-1734; Патент РФ RU 2500429 С2]

Анализ возможностей фотоядерного получения радиоизотопов

- Но у ФЯР есть свои особенности. Для всех ядер сечения (γ, n) -реакций дают большúю часть полного сечения ядерного фотопоглощения. Сечения (γ, p) -реакций для легких и даже некоторых средних ядер близки к сечениям реакций (γ, n) , но при бóльших Z кулоновский барьер подавляет p -вылет. Сечения реакций (γ, pn) , $(\gamma, 2n)$, $(\gamma, p2n)$ и некоторых др., хотя и уступают сечениям реакций (γ, n) , но все же могут быть существенными.
- (γ, n) -реакции дают многие интересные для ядерной медицины изотопы. Но, т.к. при этом образуются изотопы того же элемента, как и у ядра-мишени, образуемые удельной активности a_y (даже при высоких полных активностях a) могут быть недостаточными. Для реакций $(\gamma, 2n)$ есть такая же проблема. Для получения больших a_y при наработке радиоизотопов с помощью (γ, n) -реакций предлагалось, использовать отдачу ядра при испускании им нейтрона [M.J.Welch. Proc. Int. Conf. Photonuci. Reactions and Appl. (ed. V.L.Berman) CONF-730301, LLNL, Livermore, USA, 1973, p. 1179], но эксперименты (например, [С.С.Бельшев, Л.З.Джилавян и др. Изв. РАН. Сер. физ. 2913. Т. ??, С. 531]) не выявили значимой эффективности этого. А для применения традиционной радиохимии необходимо использовать такие ФЯР, которые сами или совместно с быстрыми промежуточными распадами дают иные по Z ядра, чем ядра-мишени.
- Для большей конкурентоспособности ФЯР по сравнению с ЛЯЯР при высоких E_p особенно интересно получение с ними короткоживущих искомых радиоизотопов.

[Л.З.Джилавян, А.И.Карев, В.Г.Раевский. Патент РФ RU 2500429 С2]

- Для оценок наработки в ФЯР изотопов для медицины, когда радиаторы и мишени стоят почти вплотную друг к другу и мишени пересекают практически весь поток образуемых тормозных фотонов, можно использовать следующее:

$$Y(E_e) dx_M dx_p \equiv dx_M dx_p \int_{E_{\Pi}}^{E_e} N_{\gamma}(E_{\gamma}, E_e) \sigma(E_{\gamma}) dE_{\gamma} \approx dx_M dx_p X_{0p}^{-1} \int_{E_{\Pi}}^{E_e} E_{\gamma}^{-1} \sigma(E_{\gamma}) dE_{\gamma} \equiv dx_M dx_p X_{0p}^{-1} \sigma_{-1}(E_e)$$

$$a \approx [(1 - \exp\{-\tau(\ln 2)/T_{1/2}\}) \cdot N_e \cdot (X_p / X_{0p}) \cdot (\sigma_{-1})_{\text{насыщ}} \cdot N_A \cdot (X_M \rho \eta / M)],$$

Здесь: E_{γ} – энергия γ -квантов; dx_M , dx_p , X_M , X_p – элементы толщин и полные толщины мишени и радиатора; $N_{\gamma}(E_{\gamma}, E_e)$ – спектр тормозного излучения; $\sigma(E_{\gamma})$ – сечение ФЯР; X_{0p} – радиационная длина материала радиатора; E_{Π} – порог ФЯР; при больших E_e имеем $\sigma_{-1}(E_e) \approx \text{const} \equiv (\sigma_{-1})_{\text{насыщ}}$; a – полная активность нарабатываемого в ФЯР радиоизотопа к ЕОВ; τ – время облучения; $T_{1/2}$ – период полураспада изотопа; N_e – поток падающих на радиатор электронов; N_A – число Авогадро; ρ – плотность мишени; η – изотопный и элементный состав мишени; M – молекулярный вес мишени.

Ниже в таблице даны значения полной активности a для:

$$\tau = T_{1/2}; \quad (X_M \cdot \rho) = 10 \text{ г} \cdot \text{см}^{-2}; \quad X_p = 0.3 X_{0p}; \quad N_e \sim 2.5 \cdot 10^{14} \text{ с}^{-1}.$$

Анализ возможностей фотоядерного получения радиоизотопов

ядро-мишень; М, г·моль ⁻¹	соединение; М, г·моль ⁻¹	реакции; (первичные распады)	ядро-продукт, T _{1/2}	(E _γ) _{порог} , МэВ	[(σ ₋₁) _{насыщ} · χэфф], мб	a, мКи
¹⁰⁰Mo; 99.907		(γ,n)	⁹⁹Mo; 65.94 ч	8.3	50	3050
²³Na	NaCl; 58.443	(γ,nα);...	¹⁸F; 109.77 МИН	20.9;	0.10÷0.30	10÷30
¹²⁴Xe; 123.906		(γ,n)→ (EC, β ⁺)	¹²³I; 13.27 ч (2.08 ч)	10.2	178±33	3938÷ 4923
⁴⁸Ti; 47.95		(γ,p)	⁴⁷Sc; 3.3492 сут	11.4	9.95	1266
⁶⁸Zn; 67.93		(γ,p)	⁶⁷Cu; 61.83 ч	10.0	3.4	56.8
¹¹²Sn; 111.91		(γ,p); (γ,n)→ (EC, β ⁺)	¹¹¹In; 2.8047 сут (35.3 мин)	7.5; 10.8	1.1 80÷100	4361÷ 5451

[Л.З.Джилавян, А.И.Карев, В.Г.Раевский. ЯФ 74(2011)1728-1734; Патент РФ RU 2500429 С2]

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

Методика экспериментов

Выведенный из разрезного микротрона РТМ-55 пучок электронов с энергией $E_e \approx 55$ МэВ бомбардировал W-радиатор. Средние токи пучка электронов в этих экспериментах составляли ~ 0.1 мкА. Измеренные поперечные размеры пучка электронов были < 5 мм. Наблюдение за током пучка электронов проводилось с помощью цилиндра Фарадея, расположенного сразу после сборки радиатор–мишень, и с помощью трансформаторного датчика тока пучка, установленного на предпоследней орбите РТМ-55 и прокалиброванного с помощью цилиндра Фарадея. Мишени из: металлических Na, Ti, Zn, а также из порошка NaOH (все естественного изотопного состава).

Для радиохимического выделения ^{18}F и ^{67}Cu использовались соответственно ионообменная и экстракционная хроматографии.

[С.С.Белышев, Л.З.Джилавыян и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилавыян и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилавыян и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

Методика экспериментов

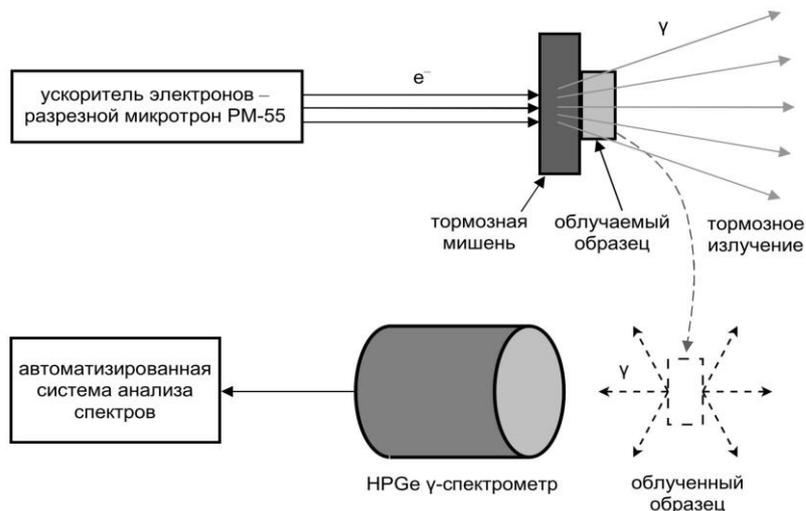


Схема облучения образцов и измерения наведенной в них активности

Измерения вторичных γ -квантов от распадов образованных в мишени радиоизотопов велось с помощью спектрометра из сверхчистого германия (HPGe), к которому переносились исследуемые образцы (мишени либо выделенные из них препараты). Эффективность регистрации HPGe была прокалибрована как экспериментально с помощью набора стандартных радиоактивных источников, так и расчётным путем с помощью GEANT4.

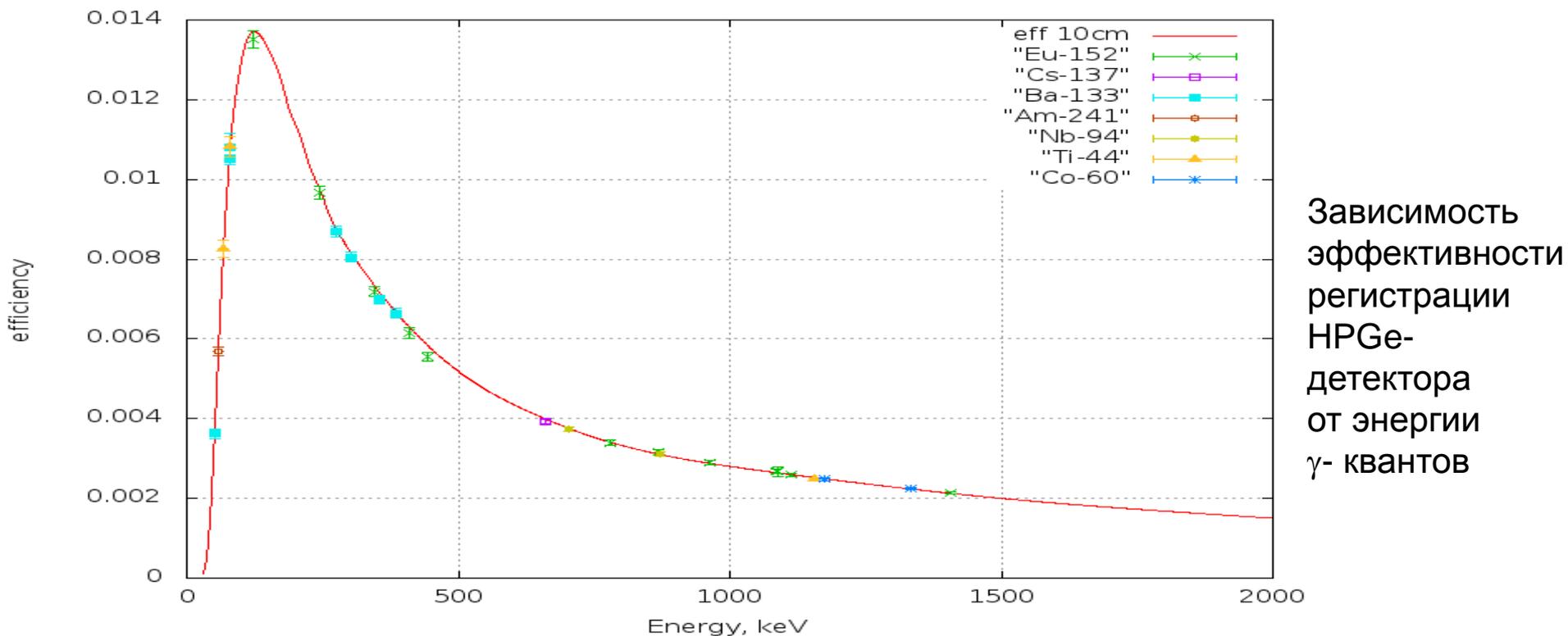
[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

Методика экспериментов



[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

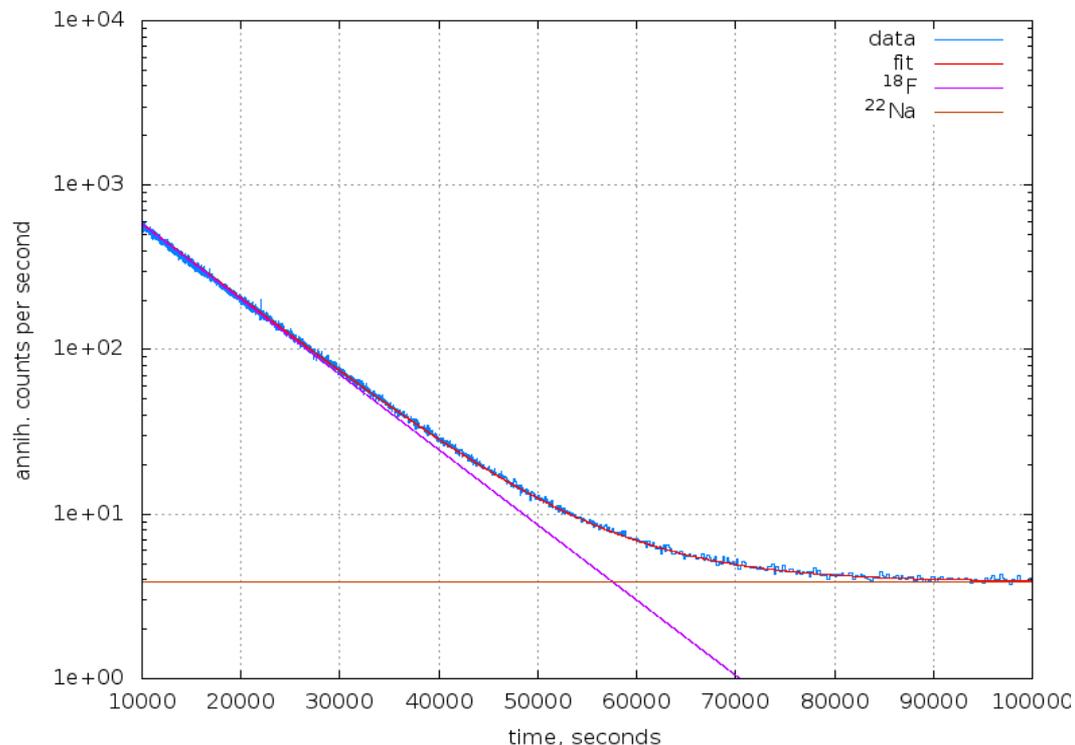
[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

^{18}F из реакции $^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)$

$^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)^{18}\text{F}$



Временная зависимость скорости счёта в пике полного поглощения γ -линии 511 кэВ облучённого образца ^{23}Na

[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

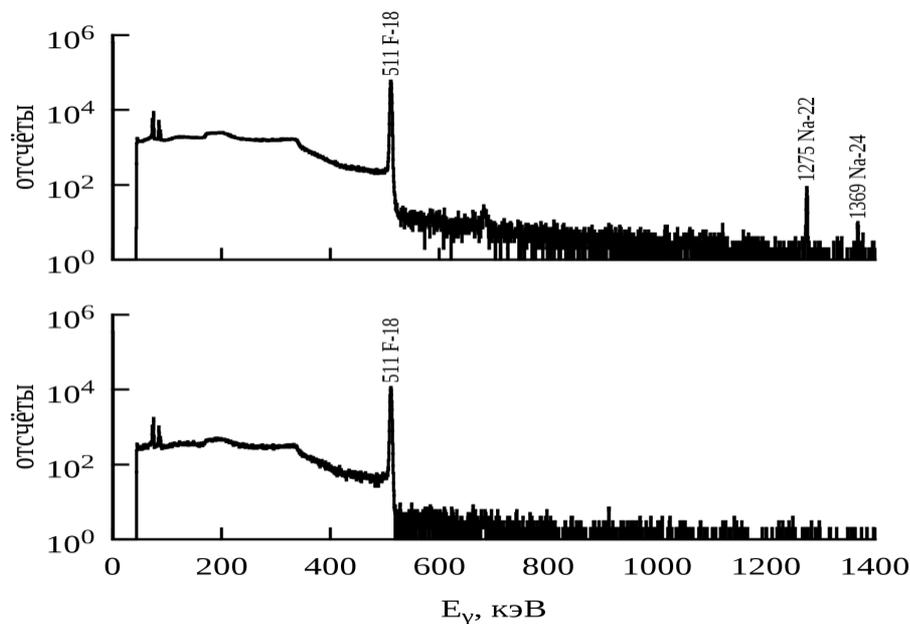
[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

^{18}F из реакции $^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)$

$^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)^{18}\text{F}$, γ' - спектры



Облученная
мишень

Радиохимически
выделенный
препарат

^{22}Na и ^{24}Na
не
наблюдаются

[С.С.Бельшев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

[Р.А.Алиев, С.С.Бельшев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Бельшев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

^{18}F из реакции $^{23}\text{Na}(\gamma, n\alpha)$

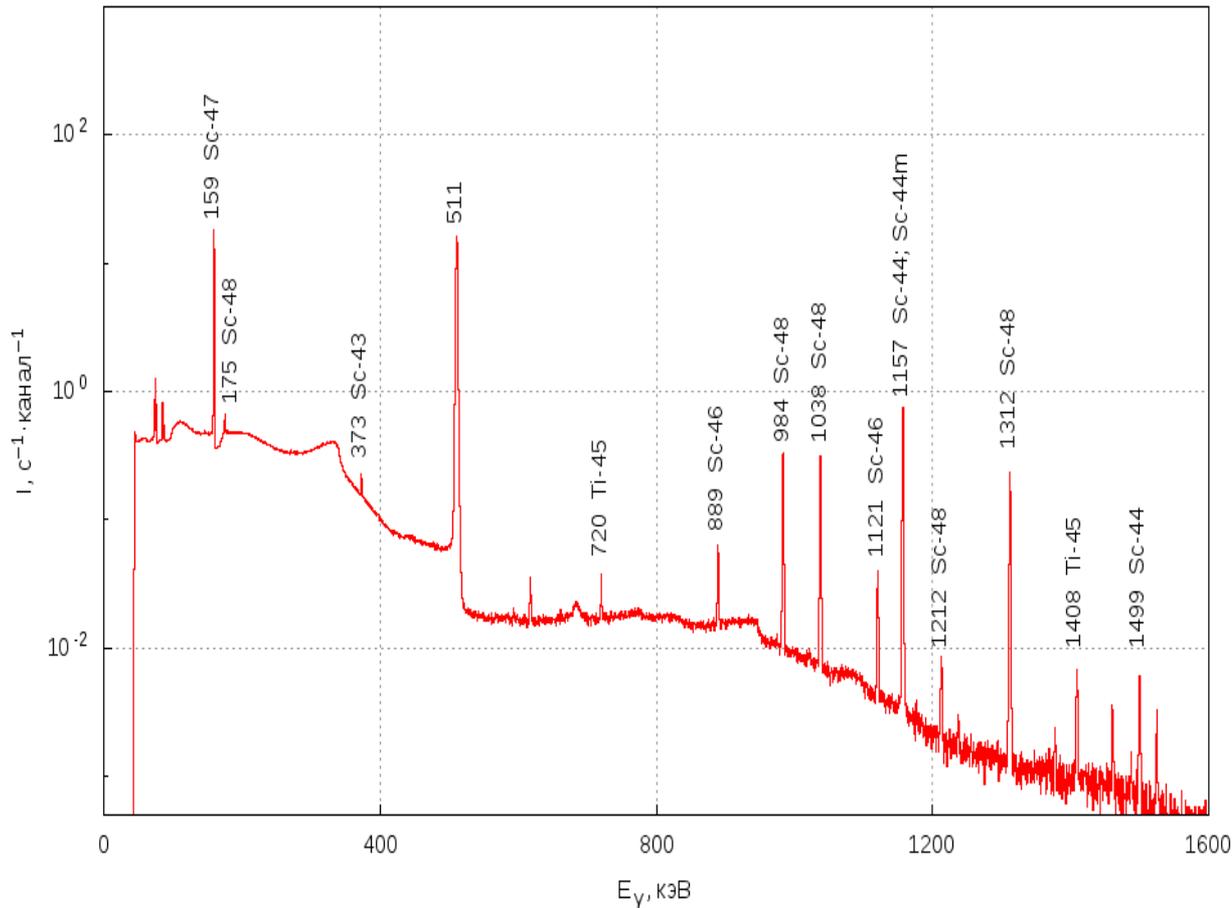
Из измеренного следует, что на ускорителе электронов с энергией $E_e = 55$ МэВ и со средним током пучка $I \sim 100$ мкА в результате облучения мишени из NaOH толщиной $10 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}$ (т. е. в условиях, близких к рассматриваемым выше при оценках) в течение времени облучения $\tau = 3T_{1/2} \approx 5.5$ ч, можно получить такую полную активность радиоизотопа ^{18}F , из которой после радиохимического разделения, завершающегося через $(0.5-1.0)T_{1/2}$, можно выделить изотоп ^{18}F в водном растворе с полной активностью $a \approx (100-150)$ мКи (тогда как требуемая активность для диагностического исследования пациента с использованием ПЭТ составляет ~ 10 мКи) и удельной активностью в водном растворе $a_y \approx (5.0-7.5)$ мКи/мл.

[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Сер.3. Физ., астрономия 2012, №3, С.8];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340 / 2013, М];

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Вестник МГУ. Серия3. Физ., астрономия 2014, № 3, С. 29].

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов ^{47}Sc из реакции $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$



Спектр γ -квантов $I(E_\gamma)$, измеренный HPGe-спектрометром от облученного образца Ti. У пиков указаны энергии γ -линий (в кэВ) и соответствующие им радиоизотопы титана и скандия

[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. ЯФ 78(2015)246]

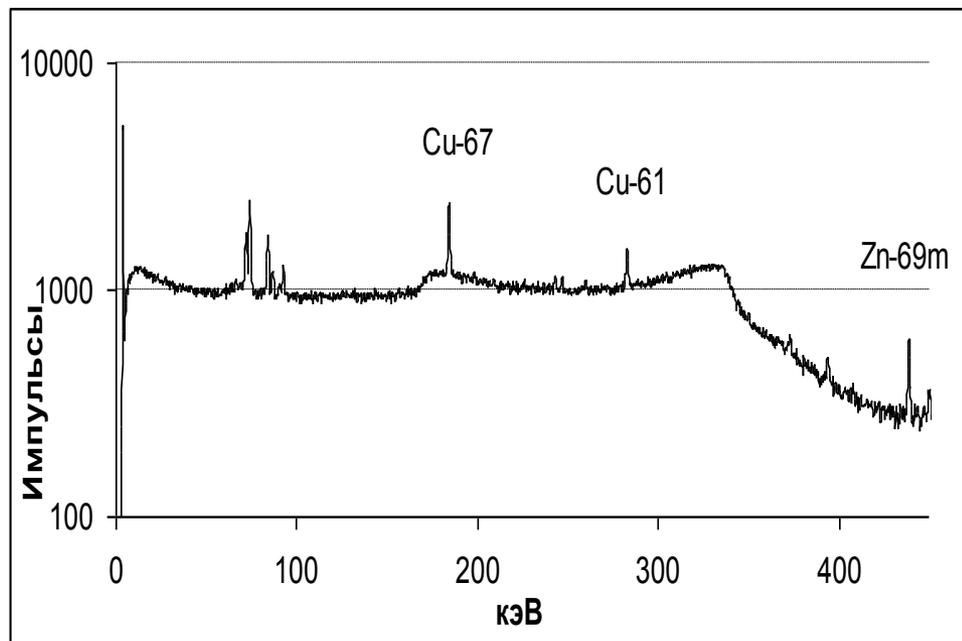
Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов ^{47}Sc из реакции $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$

изотоп	реакции	$T_{1/2}$	E_e , кэВ	I_γ	$\sigma_{\text{ИНТ}}$, мб·МэВ, $E_e \sim 55$ МэВ		
					Эксперимент		
^{45}Ti	$^{46}\text{Ti}(\gamma, n)$	184.8 мин	720	0.00154	280±50		
	$^{45}\text{Ti}+$		1409	0.00085			
	$^{47}\text{Ti}(\gamma, 2n)$						
	^{45}Ti						
^{46}Sc	$^{47}\text{Ti}(\gamma, p)$	83.79 сут	889.3	0.99984	178±33		
	$^{46}\text{Sc}+$		1120.5	0.99987			
	$^{48}\text{Ti}(\gamma, pn)$						
	^{46}Sc						
^{47}Sc	$^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$	3.349 сут	159	0.683	<u>110±19</u>		
	^{47}Sc						
^{48}Sc	$^{49}\text{Ti}(\gamma, p)$	43.67 ч	984	1.001	101±19		
	$^{48}\text{Sc}+$		1038	0.976			
	$^{50}\text{Ti}(\gamma, pn)$		1312	1.001			
	^{48}Sc						
^{49}Sc	$^{50}\text{Ti}(\gamma, p)$	57.2 мин	1622.6	0.0001	68.5±20		
	^{49}Sc		1762.0	0.0005			

[С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. ЯФ 78(2015)246]

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов

^{67}Cu из реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$



Часть спектра
 γ' - квантов из
облученной мишени
из металлического
цинка

[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340/2013, М.]

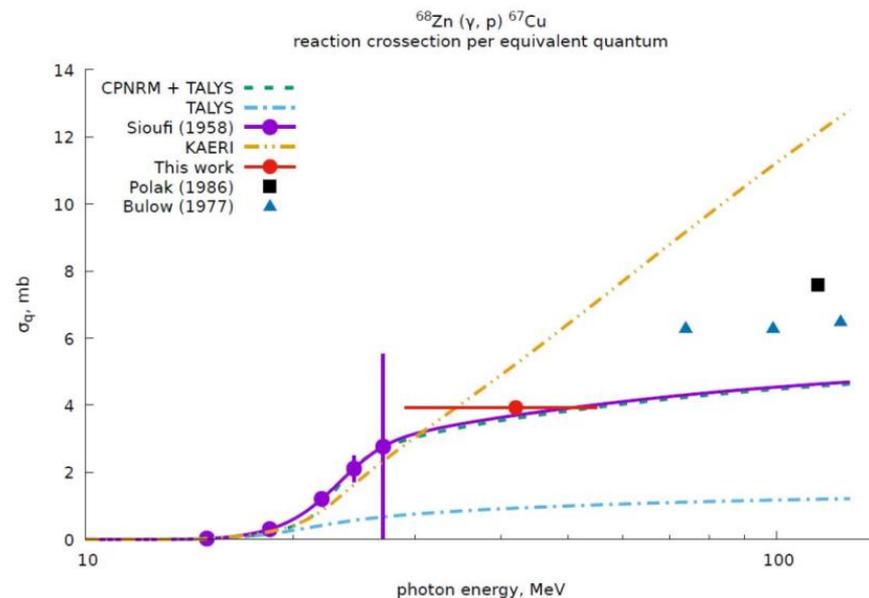
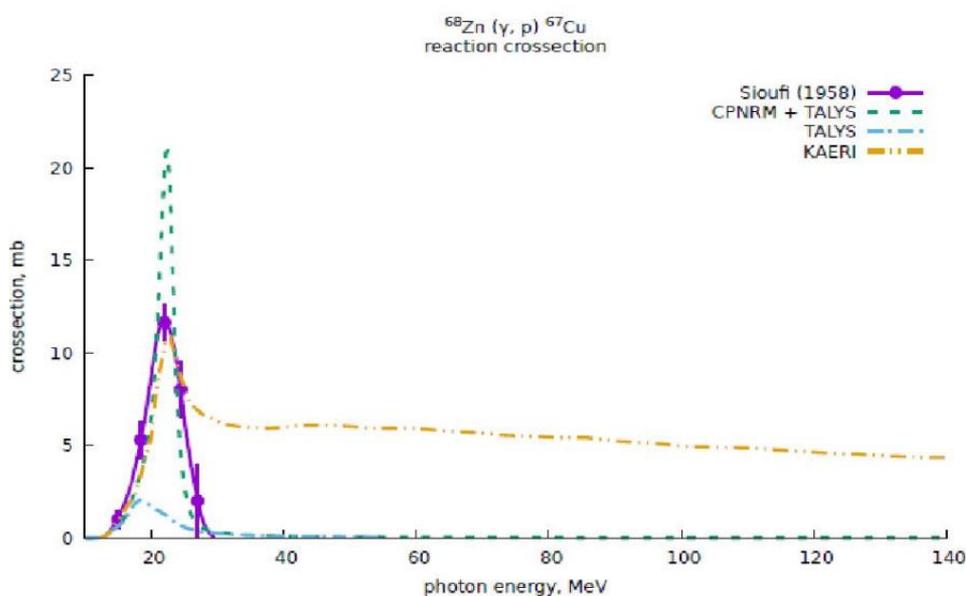
[Р.А. Алиев, С.С. Белышев, Л.З. Джилаван, Б.С. Ишханов, А.А. Кузнецов, К.А. Стопани, В.В. Ханкин.

Экспериментальное определение выходов перспективных медицинских радио нуклидов ^{67}Cu , $^{69\text{m}}\text{Zn}$ и ^{161}Ho в реакциях (γ, p) под действием тормозных фотонов с $E_M = 55.6$ МэВ. LXVI межд. конференция по проблемам ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра «Ядро-2016». Тезисы докладов. Саров: ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», 2016, с.

171]

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов ^{67}Cu из реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$

Экспериментальные и модельные $\sigma(E_\gamma)$ и $\sigma_q(E_e)$ фотопротонных реакций на ^{68}Zn



[Р.А.Алиев, С.С.Белышев, Л.З.Джилаван и др. Препринт ИЯИ РАН 1340/2013, М.]

[Р.А. Алиев, С.С. Белышев, Л.З. Джилаван, Б.С. Ишханов, А.А. Кузнецов, К.А. Стопани, В.В. Ханкин.

Экспериментальное определение выходов перспективных медицинских радио нуклидов ^{67}Cu , ^{69m}Zn и ^{161}Ho в реакциях (γ, p) под действием тормозных фотонов с $EM = 55.6$ МэВ. LXVI межд. конференция по проблемам ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра «Ядро-2016». Тезисы докладов. Саров: ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», 2016, с.

171]

Эксперименты по фотоядерному получению радиоизотопов ^{67}Cu из реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$

При экстракционной хроматографии удаётся за одну стадию получить выход более 95% ^{67}Cu .

Из измеренного следует, что на ускорителе электронов с энергией $E_e = 80$ МэВ и со средним током пучка $I \sim 100$ мкА при толщине радиатора $X_p \approx 0.6X_{0p}$ в результате облучения мишени из металлического цинка естественного изотопного состава толщиной $20 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}$ в течение времени облучения $\tau \approx 48$ ч можно получить к ЕОВ с учётом ослабления потока тормозных фотонов в мишени полную активность радиоизотопа ^{67}Cu $a \approx 0.4$ Ки. Если при этом использовать цинковую мишень с обогащенным содержанием ^{68}Zn , близким к 1, то в этих условиях ожидаемая величина $a \approx 2$ Ки, что на 1.5 порядка превышает терапевтическую дозу для пациента.

Приведенные оценки и полученные экспериментальные результаты по получению ^{47}Sc , а также по получению и выделению ^{18}F и ^{67}Cu являются серьёзным аргументом в пользу перспективности использования импульсных ускорителей электронов с целью получения и выделения с приемлемо высокими уровнями полной и удельной активности радиоизотопов для диагностики и терапии в ядерной медицине.

- Автор благодарен А.И.Львову за любезное предоставление части библиографии по тематике доклада, а также соавторам цитируемых отдельных работ А.И.Кареву, В.Г.Раевскому, Б.С.Ишханову, В.И.Шведуну, С.С.Белышеву, Р.А.Алиеву, В.В.Ханкину, А.А.Кузнецову, К.А.Стопани и др.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!