



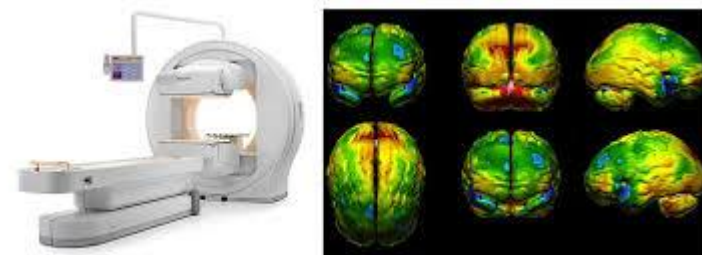
Energiatudományi Kutatóközpont

ORVOSI CÉLOKRA ALKALMAZOTT RADIOAKTÍV IZOTÓPOK ELŐÁLLÍTÁSÁNAK ELVI LEHETŐSÉGEI
NAGYTELJESÍTMÉNYŰ LÉZER BERENDEZÉSSSEL



Bodor Károly, Zagyvai Péter

- Az elmúlt évtizedekben a nukleáris medicinában kifejlesztett in vivo, non-invazív elsősorban diagnosztikai eljárások, berendezések (PET, SPECT, PET-CT, stb.) rövid felezési idejű, nagy fajlagos aktivitású radioaktív izotópokat igényelnek. Ezen izotópokat jelenleg gyorsítóknak (LINAC, ciklotron), illetve oktató-kutató reaktorokban állítják elő.
- A jelenleg működő berendezések költségesek, nagy helyigényűek, izotóp előállítási kapacitásuk, hatásfokuk korlátozott, továbbá sok berendezés a következő 10-20 évben leszerelésre kerül.
- A lézerek rohamos fejlődésével felmerül a lehetőség az orvosi izotópok előállítására részecskegyorsítóként alkalmazható nagyteljesítményű lézer berendezések által. Ezek segítségével elméletileg egyes orvosi célú izotópok több nagyságrenddel nagyobb hatásfokkal lesznek előállíthatók, mint a meglévő technológiákkal.





- Orvosi célokra szánt izotópok előállíthatóak a fotonukleáris reakciók során ($\gamma, xn; \gamma p$), illetve fotongerejsztés során (γ, γ') 10^{13-15} γ/s fluensű, $\sim 100 \mu m^2$ átmérőjű, 10^{-3-4} sávszélességű fotonnyalábbal, mely lézer által generált elektronnyalábból állítható elő.
- Lézerrel bizonyos izotópok gazdaságosabban, illetve nagyobb fajlagos aktivitással állíthatóak elő, mint a „klasszikus” eljárásoknál: ^{47}Sc , ^{44}Ti , ^{67}Cu , ^{103}Pd , ^{117m}Sn , ^{169}Er , ^{195m}Pt , ^{225}Ac .
- Az orvosi izotópok igen kis mennyiségben (nagy fajlagos aktivitással-receptorok telítődése végett) radioaktív nyomjelzőként használhatóak (anyagcsere vizsgálatok).
- Terápiás célokra is alkalmazhatóak pl. nem lokális betegségeknél (leukémia, előrehaladott daganat sok metasztázissal).
- A biokonjugatív elemek nagy affinitással kötődnek a daganatos sejtek fehérje receptoraihoz, antigénjeihez.
- Ezen elemekhez kapcsolt alfa, ill. béta-sugárzó izotópok szelektíven pusztítják a daganatos sejteket (Fehérje Receptor Radio Terápia, Radio Immun Terápia).

- Az izotópok akkumulálódása eltérő lehet páciensenként.
- A betegbe kis mennyiségű pozitron sugárzó anyagot bejuttatva a PET készülékkel vizsgálható az izotóp felvétel hatásfoka.
- A pozitron sugárzó izotópnak célszerű kémiaileg-fizikailag igen hasonlónak lennie, mint a terápiás izotópnak.
- A diagnosztikai-terápiás (teranosztikai) izotóp párok lehetnek: $^{44/47}\text{Sc}$, $^{61/(64/67)}\text{Cu}$ (lézerrel könnyebb előállítani), $^{86/90}\text{Y}$, $^{123/(124/131)}\text{I}$, $^{152/(149/161)}\text{Tb}$.
- Az izotópokat nukleáris reakciókkal (neutron-reaktorok, töltött részecskékgyorsítók) állítják elő.
- A lézer létesítményekben nagyságrendekkel nagyobb hatásfokkal állítható elő az orvosi célú radioizotópok többsége!



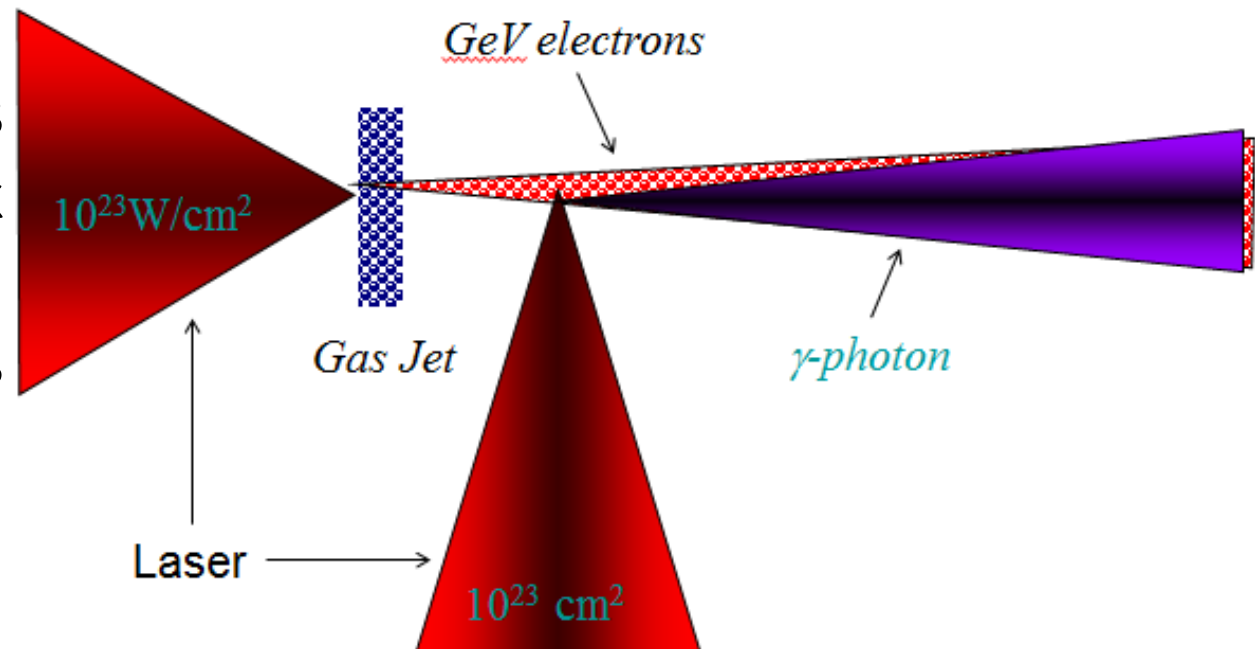
- (1) Neutron befogás (n, λ): nagy neutron fluxussal 10^{14-15} n/cm²s (meV-keV termikus-epitermikus), nagy hatáskeresztmetszettel (2100 barn $^{176}\text{Lu} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$) $\rightarrow$ nagy fajlagos aktivitás érhető el.
- (1) Neutron befogás $\rightarrow$ béta bomlás $\rightarrow$ termék (anya-leány elem különbözik) $\rightarrow$ kémiai szétválaszthatóság pl.: ^{176}Yb céltárgy neutron befogással ^{177}Yb keletkezik, mely elbomlik ^{177}Lu -ra.
- (2) Hasadási termékek: Reaktorokban, igen nagy hatásfokkal pl. ^{99}Mo , ^{90}Sr , ^{131}I , ^{133}Xe (SPECT).

- (3) Töltött részecskés reakciók (10-30 MeV): a PET pozitron bomló izotópokat (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{124}I , ^{64}Cu) igényel, míg a SPECT 70-300 keV energiás gammasugárzó izotópokat.
- A dózis minimalizálás érdekében elektron befogással bomló izotópokat (^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl) célszerű alkalmazni.
- Ezen neutron deficités izotópokat nem lehet neutron befogásos eljárással gyártani, ehhez nehézionok, töltött részecskék kellenek (p,n; p,2n;...), amennyiben a céltárgy és a termék kémiaailag különböznek ($Z_1 \rightarrow Z_2$) $\rightarrow$ nagy fajlagos aktivitás érhető el.

- (4) Izotóp előállítás generátorral:
Rövid felezési idejű izotópok előállítása hosszabb felezési idejűekből.
A hosszú felezési idejű izotópok kémiaailag megkötve vannak a generátoron, a bomlásból keletkező terméket elválasztják, ha túl sok az elsődleges izotóp az szennyezi a terméket.

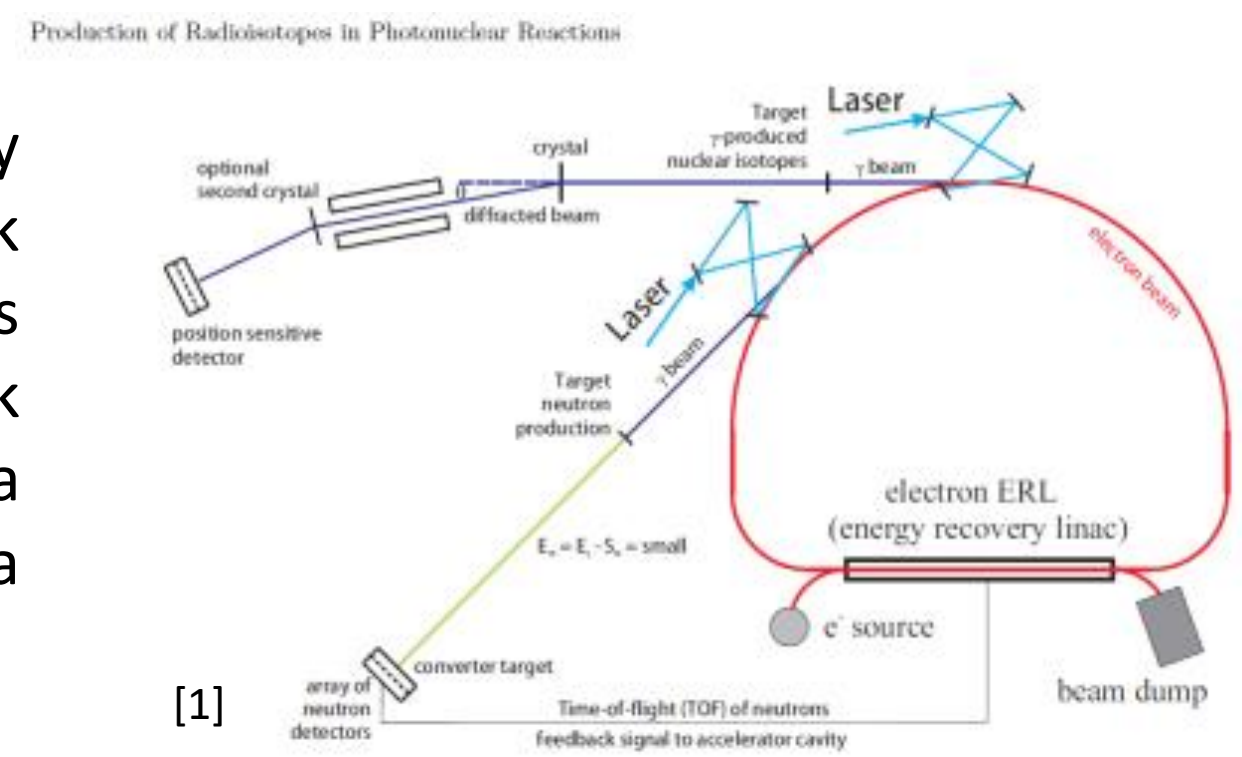
mother isotope	$T_{1/2}$	daughter isotope	$T_{1/2}$
^{44}Ti	60.4 a	^{44}Sc	3.9 h
^{52}Fe	8.3 h	^{52}Mn	21 m
^{68}Ge	288 d	^{68}Ga	68 m
^{81}Rb	4.6 h	^{81}Kr	13 s
^{82}Sr	25.0 d	^{82}Rb	76 s
^{90}Sr	28.5 a	^{90}Y	64 h
^{99}Mo	66 h	^{99m}Tc	6.0 h
^{188}W	69 d	^{188}Re	17 h
^{224}Ra	3.7 d	$^{212}\text{Pb}^*$	10.6 h
^{224}Ra	3.7 d	$^{212}\text{Bi}^*$	61 m
^{225}Ac	10 d	$^{213}\text{Bi}^*$	45 m

- (5) Fotonukleáris reakciók (γ, xn): A (n, γ) reakció inverze a $(\underline{\gamma}, n)$ reakció, mellyel ugyancsak neutron deficités izotópok állíthatóak elő.
- A hagyományos foton források fluense nem elegendően nagy, ezért nem lehet nagy fajlagos aktivitást elérni, ezért ez az eljárás nem használatos.
- (6) Új típusú foton nyalábok: Az elmúlt években felmerült a lehetősége annak, hogy olyan RTG nyalábokat hozzanak létre, melyek alkalmasak orvosi izotópok előállítására megfelelő hatásfokkal.
- A módszer lényege: nagyenergiás elektronnyalábba lézerfényt irányítanak és a Compton visszaszórás hatására keletkezik a nagy fluensű, kis sávszélességű RTG sugárzás.



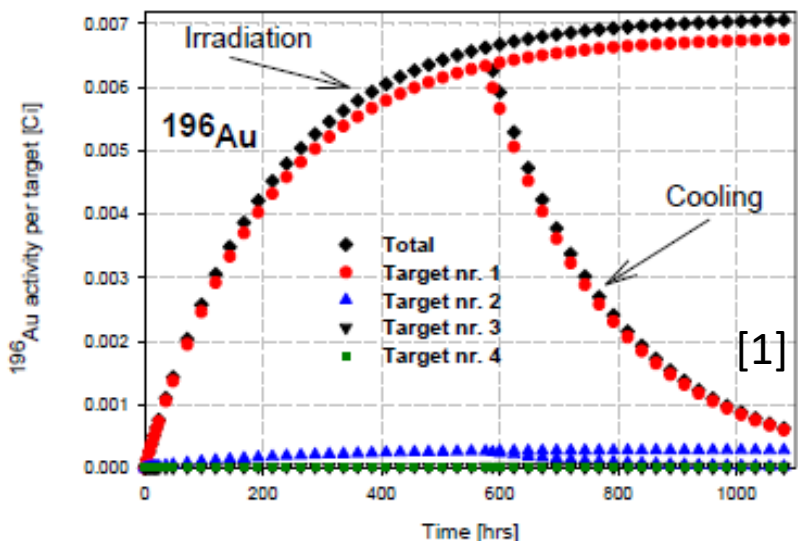
- Egy lehetséges megvalósítás: lézeres gyorsítás, nagy energiás gamma fotonok mérése nagy precizitással kihívást jelent.
- A lézer paraméterek könnyen, nagy pontossággal beállíthatóak, az elektron nyalábra kell koncentrálni...
- Az RTG nyaláb tulajdonságai szabályozhatóak pl. 2 mérési eljárással:
- (1): küszöb energiás neutron konverteres eljárás: RTG $\rightarrow$ neutron átalakító (γ, n) (^6Li , ^{10}B , ^{235}U) $\rightarrow$ TOF analízátor.

- (2): Kristály spektrométeres mérés: egy vékony Si, Ge, SiO_2 ,...fólián a fotonok diffraktálódnak, a diffrakciós szög és hullámhossz mérésével következtethetünk az RTG nyaláb tulajdonságaira (hullámhossz $\rightarrow$ energia, szög $\rightarrow$ energia sáv szélesség).



- Az orvosi célú izotópok fajlagos aktivitásának **nagynak** kell lenni, így kevés anyag is megfelelő jelet generál a PET-SPECT berendezésekben, ill. hatásosan pusztítja a daganatos sejteket.
- Az elméleti maximum:
- M: a termék móltömege (g/mól)
- Az előállítani kívánt izotóp egyrészt bomlik, másrészt más nem kívánatos nukleáris reakciók is előadódhatnak, csökken a mennyiségük, az előállítható fajlagos aktivitás az alábbi egyenlettel közelíthető: $\frac{A}{m} = \frac{N_A}{M} \sigma \cdot \Phi \cdot [1 - \exp(-\ln(2)t_{\text{irr}}/T_{1/2})]$
- σ : az előállítás hatáskeresztmetszete
- $T_{1/2}$: a termék felezési ideje
- Φ : foton fluxus sűrűsége
- t_{irr} : besugárzási idő
- A besugárzási idő növelésével a termék mennyisége telítődik, ekkor: $\sigma \cdot \Phi \approx \ln(2)/T_{1/2}$

$$\left(\frac{A}{m}\right)_{\text{max}} = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \frac{N_A}{M}$$



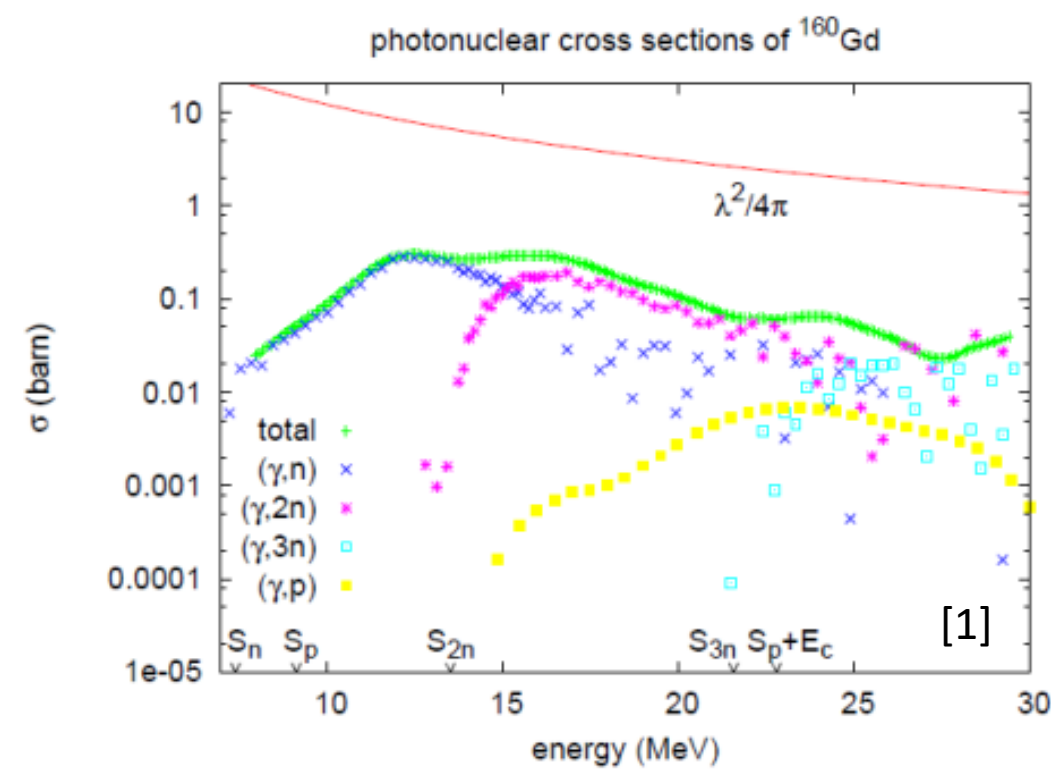
- A kívánt magreakciók kis hatáskeresztmetszete miatt a foton fluxusnak közel 10^{19} foton/cm²s-nek kell lennie.
- Rezonancia reakciók esetén a nagyobb hatáskeresztmetszet révén kb. két nagyságrenddel kisebb fluens-teljesítmény is elegendő a hatékony előállításához.
- Az előállítás hatásfokát jól jellemzi az elméleti és gyakorlatban elérhető fajlagos aktivitás hányadosa: klasszikus eljárás, nagyenergiás RTG-s előállítás.

$$R_{(n,\gamma)} = [(A/m)/(A/m)_{\max}]_{(n,\gamma)}$$

$$R_{\gamma} = [(A/m)/(A/m)_{\max}]_{\gamma}$$

- pl. $R=0,1$ minden 10. atom válik terméké.
- Az előállítás során nem kívánatos melléktermékek is keletkeznek, ezért a gamma nyaláb energiájának megfelelő értékűnek kell lennie és energia félérték szélességének kicsinek kell lennie.
- A nagy fluensű reaktorokban a nagy hatáskeresztmetszetű neutron befogó termékek limitálják a fajlagos aktivitás maximumát, pl.: ^{153}Gd , ^{159}Dy , ^{169}Yb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$.

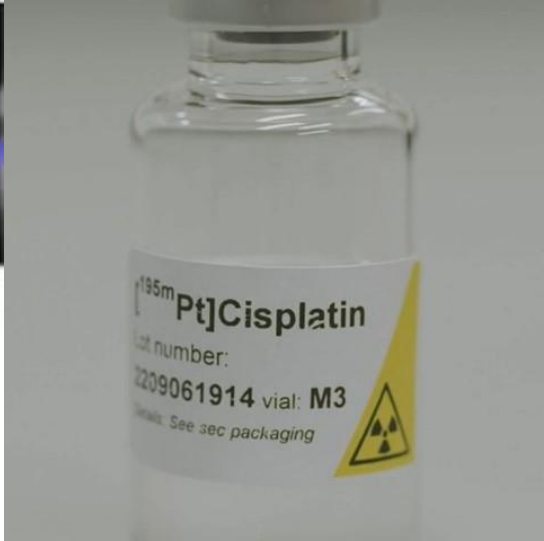
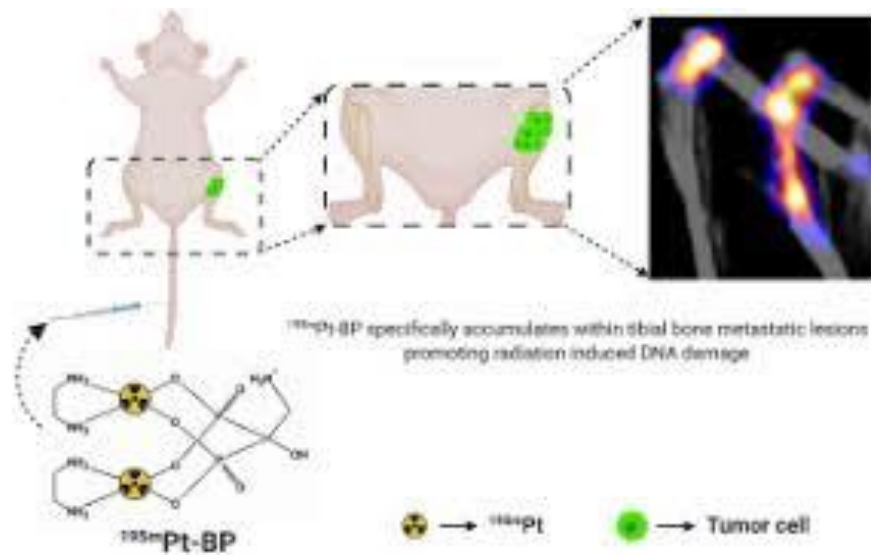
- A (γ,n) reakcióknál a termék előállítás és eliminálás hatásfoka összemérhető, ekkor $R_{\max}=0,5$, míg a (γ,p) ; $(\gamma,2n)$ reakcióknál az elimináció hatásfoka egy nagyságrenddel nagyobb, ekkor $R_{\max}=0,1$.
- Előfordulhat, hogy a termék további fotonukleáris reakcióban vesz részt, és ekkor nem kívánatos melléktermék is keletkezik, pl.: $^{124}\text{Xe}(n, \gamma) \rightarrow ^{125}\text{Xe}(\beta^-) \rightarrow \underline{^{125}\text{I}}$ (termék) $\rightarrow ^{125}\text{I}(n, \gamma) \rightarrow ^{126}\text{I}$, ennek minimalizálása érdekében a besugárzási időt csökkenteni kell.
- A $(\gamma,xn+yp)$ reakciók küszöbértékei az ábrán láthatóak ^{160}Gd célmagokra.
- $(S_n, S_p \dots)$ (termékek), ekkor a hatáskeresztmetszetek csökkennek, a piros vonal az elméleti maximumot mutatja.
- A kezdeti hatáskeresztmetszet exponenciális felfutásért az összetett magrezonanciák felelnek, ezen rezonanciák több egyedi rezonanciából állnak össze.



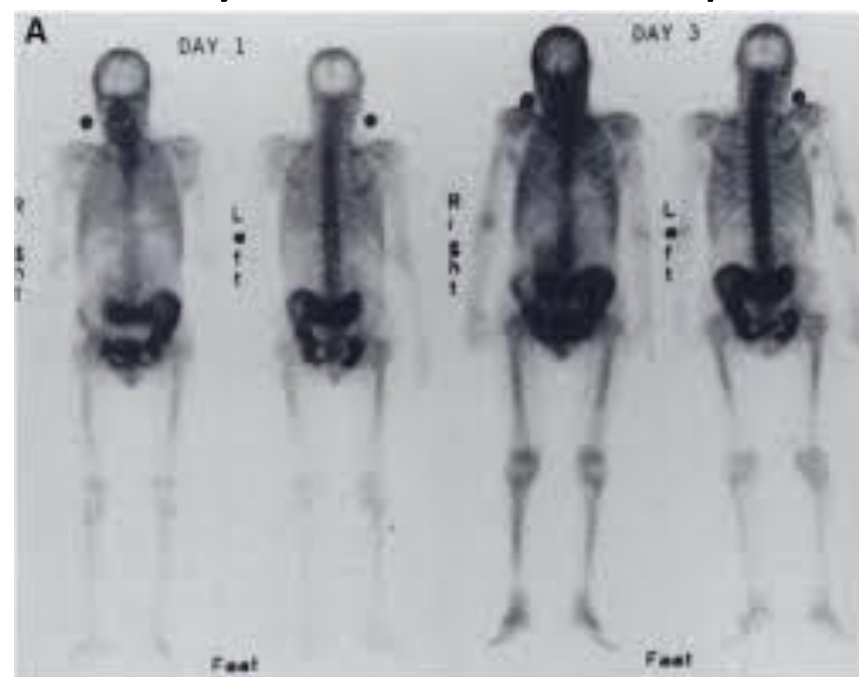
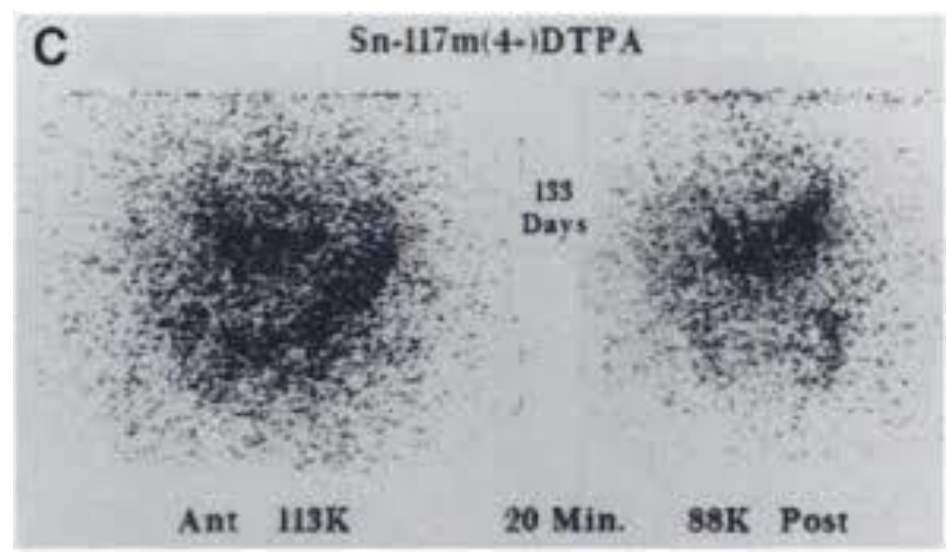
- A fotonok kvantáltan adják le energiájukat fotoeffektussal, 10-30 MeV tartományban főként Compton-szórással $\sim Z$ és párkeltéssel $\sim Z^2$, efölött fotonukleáris reakciókkal.
- A töltött részecskék energialeadása folytonos.
- A protonok energia leadása a fotonokhoz képest $\sim 10^5$ ugyanannyi termék mellett.
- Izotóp előállításra használt proton fluens $\sim 10^{14-15}/\text{cm}^2\text{s}$, a foton fluensnek emiatt magasabbnak kell lennie kb. $10^{19}/\text{cm}^2\text{s}$.
- Hagyományos reaktorok vs. Fotonukleáris reakció

Product isotope	$T_{1/2}$ d	Target isotope	Reaction	E_γ MeV	σ b	Spec. act. γ beam GBq/mg	Activity per day GBq	R_γ fraction of max.	Spec. act. high flux reactor GBq/mg	$R_\gamma/R_{(n,\gamma)}$
^{47}Ca	4.5	^{48}Ca	(γ,n)	19	0.09	1100	400	0.05	0.9	1200
^{64}Cu	0.5	^{65}Cu	(γ,n)	17	0.09	830	1150	0.006	4	200
^{99}Mo	2.8	^{100}Mo	(γ,n)	14	0.16	960	350	0.06	0.08*	12000
^{103}Pd	17	^{104}Pd	(γ,n)	17	0.05	290	16	0.1	1.8	160
^{165}Er	0.4	^{166}Er	(γ,n)	13	0.3	1100	1100	0.016	4.7	230
^{169}Er	6.9	^{170}Er	(γ,n)	12	0.3	≈ 800	130	≈ 0.2	0.8	1000
^{186}Re	3.7	^{187}Re	(γ,n)	15	0.6	≈ 1400	320	≈ 0.2	35	40
^{225}Ra	14.8	^{226}Ra	(γ,n)	12	0.2	≈ 300	30	≈ 0.2		
^{47}Sc	3.4	^{48}Ti	(γ,p)	19	0.02	250	100	0.009		
^{67}Cu	2.6	^{68}Zn	(γ,p)	19	0.03	260	115	0.01		
^{44}Ti	60 y	^{46}Ti	$(\gamma,2n)$	27	0.01	≈ 0.5	0.008	≈ 0.1		
^{224}Ra	3.7	^{226}Ra	$(\gamma,2n)$	16	0.1	≈ 50	10	≈ 0.01		

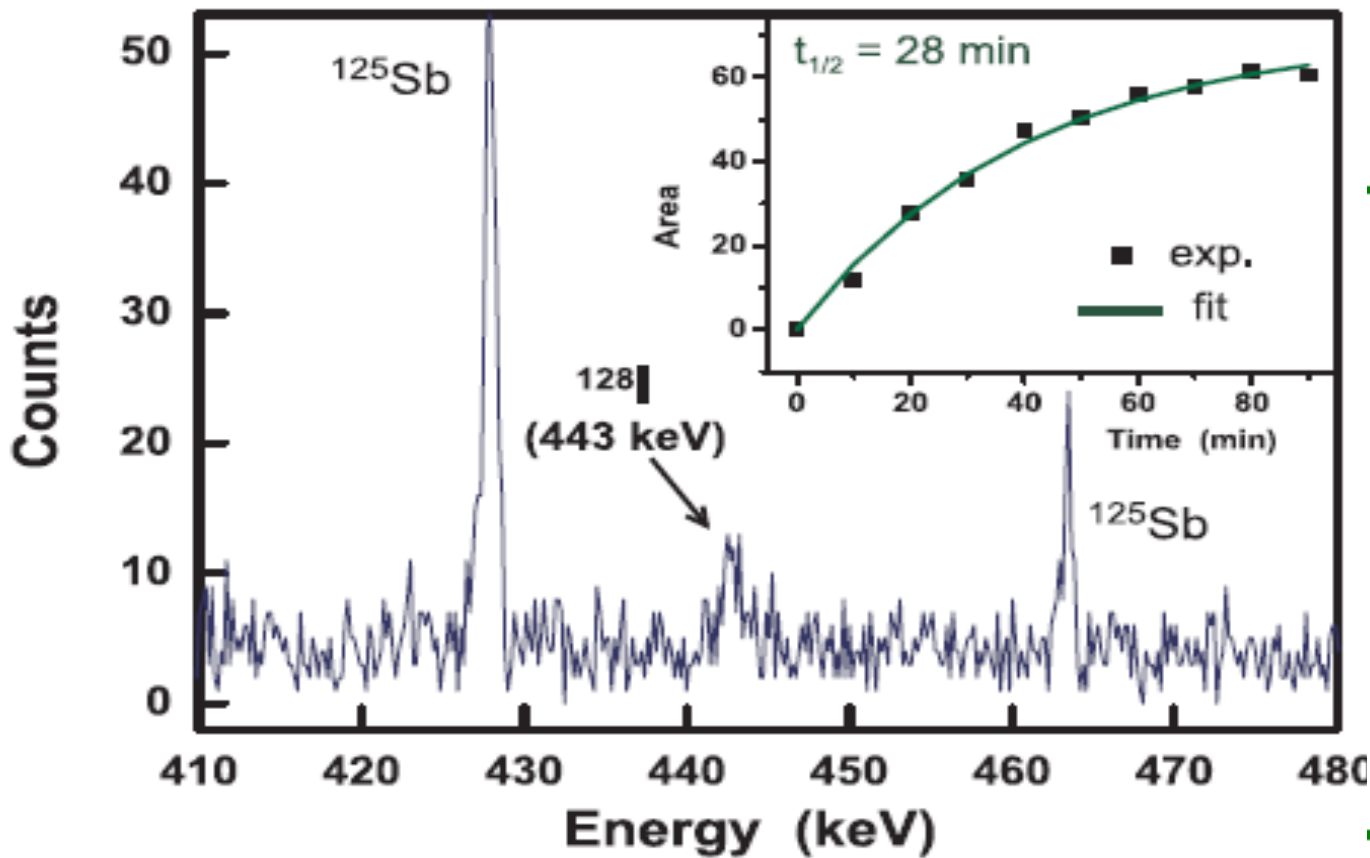
- A Platina citotoxikus, ezért kemoterápiára alkalmas, radioaktív ^{195m}Pt -t alkalmazva a kemoterápia hatásfoka egyénenként mérhető SPECT-el 99 keV vonal alapján, felezési idő 4 nap.
- Nagy fajlagos aktivitással a kemoterápia radioterápiával is kiegészülhet, mivel alacsony energiás Auger elektront is kibocsát.
- Az izotóp tovább aktiválódik az (n, γ) reakció révén igen nagy hatásfokkal (13 000 barn), ezért igen kis fajlagos aktivitás érhető el a reaktorokban.
- A lézeres gerjesztéssel 3 nagyságrenddel nagyobb fajlagos aktivitás érhető el!
- Amennyiben csak tiszta Platinát sugároznak be, úgy a Platina mellett annak csak radioaktív komponense lesz jelen.



- Ezen izotóp alacsony energiás konverziós és Auger elektronokat emittál, így felhasználható radioterápiás célokra.
- A 159 keV-es gamma vonallal alkalmazható SPECT-el nyomjelzésre.
- Csont daganat fájdalmak enyhítésére használják.
- A lézeres gerjesztéssel 1 nagyságrenddel nagyobb fajlagos aktivitás érhető el!
- A lézeralapú gerjesztéssel történő előállítás elég hatékony, hogy a ^{195m}Pt és a ^{117m}Sn radioizotópok napi termelése elérje azt a volument, mellyel az ezekre épülő teranosztika mindennapos orvosi gyakorlattá válhat.



- A nagyintenzitású lézerfény az első céltárggyal kölcsönhatásba lép, így nagyenergiás protonok, elektronok, ionok, fotonok keletkeznek (másodlagos sugárzások).
- A másodlagos sugárzásokat újabb céltárgyra irányítva az ionok/protonok a 2. céltárggyal gerjesztett atommagokat hoznak létre, ennek a kölcsönhatásnak a során keletkeznek a termékek.



Primary target material	Secondary target material	Nuclides identified in preliminary analysis
Al	Al	^{49}Cr , ^{27}Mg , ^{28}Al , ^{43}Sc , $^{34\text{m}}\text{Cl}$
Al (heated)	Ti	^{48}V , ^{44}Sc , ^{48}Sc , ^{65}Ga , ^{67}Ge , ^{61}Cu , ^{70}As
C	Fe	$^{65,66}\text{Ga}$, ^{67}Ge , ^{60}Cu , ^{63}Zn
C	Ag	^{117}Te , ^{115}Te , ^{119}I

■ $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$: Leginkább használt izotóp

Gamma/neutron termelés hatékonysága
neutron/gammához képest

■ $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$:

■ Terápiás alfa forrás, 10 napos felezési i

■ Bomlási sorában 4 rövid felezési idejű
2 β^- -bomló izotóp van.

^{169}Er : Alacsony energiás bétasugárzó, célzott
radioterápia, neutron befogással
aktivitás érhető el.

■ ^{165}Er : Sejten belül roncsol biokonjugatív

■ ^{47}Sc : Alacsonyenergiás béta sugárzó,
lézerrel így lehet előállítani: $^{48}\text{Ca}(\gamma,\text{n})^{47}\text{C}$

■ ^{64}Cu : Daganatos sejt ellenállás (Hipoxia)

■ ^{186}Re : Csontfájdalom csökkentés.

■ Neutron hiányos izotópok: elektron be

Product isotope	$T_{1/2}$ (d)	(n, γ) target	nat. abun. (%)	(γ ,n) target	nat. abun. (%)	[A+1] / [A-1]
^{47}Ca	4.5	^{46}Ca	0.004	^{48}Ca	0.187	47
^{51}Cr	27.7	^{50}Cr	4.3	^{52}Cr	84	20
^{55}Fe	996	^{54}Fe	5.8	^{56}Fe	92	16
^{75}Se	120	^{74}Se	0.89	^{76}Se	9.4	11
^{85}Sr	65	^{84}Sr	0.56	^{86}Sr	9.9	18
^{97}Ru	2.9	^{96}Ru	5.5	^{98}Ru	1.9	0.3
^{103}Pd	17	^{102}Pd	1.0	^{104}Pd	11.1	11
^{109}Cd	463	^{108}Cd	0.89	^{110}Cd	12.5	14
^{113}Sn	115	^{112}Sn	0.97	^{114}Sn	0.66	0.7
^{121}Te	16.8	^{120}Te	0.09	^{122}Te	2.6	29
^{127}Xe	36	^{126}Xe	0.09	^{128}Xe	1.9	21
$^{133\text{m}}\text{Ba}$	1.6	^{132}Ba	0.1	^{134}Ba	2.4	24
^{139}Ce	138	^{138}Ce	0.25	^{140}Ce	88	352
^{153}Gd	239	^{152}Gd	0.2	^{154}Gd	2.2	11
^{159}Dy	144	^{158}Dy	0.095	^{160}Dy	2.3	24
^{165}Er	0.43	^{164}Er	1.6	^{166}Er	33.5	21
^{169}Yb	32	^{168}Yb	0.13	^{170}Yb	3.04	23
^{175}Hf	70	^{174}Hf	0.16	^{176}Hf	5.3	33
^{181}W	121	^{180}W	0.12	^{182}W	26.5	221
^{191}Pt	2.8	^{190}Pt	0.014	^{192}Pt	0.78	56
$^{193\text{m}}\text{Pt}$	4.3	^{192}Pt	0.78	^{194}Pt	33	42

- A γ ,p hatáskeresztmetszet a γ ,n-hoz képest kisebb, emiatt kisebb fajlagos aktivitás érhető el.
- A termék kémiaailag különbözik a besugárzott anyagtól, így könnyen elválasztható és növelhető a fajlagos aktivitás.
- ^{47}Sc : Így is elő lehet állítani, de gyors besugárzásra van szükség, hogy minimális melléktermék keletkezzen (^{46}Sc).
- ^{64}Cu : Béta bomló, célzott radioterápia, SPECT, PET felhasználás.

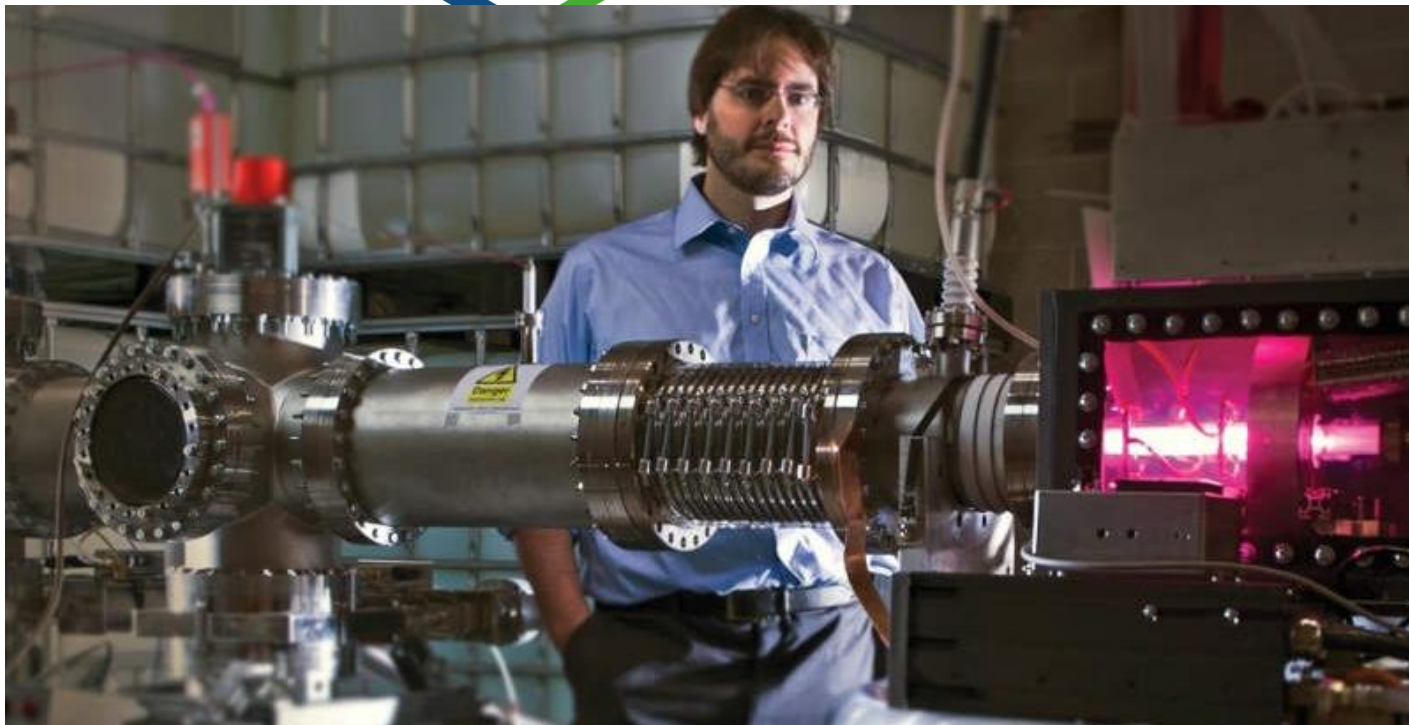
Table 6 Therapy radioisotopes that can be produced in (γ ,p) reactions

isotope	mean beta energy (keV)	$T_{1/2}$ (days)	target isotope natural abundance (%)
^{47}Sc	162	3.35	^{48}Ti (73.7%)
^{67}Cu	141	2.58	^{68}Zn (18.7%)
^{131}I	182	8.03	^{132}Xe (26.9%)
^{161}Tb	154	6.91	^{162}Dy (25.5%)
^{177}Lu	134	6.65	^{178}Hf (27.3%)

- Az emberiség létszáma nő, emiatt az orvosi célú radioaktív izotópok iránti kereslet is növekszik.
- Jelenleg a meglévő infrastruktúra közel teljes kihasználtsággal üzemel.
- Ugyanakkor a meglévő technológiák egy része belátható időn belül leszerelésre kerülhet, illetve bármilyen üzemzavar esetén hiány léphet fel, melyet nem könnyű pótolni.
- A jelenlegi technológiák hatásfoka és előállítható izotópok típusa, fajlagos aktivitása sok esetben korlátozott.
- Nagy teljesítményű, nagyfrekvenciás lézerberendezés segítségével kompakt gyártási területen, sokszor nagyságrendekkel nagyobb hatásfokkal lehetne elvben izotópokat előállítani.
- Emiatt várhatóan a kapacitás és az ellátásbiztonság növekedni fog, az üzemeltetési költség pedig csökkenhet.
- Ehhez szükséges a precíz besugárzás és a folyamat pontos mérése, beállítása.



Köszönjük a figyelmet!



Felhasznált irodalom:

[1] D. Habs, U. Köster: Production of Medical Radioisotopes with High Specific Activity in Photonuclear Reactions with Beams of High Intensity and Large Brilliance, Applied Physics B, Volume 103, Issue 2, pp. 501-519,

DOI: [10.1007/s00340-010-4278-1](https://doi.org/10.1007/s00340-010-4278-1),

Weblink: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2011ApPhB.103..501H/abstract>