

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ

Centrum Radiochemii i Chemii Jądrowej

Wydzielanie technetu-99m z napromieniowanej protonami tarczy molibdenowej

Magdalena Gumiela

Promotor pracy: prof. dr hab. Aleksander Bilewicz

Podstawowym radionuklidem stosowanym w medycynie nuklearnej jest technet-99m (^{99m}Tc). Szacuje się, że w skali światowej rocznie przeprowadza się przy jego użyciu około 25 milionów diagnostycznych procedur medycznych, co stanowi około 80% badań w medycynie nuklearnej. Wynika to z niemal idealnej charakterystyki jądrowej tego radionuklidu ($t_{1/2} = 6,0$ godz., $E_{\gamma} = 141$ keV). Ogromną zaletą ^{99m}Tc jest brak emisji radiotoksycznego promieniowania β , α czy wysokoenergetycznego promieniowania γ . Drugą istotną zaletą ^{99m}Tc jest jego stosunkowo duża dostępność i niska cena. Technet, ze względu na obecność 7 elektronów walencyjnych, wykazuje zdolność występowania w związkach na różnych stopniach utlenienia tworząc związki kompleksowe z szeregiem mono- i polidentnych ligandów. Te wszystkie właściwości zadecydowały o jego szerokim wykorzystaniu w medycynie nuklearnej. Aktualnie scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego oraz ocena przerzutów nowotworowych do kości są najczęściej wykonywanymi badaniami diagnostycznymi z użyciem ^{99m}Tc . Otrzymuje się go z generatora molibdenowo-technetowego ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) gdzie izotopem macierzystym jest ^{99}Mo uzyskiwany z produktów rozszczepienia ^{235}U . Reaktory badawcze używane do tego celu są w większości u schyłku eksploatacji gdyż mają średnio 50 lat. Dodatkowo w latach 2007-2010 roku wystąpiły przerwy w pracy reaktorów w Chalk River (NRU, Kanada) oraz w Petten (HFR, Holandia), co doprowadziło do światowego kryzysu w zaopatrzeniu w ^{99}Mo . Przed wystąpieniem kryzysu reaktory te zaspokajały 70% światowego zapotrzebowania na ^{99}Mo . Kolejną przeszkodą w przyszłej produkcji ^{99}Mo jest przechodzenie z wysokowzbogaconego ^{235}U (ang. HEU, high enriched uranium) na uran niskowzbogacony (ang. LEU, low enriched uranium), o wzbogaceniu w izotop ^{235}U nieprzekraczającym 20%, co pozostaje w zgodzie z polityką o przeciwdziałaniu proliferacji materiałów rozszczepialnych. Przystosowanie pracujących reaktorów do produkcji ^{99}Mo z tarcz z LEU jest procesem wymagającym czasu. Naświetlanie tarcz uranowych odbywa się obecnie w siedmiu reaktorach badawczych w: BR-2

w Belgii, HFR w Holandii, LVR-15 w Czechach, Marii w Polsce, Opal w Australii, RA-3 w Argentynie oraz Safari-1 w RPA. W 2018 roku został zamknięty reaktor NRU w Kanadzie, który był jednym z głównych światowych producentów ^{99}Mo ; kolejne 5 reaktorów zostanie zamkniętych do 2030 roku.

Stany Zjednoczone oraz Japonia, to kraje, w których wykonuje się najwięcej procedur z zakresu medycyny nuklearnej, nie mają one jednak rodzimej produkcji ^{99}Mo i są uzależnione od dostaw tego izotopu z innych krajów. Badane są różne możliwości produkcji ^{99}Mo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) aby na wypadek wyłączeń kolejnych reaktorów czy wydłużonych przerw w ich pracy, zapewnić nieprzerwany dostęp do wszystkich aktualnie stosowanych radiofarmaceutyków znakowanych $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Jedną z nich jest wykorzystanie infrastruktury średnioenergetycznych cyklotronów medycznych do bezpośredniej produkcji technetu-99m w reakcji $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$. Stosując natężenie prądu o wartości 150 μA oraz wiązkę protonów o energii 19 MeV w czasie 6 godzin można wyprodukować 9 Ci $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (333 GBq). Cały cykl może zostać powtórzony w ciągu dnia 2-3 razy, zaspokajając potrzeby zakładów medycyny nuklearnej w wielkich aglomeracjach miejskich.

Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie wydajnej metody wydzielenia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ z napromieniowanej protonami wzbogaconej tarczy molibdenowej. Pierwsza część pracy eksperymentalnej dotyczy opracowanej przeze mnie koncepcji zastosowania metody rozdzielania strąceniowego do wyizolowania $^{99\text{m}}\text{Tc}$ z naświetlonej protonami tarczy molibdenowej. Kwaśne roztwarzanie molibdenu prowadzi do wytrącania tlenku molibdenu(VI) MoO_3 . Roztwarzając molibden w mieszaninie dwóch kwasów: 7 M kwasie azotowym(V) i 6 M kwasie chlorowodorowym zmieszanych w stosunku objętościowym 1:1, 80% molibdenu zostaje związane w postaci osadu, natomiast stężenie molibdenu w roztworze po oddzieleniu osadu wynosi 5 mg/mL. Ze względu na niski procent wydzielenia tego związku, w dalszych pracach skupiłam się nad opracowaniem warunków bardziej wydajnego wytrącania molibdenu w postaci soli heteropolikwasu – fosfomolibdenianu amonowego (AMP). Wykorzystanie metody strąceniowej w celu wydzielenia nadtechnecjanu z napromieniowanej protonami tarczy molibdenowej jest nowatorskim podejściem i stanowi przedmiot zgłoszenia patentowego. Ten trudnorozpuszczalny związek tworzy się w kwaśnym środowisku w reakcji anionu molibdenianowego z fosforanem(V) amonu. Pomiar metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ASA) pokazały, że możliwe jest związanie 98% molibdenu w postaci osadu; stężenie molibdenu w roztworze po oddzieleniu osadu AMP wynosi 0,45 mg/mL.

W drugiej części pracy stosując naturalny molibden z dodatkiem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wyeluowanego z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ wykazałam, że po oddzieleniu osadu AMP stężenie molibdenu w

roztworze nie wpływa na wydajność znakowania wybranych zestawów radiofarmaceutycznych ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA}$ oraz $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(EDDA/trycyna)-HYNIC-SP(1,11)}$). Niemniej ilość molibdenu jaka pozostaje w mieszaninie po znakowaniu jest niepożądana. Przy znakowaniu lipofilowych związków takich jak HYNIC-Substancja P(1,11) czy MIBI możliwe jest całkowite pozbycie się jonów zawierających molibden po przepuszczeniu mieszaniny reakcyjnej przez złożę Sep-Pak C18. Otrzymujemy radiopreparat w roztworze etanolowym gotowy do podania pacjentowi. W przypadku znakowania ligandami o właściwościach hydrofilowych (DTPA), roztwór z osadu AMP był poddany kolejnym procesom oczyszczania.

Do procesu separacji pozostałości molibdenu od nadtechnecjanu zastosowałam metody kolumnowe. Zbadałam przydatność dwóch złożów - złoża Oasis HLB plus modyfikowanego PEG-2000 oraz żywicy AnaLig® Tc-02 działającej na zasadzie molekularnego dopasowania. W porównaniu do kolumn C18 pokrytych PEG-2000, złożę AnaLig® Tc-02 pozwala na wymycie $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}_4^-$ mniejszą objętością wody (7 mL), co wpływa znacząco na skrócenie czasu trwania procesu o godzinę. Ponadto stosując selektywną żywicę uzyskałam wyższą wydajność odzysku ^{99m}Tc , która dochodziła do 96%. Zebraną frakcję, po przepuszczeniu przez kationit (Dowex® 50 WX2), zateżyłam na złożu tlenku glinu do objętości 5 mL. Optymalizacja procedury wydzielania ^{99m}Tc na złożu AnaLig® Tc-02 obejmowała dobór masy sorbenta i szybkości przepływu. Stężenie molibdenu we frakcji z nadtechnecjanem oznaczono na poziomie 0,04 ppm.

W następnym kroku przeprowadziłam procedurę wydzielania ^{99m}Tc z napromienionego w cyklotronie materiału tarczowego, który stanowił ^{100}Mo . Po czteroetapowym procesie rozdzielania, odzysk ^{99m}Tc wynosił blisko 30%. Największe straty ^{99m}Tc były obserwowane podczas przepuszczania roztworu przez złożę AnaLig® Tc-02. Było to prawdopodobnie związane z niecałkowitym przejściem ^{99m}Tc w nadtechnecjan ($^{99m}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$) w procesie kwaśnego roztwarzania materiału tarczowego. Wydzielony ^{99m}Tc w roztworze z osadu AMP został wykorzystany do syntezy dwóch radiopreparatów. Wydajność syntezy $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$ oraz $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(EDDA/trycyna)-HYNIC-SP(1,11)}$ była niższa niż wydajność otrzymywania tych radiopreparatów z użyciem eluatu z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ i wynosiła odpowiednio 68% i 64%. Mieszaniny reakcyjne zostały poddane oczyszczaniu na kolumnach Sep-Pak C18. Jedynie $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(EDDA/trycyna)-HYNIC-SP(1,11)}$ otrzymałam z wysoką czystością radiochemiczną na poziomie 100%.

W ostatnim etapie badań sprawdziłam czy zaproponowana metoda wydzielania ^{99m}Tc pozwoli efektywnie odzyskać molibden w formie metalicznej do powtórnego

napromieniowania w cyklotronie. Ze względu na wysoki koszt i ograniczoną dostępność wzbogaconego molibdenu ^{100}Mo , akceleratorowa produkcja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ będzie wymagała recyklingu tego materiału do ponownego zastosowania. Przeprowadziłam proces termicznego rozkładu fosforomolibdenianu amonowego w piecu wysokotemperaturowym. Fosforomolibdenian amonowy został poddany rozkładowi termicznemu w temperaturze 810°C przez godzinę w warunkach redukujących (w atmosferze wodoru), co doprowadziło do odzyskania molibdenu na poziomie 87%. W próbkach po redukcji oprócz molibdenu występują śladowe ilości takich pierwiastków jak: fosfor, azot i tlen. Ich aktywacja w strumieniu protonów może spowodować generację jedynie śladowych ilości ^{18}F .

Bezpośrednia produkcja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w reakcji $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ może stać się alternatywnym sposobem produkcji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na szczeblu lokalnym uzupełniając zapotrzebowanie na $^{99\text{m}}\text{Tc}$ regionalnych placówek służby zdrowia. Przeprowadzone badania wykazały, iż zaproponowana metoda wydzielania $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wyprodukowanego w cyklotronie ma potencjał aplikacyjny.