

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОГО ИЗОТОПА ^{186g}Re НА ПРОТОННОМ ПУЧКЕ ЦИКЛОТРОНА С18/18

Р.В. АВЕТИСЯН*, А.Г. БАРСЕГЯН, Ю.А. ГАРИБЯН,
А.В. ГЮРДЖИНЯН, И.А. КЕРОБЯН, А.А. МКРТЧЯН

Национальная научная лаборатория им. А.И. Алиханяна, Ереван, Армения

*e-mail: rave@yerphi.am

(Поступила в редакцию 8 декабря 2020 г.)

Исследовано производство терапевтического изотопа ^{186g}Re посредством протон-индуцированной реакции $^{nat}\text{W}(\text{p},\text{xn})$ на циклотроне С18/18, размещенном на территории Национальной Научной Лаборатории им. А. Алиханяна (Ереванский Физический Институт). Измерена функция возбуждения реакции в области энергии протонов от порога реакции до 18 МэВ. Измерения проводились активационным методом стопок с последующим спектрометрическим анализом на германием детекторе HPGe. Определена активность полученного медицинского изотопа ^{186g}Re . Полученные экспериментальные результаты сравнены с теоретическими вычислениями, выполненными посредством кодов TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2, а также с данными других работ. Показано, что при применении обогащенной мишени на циклотроне С18/18 можно производить вышеупомянутый радионуклид в объеме, необходимом для медицинского использования.

1. Введение

^{186g}Re – представляет собой β - γ излучатель с периодом полураспада 3.7183 дня [1]. Благодаря энергиям β -частиц 1069.5 кэВ и 932 кэВ ^{186g}Re является хорошим кандидатом для лечения рака с небольшими размерами опухолей (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров). Более того, его гаммаизлучение с энергией 137.15 кэВ (очень близко к энергии излучения ^{99m}Tc) находится в диапазоне энергий, подходящих как для гамма-камеры, так и для получения ОФЭКТ (Однофотонная Эмиссионная Компьютерная Томография – SPECT, Single Photon Emission Computer Tomography) изображений, т.е. достаточно высокая энергия, чтобы проникали в тело, и достаточно низкая, чтобы ее коллимировали тонкие коллиматоры и регистрировали тонкими детекторами. γ и β излучения способны также доставлять высокие дозы концентраций ^{186g}Re в скелетные области, сохраняя при этом соседние ткани без повреждений, что способствует хорошей переносимости облучения пациентами. Одним из наиболее распространенных применений ^{186}Re является паллиативное лечение болезненных метастазов в костях, вызванных раком простаты или груди, а также

болезненного артрита [2–4]. В настоящее время ^{186g}Re используется в метаболической лучевой терапии с паллиативным устранением боли при костных метастазах с оптимальными перспективами для использования в радиоиммунотерапии (РИТ) [5].

Традиционно в коммерческих целях ^{186g}Re получают путем радиационного захвата нейтронов на умеренно обогащенном ^{185}Re , на ядерных реакторах, что приводит к относительно низкой удельной активности [6] (активность/масса изотопного носителя, в той же химической форме).

Хотя термальные и эптермальные тепловые сечения захвата нейтронов высоки (106 и 1632 барн, соответственно) [6], удельная активность ^{186g}Re , необходимая для использования в медицине, не достигается с помощью реакторов. Вместе с тем ^{186g}Re , при производстве на ядерном реакторе, находится в форме с носителем (CA – Carrier Added).

Для повышения эффективности использования радионуклида ^{186g}Re в радиотерапевтических целях необходимо разработать методику для увеличения удельной активности. Наиболее подходящими источниками для производства радионуклидов в форме без носителя (NCA – Non Carrier Added) являются коммерческие циклотроны. В этом случае ^{186g}Re производится в основном через бомбардировку вольфрама в качестве мишени протонами $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186g}\text{Re}$ или дейtronами $^{186}\text{W}(\text{d},2\text{n})^{186g}\text{Re}$. После облучения мишени заряженными частицами ^{186}Re выделяется радиохимически, с использованием метилэтилкетона (МЕК) высокой чистоты.

В продолжение ранее выполненных в Национальной Научной Лаборатории им. А.Алиханяна (ААНЛ) работ по производству изотопов для медицины на фотонных пучках [7], рассмотрен метод получения паллиативного изотопа ^{186g}Re в форме без носителя на выведенном протонном пучке циклотрона С18/18 производства IBA, Бельгия, размещенного на территории ААНЛ.

2. Экспериментальная методика и техника

Для оценки эффективности метода производства ^{186g}Re в форме без носителя была измерена функция возбуждения $^{nat}\text{W}(\text{p},\text{xn})^{181,182,183,184,186}\text{Re}$ в области энергии протонов от порога реакции до 18 МэВ. Для этого был использован активационный метод стопок. Толщина стопки определяется из условия полной остановки протонов в мишени. Стопка состояла из 10 чередующихся комплектов фольг. Каждый комплект состоял из фольг натурального вольфрама W (толщина 20 мкм), натуральной меди Cu (толщина 20 мкм) в качестве монитора пучка протонов и алюминия Al (толщина 15 мкм) в качестве замедлителя пучка. Схематический вид стопки представлен на Рис. 1. Фольга из титана Ti толщиной 50 мкм предназначена для отделения вакуума пучкопровода от внешней среды.

Натуральный вольфрам состоит из смеси пяти изотопов (^{180}W – 0.12%,

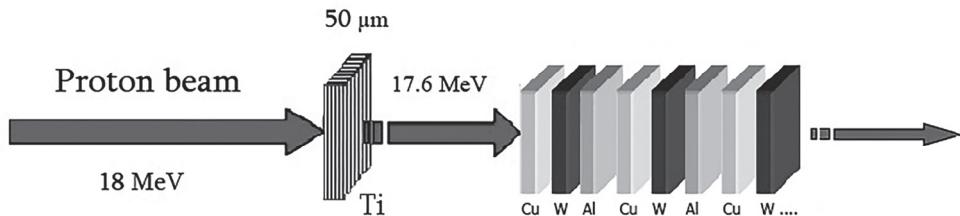


Рис.1. Схема сборки мишени-стопки.

^{182}W – 26.50%, ^{183}W – 14.31%, ^{184}W – 30.64% и ^{186}W – 28.43%). Поскольку ^{186}Re образуется только на ^{186}W , то предметом исследования была лишь реакция $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{Re}$. Затем результаты исследования были скорректированы для обогащенной мишени ^{186}W .

Порог образования ^{186}Re в реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{Re}$ совместно с распадными характеристиками нуклида, взятые из NuDat 2.8 [8], представлены в Таблице 1.

Табл.1. Порог реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{Re}$ и распадные характеристики полученного нуклида

Нуклид	Порог реакции, МэВ	Период полураспада, $T_{1/2}$	Тип распада	Энергия E_γ , кэВ	Интенсивность, %
^{186g}Re	1.36	3.7186 дня	β^- : (92.53 %) EC: (7.47 %)	137.157	9.47
^{186m}Re	1.52	2×10^5 лет	IT (100 %)	99.36	1.07

Энергетическое распределение протонов в каждой фольге было определено методом Монте-Карло посредством программного пакета SRIM/TRIM [9]. При вычислениях учитывались также потери энергии протонов в титановой фольге. Значения энергий протонов в стопке представлены в Таблице 2 попарно, т.е. наряду с энергией протонов в фольге ^{nat}W приведена также и энергия протонов в предыдущей фольге из ^{nat}Cu .

Стопка, составленная из чередующихся фольг вольфрама, меди и алюминия была облучена в течение 10 минут на выведенном пучке циклотрона С18/18 при энергии протонов 18 МэВ и токе пучка 1 мкА. Через несколько часов после облучения стопка была распакована и были проведены измерения каждой фольги мишени W и монитора Cu на сверхчистом германиевом детекторе HPGe фирмы ORTEC. Для калибровки детектора в качестве источников были использованы ^{155}Eu , ^{57}Co и ^{22}Na , которые давали следующие гамма-линии: 86.5 кэВ (^{155}Eu), 105.3 кэВ (^{155}Eu), 122.06 кэВ (^{57}Co), 136.47 кэВ (^{57}Co), 511 кэВ (^{22}Na) и 1274.6 кэВ (^{22}Na). Эффективность детектора была определена при различных расстояниях между детектором и источниками в интервале 0–50 см. Обработка результатов была произведена программой MAESTRO [10].

Табл.2. Значения энергий протонов в фольгах ^{nat}Cu и ^{nat}W , вычисленные посредством пакета SRIM/TRIM

N	Энергия, МэВ	
	Cu	W
1	17.36 ± 0.44	16.94 ± 0.5
2	16.44 ± 0.48	15.99 ± 0.66
3	15.47 ± 0.54	15.01 ± 0.65
4	14.44 ± 0.75	13.97 ± 0.68
5	13.37 ± 0.79	12.88 ± 0.70
6	12.24 ± 0.80	11.73 ± 0.62
7	11.01 ± 0.93	10.48 ± 0.62
8	9.70 ± 0.87	9.08 ± 0.79
9	8.24 ± 0.88	7.52 ± 0.90
10	6.54 ± 0.97	5.71 ± 0.90

3. Анализ результатов и обсуждение

Поперечное сечение реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{Re}$ на i -ом образце в стопке определялось с помощью известной формулы [11]

$$\sigma = \frac{\lambda C}{\epsilon I_\gamma N_d l \Phi (1 - e^{-\lambda t_i}) e^{-\lambda t_c} (1 - e^{-\lambda t_m})}, \quad (1)$$

где С – число событий под фотопиком, λ – постоянная распада, $\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$ (час $^{-1}$), I_γ – интенсивность излученной гамма-линии, ϵ – эффективность детектора при данной гамма-линии, N_d – число атомов мишени (атом/см 2), Φ_i – интенсивность протонов в i -ом образце (частиц/см 2 ·сек), l – толщина мишени (см), t_i , t_c , и t_m – длительности облучения, времени от конца облучения до начала измерения, измерения, соответственно (час).

Интенсивность протонного пучка ϕ_i для каждой энергии определяется посредством мониторной фольги из меди, предшествующей i -ому образцу вольфрама. В качестве мониторных рассматриваются $^{nat}\text{Cu}(\text{p},\text{x})^{63}\text{Zn}$ и $^{nat}\text{Cu}(\text{p},\text{x})^{65}\text{Zn}$ реакции, для которых рекомендованные со стороны МАГАТЭ значения сечений были взяты из [12]. Таким образом, интенсивность протонного пучка определяется по формуле

$$\Phi = \frac{\lambda C}{\epsilon I_\gamma N_d l \sigma (1 - e^{-\lambda t_i}) e^{-\lambda t_c} (1 - e^{-\lambda t_m})}. \quad (2)$$

Обозначения те же, что и в формуле (1). Принимая во внимание, что

образцы мишени W и Cu очень тонкие (20 мкм), считаем, что поток протонов для каждой пары образцов Cu и последующего W постоянен.

В результате вычислений были получены сечения реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{Re}$ для всех 10 значений энергий протонов. Были проведены теоретические вычисления функции возбуждения реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{n})^{186}\text{R}$ с использованием кодов TALYS 1.95 [13] и EMPIRE 3.2 [14]. При вычислениях по коду TALYS 1.95 рассматривались несколько моделей. Наилучшее описание экспериментальных данных было достигнуто при использовании MLD (Microscopic Level Density) обобщенной модели. На Рис.2. приведено сравнение полученных значений сечений с теоретическими вычислениями посредством кодов TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2, а также с экспериментальными данными других авторов [15–19]. Наблюдается сильное различие (более чем в два раза) как между экспериментальными данными различных авторов [15, 17], так и с расчетами по кодам TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2.

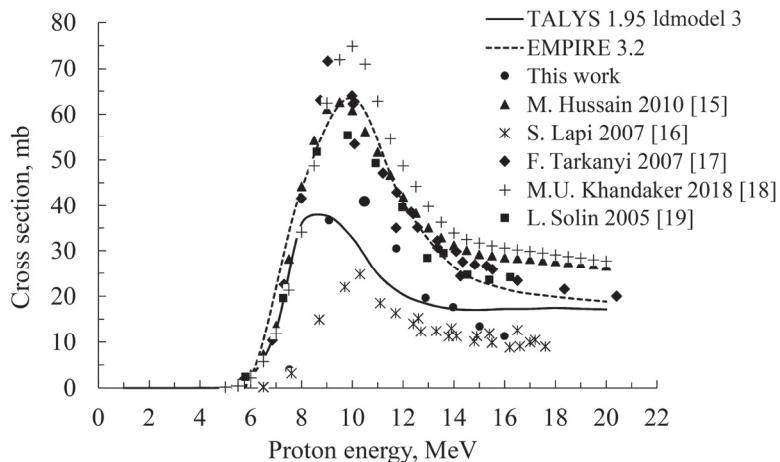


Рис.2. Сравнение полученных экспериментальных данных с данными работ [15–19] и вычислениями по кодам TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2.

С точки зрения производства радиоизотопов, наиболее важной является информация относительно зависимости выхода радионуклида от энергии, поскольку она более существенна для прикладных целей. Активность полученного радионуклида для тонкой мишени определяется с помощью измеренного попечного сечения посредством формулы [20]

$$A^{\text{EOB}} = \frac{d\rho\sigma N_A}{A_{ze}} \left(1 - e^{-\lambda t_b}\right), \quad (3)$$

где A^{EOB} — активность произведенного радионуклида после окончания облучения (Бк), d — толщина мишени (см), ρ — плотность вещества мишени ($\text{г}/\text{см}^3$), I — ток пучка протонов (А), N_A — число Авогадро ($6.022137 \text{ г}/\text{мол}$), σ — сечение реакции (см^2), λ — постоянная распада ядра-продукта (час^{-1}), t_b — длительность

облучения (час), z – заряд падающей частицы, e – заряд электрона (1.602177×10^{-19} Кл), A – атомный номер вещества мишени.

На Рис.3 представлено сравнение результатов вычислений активности для тонкой мишени с результатами работы [19].

Как видно из Рис.3, полученные нами величины активности при тонкой мишени ниже, чем данные работы [19], что обусловлено тем, что полученные нами значения для сечений также ниже сечений из работы [19] (см. Рис.2).

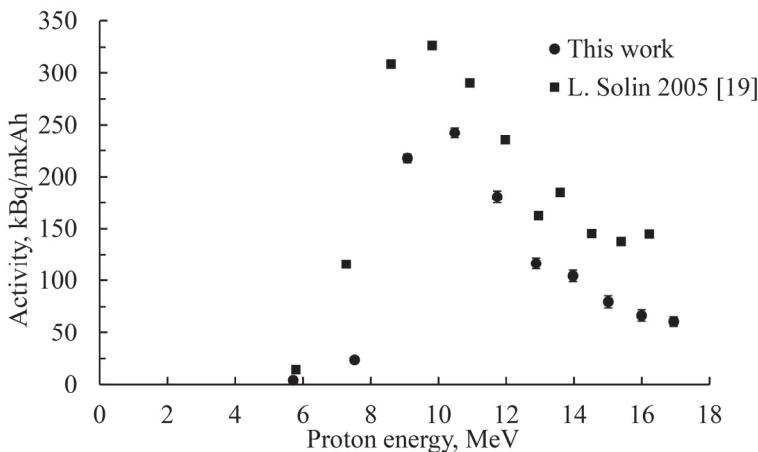


Рис.3. Зависимость активности полученного радионуклида ^{186}gRe от энергии протона совместно с данными работы [19].

При производстве ^{186}gRe на мишени из обогащенного вольфрама следует рассмотреть также сопровождающие реакции [21]. В Таблице 3 приведены сопровождающие реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{xn})^{184\text{m},184\text{g},185}\text{Re}$ при использовании обогащенной мишени и их пороги.

Наличие в конечном продукте стабильного ^{185}Re приводит лишь к снижению удельной активности радионуклида ^{186}gRe . Для обеспечения радионуклидной чистоты конечного продукта во избежание образования радионуклидов $^{184\text{m}},^{184\text{g}}\text{Re}$ необходимо ограничиться энергией протонного пучка 15.5 МэВ. Теоретические вычисления по кодам TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2 показывают, что сечение образования рения в метастабильном состоянии $^{186\text{m}}\text{Re}$ значительно ниже (около 8 %), чем в основном состоянии $^{186\text{g}}\text{Re}$.

Табл.3. Сопровождающие реакции $^{186}\text{W}(\text{p},\text{xn})^{184\text{m},184\text{g},185}\text{Re}$ и их пороги

Нуклид	Реакция	Период полураспада	Порог реакции, МэВ
$^{184\text{m}}\text{Re}$	$^{186}\text{W}(\text{p},3\text{n})$	169 дней	15.485
$^{184\text{g}}\text{Re}$	$^{186}\text{W}(\text{p},3\text{n})$	35.4 дня	15.296
^{185}Re	$^{186}\text{W}(\text{p},2\text{n})$	Стаб.	7.584

4. Заключение

Посредством активационного метода стопок исследовано производство паллиативного изотопа ^{186g}Re в форме без носителя (NCA) на внешнем протонном пучке циклотрона С18/18. Измерения проводились на сверхчистом германиевом детекторе HPGe с последующей обработкой данных программой MAESTRO. Теоретические вычисления функций возбуждения проведены с использованием ядерных кодов TALYS 1.95 и EMPIRE 3.2. Измерена активность полученного радионуклида для тонкой мишени. Показано, что для обеспечения высокой радионуклидной чистоты конечного продукта производство должно проводиться в энергетической области протонов до 15.5 МэВ. Для организации производства радионуклида ^{186g}Re в коммерческих объемах необходимо повышение тока протонного пучка.

Авторы выражают благодарность обслуживающему персоналу циклотрона С18/18 за предоставление стабильного пучка во время облучения мишеней, а также коллективу Отделения производства изотопов Национальной Научной Лаборатории им. А.Алиханяна за содействие при проведении измерений.

ЛИТЕРАТУРА

1. **R.B. Firestone, C.M. Baglin, F.S.Y. Chu.** Update to the 8th Table of Isotopes on CD. John USA, New York: Wiley and Sons, 1998.
2. **M.L. Bonardi, F. Groppi, E. Persico, E. Quartapelle, A. Gandini, M. Marchetti, S. Manenti,** NRC7-Int conf on Nuclear and Radiochemistry, Hungry, Budapest, 2008.
3. **H.R. Maxon, L.E. Schroder, S.R. Thomas, V.S. Hertzberg, E.A. Deutsch, H.I. Scher, R.C. Samaratunga, K.F. Libson, C.C. Williams, J.S. Moulton.** Radiology, **176**, 155, (1990).
4. **S.M. Qaim.** Radiochemi Acta, **89**, 297 (2001).
5. **S. Kinuya, K. Yokoyama et al.** Cancer Lett., **219**, 41 (2005).
6. **N. Soppera, E. Dupont, M. Bossant, O. Cabellos.** JANIS book of neutron induced reactions, OECD NEA Data Bank (2017).
7. **R.H. Avagyan, A.E. Avetisyan, I.A. Kerobyan, S.P. Taroyan.** J. Contemp. Phys., **44**, 250 (2009).
8. **R.R. Kinsey et al.** Data extracted from the NUDAT database, National Nuclear Data Center (NNDC), 2018: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>
9. **J.F. Ziegler, J.P. Biersack, U. Littmark.** The code of SRIM – Stopping and Range of Ions in Matter, (2000): <http://www.srim.org/>.
10. MAESTRO-32 MCA Emulator for Microsoft Windows 2000 Professional and XP Professional, Software User's Manual, ORTEC Part No. 777800.
11. **M.H. Miah, J. Kuhnhenn, U. Herpers, R. Michel, P. Kubik.** Journal of Nuclear Science and Technology, **39(2)**, 369 (2002).
12. Charged Particle Cross-section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions, IAEA, VIENNA, IAEA-TECDOC-1211 (2001).

13. **A. Koning, S. Hilaire, S. Goriely**, TALYS 1.9 nuclear reaction program, (2017).
14. **M. Herman, R. Capote, M. Sin, A. Trkov et al.**, EMPIRE-3.2 Rivoli modular system for nuclear reaction calculations and nuclear data evaluation, (2013).
15. **M. Hussain, S. Sudár, M.N. Aslam, A.A. Malik, R. Ahmad, S.M. Qaim**. Radiochim. Acta, **98**, 385 (2010).
16. **S. Lapi, W.J. Mills, J. Wilson, S. McQuarrie, J. Publicover, M. Schueller, D. Schyler, J.J. Ressler, T.J. Ruth**. Applied Radiation and Isotopes, **65**, 345 (2007).
17. **F. Tárkányi, A. Hermann, S. Takács, F. Ditrói, F. Kovalev, A.V. Ignatyuk**. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, **264**, 389 (2007).
18. **S.K.I. Ali, M.U. Khandaker, H.A. Kassim**. Applied Radiation and Isotopes, **135**, 239 (2018).
19. **L. Solin, V.A. Jakovlev, I.E. Alekseev, V.V. Lazarev**. Proceedings of the 5th JPI HDHL Conference, Brussels, Belgium, 131-136, (2005).
20. **O. Lebeda, M. Pruszynski**. Applied Radiation and Isotopes, **68**, 2355 (2010).
21. **R.H. Avagyan, R.V. Avetisyan, A.V. Gyurjinyan, V.S. Ivanyan, I.A. Kerobyan**. Armenian Journal of Physics, **11**, 101 (2018).

PRODUCTION OF ^{186}gRe MEDICAL ISOTOPE ON THE
PROTON BEAM OF CYCLOTRON C18/18

R.V. AVETISYAN, A.G. BARSEGHYAN, Yu.A. GARIBYAN,
A.V. GYURDJINYAN, I.A. KEROBYAN, H.A. MKRTCHYAN

The production of the therapeutic ^{186}gRe radioisotope by proton-induced $^{nat}\text{W}(\text{p}, \text{xn})$ reaction at the cyclotron C18/18 was investigated. The cyclotron is located at the A.Alikhanyan National Science Laboratory (Yerevan Physical Institute). The excitation function of the reaction in the proton energy range from the reaction threshold up to 18 MeV was measured. The measurements were carried out by the stack activation method followed by spectrometric analysis on the high purity germanium detector (HPGe). The activation of the obtained medical isotope ^{186}gRe was determined. The current experimental results are compared with theoretical calculations performed by TALYS 1.95 and EMPIRE 3.2 codes, as well as with the other available experimental data. It has been shown the possibility of production of above-mentioned radionuclide on the cyclotron C18/18 in the amount required for medical purpose using an enriched target.