ОЭПВАЯ НИИЯФ МГУ имени М.В. Ломоносова и кафедра Общей ядерной физики физического факультета МГУ Семинар памяти профессора Б.С. Ишханова

### Новые ядерно-физические данные для фотоядерного получения медицинских радионуклидов

Фурсова Н.Ю.

Ядерная медицина является наиболее одним из ключевых потребителем радиоизотопов. Радиоизотопы используются для стерилизации изделий медицинского назначения, кардиологических диагностических процедур, сканирований костей и опухолей и радиоизотопной терапии.





Ядерный реактор

Циклотрон

В настоящее время большинство медицинских изотопов нарабатывается либо на ядерных реакторах, либо в циклотронах. Однако опасность разрыва логистических цепочек приводит к серьезным дискуссиям во всем мире о том, как обеспечить поставки таких радиофармпрепаратов.

## Преимущества фотоядерного метода наработки радионуклидов:

- Возможность производства радионуклидов, которые находятся далеко от линии стабильности на NZ-диаграмме и не могут быть получены другими методами.
- Компактные размеры ускорителей электронов, создающие возможность размещения вблизи больницы.
- Относительно дешевая стоимость функционирования ускорителей.
- В ряде случаев простая химия разделения макроколичеств мишени и микроколичеств целевого нуклида.



## Наработка радионуклидов на линейных ускорителях электронов



#### <sup>67</sup>Cu



Низкая средняя энергия  $\beta$ -частиц (141 кэВ) позволяет использовать <sup>67</sup>Си для радиоиммунотерапии опухолей небольшого размера (средний пробег в тканях  $\beta$ -частиц <sup>67</sup>Си  $\approx 0.2$  мм).

- Мягкое *γ*-излучение (184.6 кэВ, 48.7%) позволяет визуализировать распределение радионуклида в организме и рассчитать получаемую пациентом дозу.
- Период полураспада 2.58 сут. и отсутствие жесткого гамма-излучения позволяют уменьшить нежелательную дозовую нагрузку на пациента и персонал.
- Современные производственные мощности намного меньше потенциальной потребности, которая оценена в 12 000 Ки/год.





Сравнение экспериментальных выходов реакции <sup>68</sup>Zn(γ, р)<sup>67</sup>Cu на пучках тормозного излучения и выходов, рассчитанных на основе известных сечений

Реакция Энергия, МэВ		Выход	Источник	
<sup>68</sup> Zn(p,2p) <sup>67</sup> Cu	128	~1.08 MBq/(µA·h·g)	Medvedev 2012	
$^{64}Ni(\alpha,p)^{67}Cu$ 24		544 kBq/(µA·h)	Skakun 2004	
<sup>70</sup> Zn(p, $\alpha$ ) <sup>67</sup> Cu 18 $\rightarrow$ 8		2.0 MBq/(µA·h)	Kastleiner 1999	
$^{68}$ Zn( $\gamma$ ,p) $^{67}$ Cu 60		470 kBq/(µA·h·g)	Yagi 1978	
	55	$0.234 \text{ MBq/}(\mu A \cdot h \cdot g/cm^2)$	This work	

Ramiz A. Aliev, Sergey S. Belyshev, Alexander A. Kuznetsov, Leonid Z. Dzhilavyan, Vadim V. Khankin, Gleb Yu Aleshin, Andrey G. Kazakov, Anna B. Priselkova, Stepan N. Kalmykov, and Boris S. Ishkhanov. Photonuclear production and radiochemical separation of medically relevant radionuclides: 67cu. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 321(1):125–132, 2019.

#### <sup>177</sup>Lu

Нf173 23.6 ч	Hf174 0.16	Hf175 <sup>70</sup> дн	Hf176 5.26	Hf177 18.60	Hf178 27.28	Hf179 13.62	Hf180 35.08	Hf181 42.39 дн
1/2-	2.0E15л 0+	5/2(-)	0+	7/2-	0+	9/2+	0+	1/2-
				m	m	m	m	m
Lu172	Lu173	Lu174	Lu175	Lu176	Lu177	Lu178	Lu179	Lu180
6.70 дн	1.37 л	3.31 л	97.41	2.59	6.647 дн	28.4 м	4.59 ч	5.7 м
4-	7/2+	(1)-	7/2+	3.76E10л 7-	7/2+	1(+)	7/2(+)	5+
m		m		m	m	m		
Yb171 14.28	Yb172 21.83	Yb173 16.13	Yb174 31.83	Үр175 4.185 дн	Yb176 12.76	Ү <b>b177</b> 1.911 ч	Үb178 <sup>74 м</sup>	Үb179 <sup>8.0</sup> м
1/2-	0+	5/2 -	0+	(7/2-)	0+	(9/2+)	0+	(1/2-)
			m	m	m	m		

- <sup>177</sup>Lu является среднеэнергетическим β-излучателем (средняя энергия βизлучения 134.2 кэВ), что позволяет использовать его для разрушения небольших опухолей, микрометастазов и т. д.
- <sup>177</sup>Lu также испускает низкоэнергетическое γ-излучение 112.9 кэВ (6.17%) и 208.4 кэВ (10.36%), что позволяет визуализировать распределение радионуклидов в организме методом ОФЭКТ.
- Достаточно длительный период полураспада позволяет организовать доставку радионуклида от производства до клиники с относительно небольшими потерями на распад.

Nuclide	<i>T</i> <sub>1/2</sub>	Energy (keV) and intensity (%) of the $\gamma$ -rays used for analysis [20]	EOB activity, kBq	Yield on thin target, kBq/µAh (g/cm <sup>2</sup> )
<sup>177</sup> Lu	6.647 days	208.4 (11.0)	$0.17\pm0.01$	$4.1 \pm 0.2$
<sup>178</sup> Lu	28.4 min	1340.8 (0.0322)	$9.47 \pm 0.99$	$227 \pm 23$
<sup>179</sup> Lu	4.59 h	214.3 (11.3)	$9.97\pm0.93$	$239 \pm 22$
<sup>173</sup> Hf	23.6 h	123.7 (83)	$2.56\pm0.15$	$61.5 \pm 3.5$
		297.0 (33.9)		
<sup>175</sup> Hf	70 days	343.4 (84)	$0.623 \pm 0.002$	$15.0 \pm 0.05$



Гамма-спектры облученной толстой мишени (а) и очищенных фракций лютеция (б).

В случае фотонейтронных реакций теоретические расчеты совпадают с фотопротонных случае экспериментальными данными, реакций а В наблюдается Для расхождение. теоретических расчетов учитывалось приблизиться к изоспиновое расщепление, ЧТО ПОЗВОЛИЛО описанию экспериментальных данных.

Nuclide	Main channels of formation	Reaction threshold (MeV)*	Theoretical yield (1/e <sup>-</sup> )	Total theoretical yield $(1/e^-)$	Total experimental yield (1/e <sup>-</sup> )
<sup>177</sup> Lu	<sup>180</sup> Hf(γ,p2n)	12.3	$9.962 \times 10^{-9}$	$4.925 \times 10^{-8}$	$11.7 \pm 0.72 \times 10^{-8}$
	$^{179}$ Hf( $\gamma$ ,pn)	11.2	$2.253 \times 10^{-8}$		
	$^{178}$ Hf( $\gamma$ ,p)	7.3	$1.676 \times 10^{-8}$		
<sup>178</sup> Lu	$^{180}$ Hf( $\gamma$ ,pn)	12.6	$3.736 \times 10^{-8}$	$4515 \times 10^{-8}$	$1.88 \pm 0.20 \times 10^{-8}$
	$^{179}$ Hf( $\gamma$ ,p)	7.4	$7.794 \times 10^{-9}$		
<sup>179</sup> Lu	$^{180}$ Hf( $\gamma$ ,p)	8.0	$1.509 \times 10^{-8}$	$1509 \times 10^{-8}$	$2.09 \pm 0.21 \times 10^{-7}$
<sup>173</sup> Hf	$^{178}$ Hf( $\gamma$ ,5n)	37.4	$4.978 \times 10^{-8}$	$2655 \times 10^{-7}$	$2.54 \pm 0.15 \times 10^{-7}$
	$^{177}$ Hf( $\gamma$ ,4n)	29.8	$9.209 \times 10^{-8}$		
	$^{176}$ Hf( $\gamma$ ,3n)	23.4	$5.838 \times 10^{-8}$		
	$^{174}$ Hf( $\gamma$ ,n)	14.9	$6.134 \times 10^{-8}$		
<sup>175</sup> Hf	$^{178}$ Hf( $\gamma$ ,3n)	22.2	$3.576 \times 10^{-7}$	$4438 \times 10^{-6}$	$4.39 \pm 0.13 \times 10^{-6}$
	$^{177}$ Hf( $\gamma$ ,2n)	14.6	$1.954 \times 10^{-6}$		
	$^{176}$ Hf( $\gamma$ ,n)	8.2	$1.968 \times 10^{-6}$		

Andrey G. Kazakov, Sergey S. Belyshev, Taisya Yu Ekatova, Vadim V. Khankin, Alexander A. Kuznetsov, and Ramiz A. Aliev. Production of 177lu by hafnium irradiation using 55-mev bremsstrahlung photons. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 317(3):1469–1476, 2018.

Зависимость скорости счета линии 208 кэВ, присутствующей как в спектрах <sup>177</sup>Lu, так и в спектрах <sup>177</sup>mLu, от времени после облучения. Точки - эксперимент, линии - аппроксимация. Синие линии - соответствует распаду <sup>177</sup>Lu, оранжевые линии - <sup>177</sup>mLu.



Соотношение активностей <sup>177</sup>mLu/<sup>177</sup>Lu при получении <sup>177</sup>Lu различными методами

Nuclear Reactions Producing <sup>177</sup> Lu	<sup>177m</sup> Lu/ <sup>177</sup> Lu Activity Ratio
$^{178}$ Hf( $\gamma$ ,p) $^{177}$ Lu (determined in this work)	0.00287%
$^{178}$ Hf( $\gamma$ ,p) $^{177}$ Lu (determined previously)	<0.013% [Kazakov]
$^{176}$ Lu(n, $\gamma$ ) $^{177}$ Lu	<0.02% [Dash]
$^{176}$ Yb(n, $\gamma$ ) $^{177}$ Yb $ ightarrow$ $^{177}$ Lu	0 [Mirzadeh]
$^{176}$ Yb(d,p) $^{177}$ Yb $\rightarrow ^{177}$ Lu + $^{176}$ Yb(d,n) $^{177}$ Lu	<0.0045% [Manenti]

#### <sup>161</sup>**Tb**

Преимущество использования <sup>161</sup>Тb заключается в более высоком проценте испускаемых конверсионных и оже-электронов с энергией ≤ 50 кэB, которые могут быть использованы для терапии микрометастазов и отдельных клеток.



<sup>159</sup> Dу 144.4 дн	<sup>160</sup> Dy stable 2.34%	<sup>161</sup> Dy stable 18.91%	<sup>162</sup> Dy stable 25.51%	<sup>163</sup> Dy stable 24.90%	<sup>164</sup> Dy stable 28.18%
<sup>158</sup> Тb 180 л	<sup>159</sup> Tb stable 100%	<sup>160</sup> Тb 72.3 дн	<sup>161</sup> Тb 6.906 дн Д	<sup>162</sup> Тb 7.60 м <b>1</b>	<sup>163</sup> Тb 19.5 м
<sup>157</sup> Gd stable 15.65%	<sup>158</sup> Gd stable 24.84%	<sup>159</sup> Gd 18.479 ч	<sup>160</sup> Gd stable 21.86%	<sup>161</sup> Gd 3.66 м	<sup>162</sup> Gd 8.4 м

1. Реакторный метод: <sup>160</sup>Gd(n, γ)<sup>161</sup>Gd-><sup>161</sup>Tb

Присутствие стабильного изотопа  $^{158}$ Gd ( $\sigma$ =2.3 бн) в мишени приводит к накоплению стабильного  $^{159}$ Tb, что снижает удельную активность  $^{161}$ Tb.

2. Циклотронный метод:  ${}^{160}Gd(d,n){}^{161}Tb$ ,  ${}^{160}Gd(d,p){}^{161}Gd > {}^{161}Tb$ 

При использовании дейтронов до 40 МэВ на мишенях <sup>nat</sup>Gd будет получено значительное количество  $^{153,154,155,156,157,158,160}$ Tb, поэтому радионуклидная примесь будет высокой. При использовании высокообогащенного  $^{160}$ Gd будут произведены только  $^{160}$ Tb и  $^{161}$ Tb.

3. Фотоядерный метод:  ${}^{162}$ Dy( $\gamma$ , p) ${}^{161}$ Tb,  ${}^{163}$ Dy( $\gamma$ , pn) ${}^{161}$ Tb.



# Спасибо за внимание!