

P6-2001-33

С.Н.Дмитриев, Г.Ю.Байер\*, Н.Г.Зайцева, О.Д.Маслов,  
Л.Г.Молоканова, Г.Я.Стародуб, С.В.Шишкин,  
Т.В.Шишкина

ЛАНТАНИДЫ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ.  
ПОЛУЧЕНИЕ ТЕРБИЯ-149  
НА ПУЧКАХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ

Направлено в журнал «Радиохимия»  
и на III Российскую конференцию «Радиохимия-2000»,  
Санкт-Петербург, 28 ноября – 1 декабря 2000 г.

---

\*Университет, госпиталь, отделение радиобиологии, Женева,  
Швейцария

## ВВЕДЕНИЕ

В современной ядерной медицине для диагностических исследований и в терапевтических целях применяют изотопы, выбор которых определяется рядом требований. К ним относятся селективность нуклида или меченных им соединений относительно различных органов (сердце, почки, головной мозг, костная система и др.); тип излучения ( $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ ) в зависимости от характера исследований (диагностика, терапия), период полураспада, минимальная радиационная доза.

С радиобиологической точки зрения альфа-излучатели обладают определенными преимуществами для радиотерапии по сравнению с бета-излучателями. Они имеют более короткий пробег и примерно в 100 раз большую линейную передачу энергии (ЛПЭ). Эти свойства проявляются в более высоком радиобиологическом эффекте избирательного воздействия альфа-частиц на больные клетки при минимальном повреждении здоровых клеток [1].

В настоящее время рассматривают ряд альфа-излучателей, отвечающих требованиям ядерной медицины. Среди них изотопы  $^{149}\text{Tb}$  (4,1 ч,  $E_\alpha$  3,9 МэВ);  $^{212}\text{Bi}$  (60,1 мин,  $\langle E_\alpha \rangle$  7,8 МэВ);  $^{213}\text{Bi}$  (45,6 мин,  $E_\alpha$  5,87 МэВ);  $^{211}\text{At}$  (7,2 ч,  $\langle E_\alpha \rangle$  6,8 МэВ);  $^{225}\text{Ac}$  (10 сут,  $\langle E_\alpha \rangle$  5,75 МэВ, генератор  $^{213}\text{Bi}$ );  $^{253}\text{Es}$  (20,4 сут,  $\langle E_\alpha \rangle$  6,63 МэВ);  $^{255}\text{Fm}$  (20,1 ч,  $\langle E_\alpha \rangle$  7,09 МэВ). С этими нуклидами проводят исследования, направленные на поиск их соединений, обладающих необходимой устойчивостью *in vivo* в биологической среде, и на получение сведений об их радиобиологическом действии.

Список радиоактивных изотопов лантанидов, применяемых в ядерной медицине, охватывает радионуклиды (РН) от Ce до Lu [2]. Все они имеют идентичное биохимическое поведение *in vivo*, а получение различных устойчивых хелатных соединений расширяет возможности их использования в ядерной медицине. В диагностике их применяют для локализации опухолей, в радиотерапии - для

разрушения опухолевых клеток и ослабления болевых симптомов при метастазах (костные системы, ревматоидные артриты, ряд других органов).

Известно, что сходство химических свойств лантанидов вызывает определенные трудности при получении препаратов отдельных радионуклидов в состоянии без носителя и с необходимой радионуклидной и радиохимической чистотой. Например, при получении  $\beta^-$ -излучателей в реакциях лантанидов с нейтронами их препараты, как правило, содержат примеси редкоземельного материала мишени. В ряде случаев этого можно избежать, создавая генераторные системы. Пример - генератор  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ , для которого материнский изотоп  $^{166}\text{Dy}$  получают в реакторе двойным захватом нейтронов:  $^{164}\text{Dy}(n,\gamma)^{165}\text{Dy}(n,\gamma)^{166}\text{Dy}$  [3].

Радионуклиды РЗЭ в состоянии без носителя могут быть получены в ядерных реакциях с заряженными частицами (протоны, ядра гелия, многозарядные ионы). Среди этих способов реакции многозарядных ионов ( $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$  и др.) с ядрами редкоземельных элементов [4] позволяют получать РН, отстоящие по  $Z$  и  $A$  относительно далеко от ядра мишени. Такой путь получения радиоактивных препаратов РЗЭ в последнее время развивается в центрах, имеющих ускорители многозарядных ионов, в частности, в России (ОИЯИ, Дубна), Индии (BARC, Калькутта), Австралии (ANSTO, Сидней). Проводимые здесь исследования ядерных реакций с тяжелыми ионами направлены, в частности, на определение сечений отдельных реакций (функции возбуждения) и оценку выходов РН ряда лантанидов [5 - 7].

Настоящая работа посвящена изучению экспериментальных условий получения  $^{149}\text{Tb}$  в реакциях  $\text{Nd}(^{12}\text{C}, xn)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$  при облучении мишеней Nd ионами углерода.

# ТЕРБИЙ-149

## Ядерные данные

$^{149}\text{Tb}$  ( $T_{1/2}=4,118$  ч;  $\beta^+ 7,1\%$ ; ЭЗ 76,2%;  $\alpha 16,7\%$ ; основные  $\gamma$ -кванты с  $E_\gamma$ , кэВ(интенсивность) 165(26,6%), 352(29,7%), 388(18,6%), 670(16,4%), 817(11,8%), 853(15,6%);  $\alpha$ -лучи с  $E_\alpha=3970$  кэВ) стал предметом интенсивных исследований в ядерной медицине как альфа-излучатель (пробег альфа-частиц 28 мкм) [1, 8 - 10]. Химические свойства тербия, в частности способность образовывать целый ряд устойчивых комплексных соединений, делают его аналогом иттрия, изотоп которого  $^{90}\text{Y}$  - один из широко применяемых радионуклидов в радиоиммунотерапии.

Рис.1 показывает цепочку распада  $^{149}\text{Tb}$  по двум ветвям:  $\alpha$ -распад и  $\beta^+$ , ЭЗ-распад. Наличие  $\beta^+$ -распада создает дополнительную возможность для использования этого нуклида в ПЭТ-исследованиях. Следует также отметить, что  $^{149}\text{Tb}$  имеет два не связанных друг с другом изомерных состояния с различными спинами (рис.1).

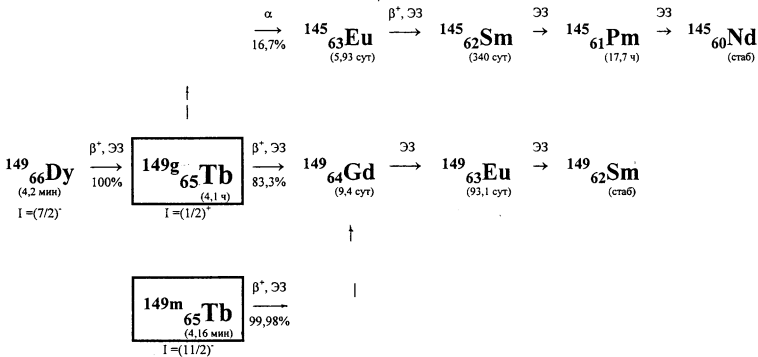
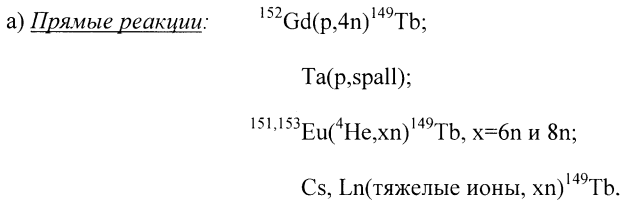


Рис.1 Цепочка распада радиоактивных изотопов РЗЭ с А=149 в области  $^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb} \rightarrow$

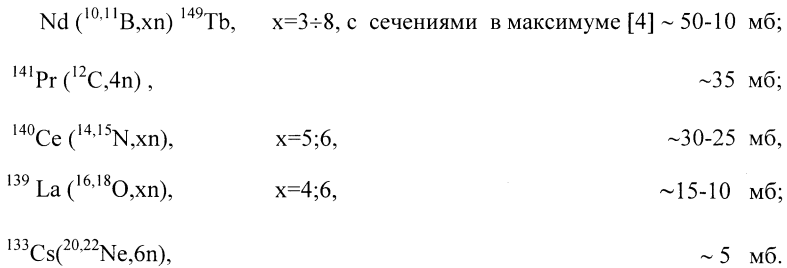
## Ядерные реакции

Тербий-149 в состоянии без носителя может быть получен в прямых и косвенных

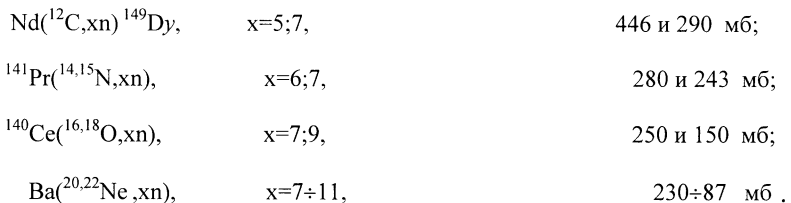
реакциях ядер мишеней с заряженными частицами (протоны, альфа-частицы, тяжелые ионы).



В частности, можно привести такие прямые реакции с тяжелыми ионами, как



б) Косвенные реакции типа  $\text{Ba}, \text{Ln}$ (тяжелые ионы,  $xn$ )  $^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$  с сечениями для  $^{149}\text{Dy}$  приблизительно от 100 до 450 мб в максимуме [4]:



Рассматривая перечисленные реакции для получения  $^{149}\text{Tb}$  в достаточных количествах и с необходимой чистотой, можно отметить ряд особенностей:

(1) - реакция протонов с ядрами гадолиния требует весьма дорогого изотопного обогащения  $^{152}\text{Gd}$ , содержание которого в природной смеси составляет всего лишь 0,20 %;

(2) - реакции альфа-частиц с ядрами европия с вылетом шести и восьми нейтронов могут быть осуществлены лишь на ускорителях альфа-частиц высоких энергий;

(3) - реакции расщепления тантала высокоэнергетическими протонами приводят к сложной смеси продуктов ядерных реакций, из которой тем не менее есть способы получения чистого препарата  $^{149}\text{Tb}$ ;

(4) - реакции с тяжелыми ионами имеют невысокие сечения реакций прямого образования  $^{149g}\text{Tb}$  (основное состояние) в противоположность  $^{149m}\text{Tb}$ , для которого эта величина на порядок выше, что связывают с разными значениями их спинов (рис.1). Например, максимальные сечения образования  $^{149g}\text{Tb}$  и  $^{149m}\text{Tb}$  в реакции  $^{133}\text{Cs}(^{22}\text{Ne},6n)^{149}\text{Tb}$  отличаются примерно на два порядка, 5 и 320 мб соответственно [11];

(5) - сечение образования  $^{149}\text{Dy}$ , предшественника  $^{149g}\text{Tb}$ , на порядок выше по сравнению с сечением прямой реакции для  $^{149g}\text{Tb}$ , как это видно из вышеприведенных величин.

### *Получение $^{149}\text{Tb}$*

На основе анализа известных данных о ядерных реакциях в настоящей работе экспериментально был исследован косвенный путь получения  $^{149}\text{Tb}$  через распад  $^{149}\text{Dy}$  - продукта реакций  $\text{Nd}(^{12}\text{C}, xn)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$ .

Мишень  $^{149}\text{Nd}_2\text{O}_3$  (12 мг/см<sup>2</sup>) облучали ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией 108 МэВ и током ~ 0,5 мкА в течение 1,0-1,25 ч на ускорителе У-200 Лаборатории ядерных реакций Объединенного института ядерных исследований. После облучения материал мишени снимали с подложки и проводили радиохимическое выделение радиоактивного тербия методом ионообменной хроматографии (рис.2).

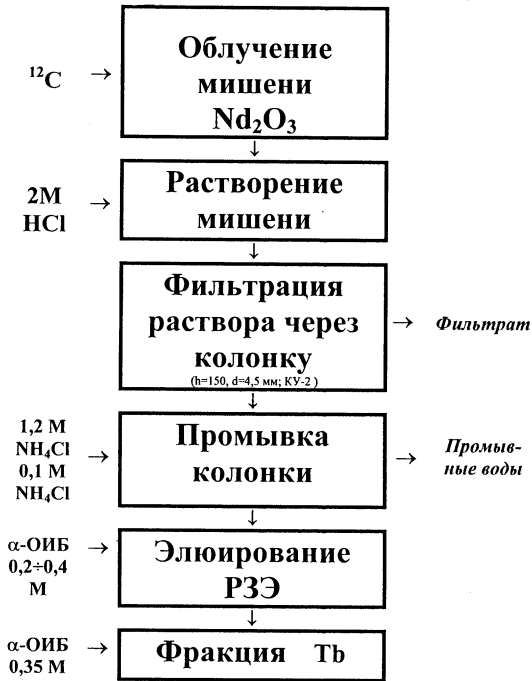


Рис.2 Схема радиохимического выделения  $^{149}\text{Tb}$  из мишени  $\text{Nd}_2\text{O}_3$ , облученной ионами  $^{12}\text{C}$

По результатам измерений гамма-спектров фракции Tb Ge(Li) – детектором (объем  $50\text{ см}^3$ , разрешение  $2,5\text{ кэВ}$  на линии  $1332\text{ кэВ}$ ) был рассчитан выход  $^{149}\text{Tb}$  по площадям под соответствующими гамма-линиями в спектрах с учетом необходимых поправок.

Исходя из данных изотопного состава природного неодима:  $^{142}\text{Nd}$  (27,13 %),  $^{143}\text{Nd}$  (12,18 %),  $^{144}\text{Nd}$  (23,80 %),  $^{145}\text{Nd}$  (8,30 %),  $^{146}\text{Nd}$  (17,19 %),  $^{148}\text{Nd}$  (5,76 %),  $^{150}\text{Nd}$  (5,64 %), можно считать, что при облучении мишени  $^{149}\text{Nd}$  с толщиной слоя  $12\text{ мг/см}^2$  ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией  $108\text{ МэВ}$  ( $\Delta E \sim 108 \rightarrow 75\text{ МэВ}$ )  $^{149}\text{Dy}$  ( $^{149}\text{Tb}$ ) будут продуктами суммы реакций:  $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)$ ,  $^{143}\text{Nd}(^{12}\text{C},6n)$ ,  $^{144}\text{Nd}(^{12}\text{C},7n)$  с разной степенью их протекания в данном энергетическом интервале, как это следует из функций возбуждения [12,13].

Полученные результаты показали, что количество  $^{149}\text{Tb}$  в описанных условиях эксперимента составляло  $\sim 2,6$  МБк через 20 мин после конца облучения. Тогда простой расчет позволяет сделать прогноз, что при облучении мишени из обогащенного Nd ( $^{142}\text{Nd} \sim 97\%$ ) толщиной порядка  $60 \text{ мг/см}^2$  ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией 120 МэВ и интенсивностью 50-100 мкА в течение 8-10 часов можно получить на конец облучения  $\sim 15-30$  ГБк  $^{149}\text{Tb}$  соответственно. Такие количества считаются приемлемыми при рутинной работе с этим изотопом.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Allen B.J., Blagojevic N. // Nucl. Med. Comm. 1996. Vol. 17, N 1. P. 40-47.
- [2] Nayak D., Lahiri S. // J.Radioanal.Nucl.Chem. 1999. Vol. 242, N 2. P. 423-432.
- [3] Dadachova E., Mirzadeh S., Lambrecht R.M., Hetherington E., Knapp F.F.Jr. // Anal. Chem. 1994. Vol. 66, N . P. 4272-4277.
- [4] Neubert W. // Nuclear Data Tables ,1973. Vol. 11, P. 531-552.
- [5] Sarkar S., Allen B.J., Imam S., Goozee G., Leigh J., Meriaty H. // 2 ICI, Sydney, Australia, 12-16 Oct. 1997, Paper 103/123. P. 104.
- [6] Nayak D., Lahiri S., Ramaswami A., Manohor S.B., Das N.R. // Appl. Radiat. Isot. 1999. Vol. 51, N 2. P. 261-268.
- [7] Lahiri S., Nayak D., Das S.K., Ramaswami A., Manohor S.B., Das N.R. // J.Radioanal.Nucl.Chem. 1999. Vol. 241, N 1. P. 201-206
- [8] Beyer G.J., Offord R., Allen B.J., Goozee G., Imam S., Sarkar S., Leigh J. // CERN-PPE/96-127, 1996. 11 p.
- [9] Charlton D.E., Utteridge T.D., Allen B.J. // Int. J. Radiat. Biol. 1998. Vol. 74, N 1. P. 111-118.
- [10] Imam S.K., Allen B.J., Goozee G., Henniker A.J., Hersey P.// 2 ICI, Sydney, Australia, 12-16 Oct. 1997, Paper 102/122, P. 103.
- [11] Moody K.J., Hogan J.J.// Phys. Rev.C 1986. Vol.34, N 3. P. 899-908.
- [12] Alexander J.M., Simonoff G.N.// Phys. Rev. 1964. Vol. 133, N 1 B. P. B93-B103.
- [13] Alexander J.M., Simonoff G.N.// Phys. Rev. 1963. Vol. 130, N 6. P. 2383-2387.

Рукопись поступила в издательский отдел  
1 марта 2001 года.

Дмитриев С.Н. и др.  
Лантаниды в ядерной медицине.  
Получение тербия-149 на пучках тяжелых ионов

P6-2001-33

Среди радиоактивных изотопов редкоземельных элементов (РЗЭ), находящихся все возрастающее применение в ядерной медицине, альфа-излучатель  $^{149}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 4,118$  ч; электронный захват (ЭЗ) 76,2 %;  $\beta^+$  7,1 %;  $\alpha$  16,7 %) рассматривается как перспективный нуклид для радиоиммунотерапии. В работе изучены экспериментальные условия получения  $^{149}\text{Tb}$  в реакциях (4,23 мин;  $\beta^+$ , ЭЗ)  $\rightarrow ^{149}\text{Tb}$  при облучении мишеней Nd ионами углерода. На основании полученных результатов образования и распада  $^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$  сделана оценка количества  $^{149}\text{Tb}$ , которое может быть получено при оптимальных условиях (обогащенная мишень  $^{142}\text{Nd}$ , ионы  $^{12}\text{C}$  с энергией до 120 МэВ и током до 100 мкА, время облучения 8–10 ч). При этих условиях может быть наработано до 30 ГБк (до 0,8 Ки)  $^{149}\text{Tb}$ .

Работа выполнена в Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н.Флерова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2001

### Перевод авторов

Dmitriev S.N. et al.  
Lanthanides in Nuclear Medicine.  
The Production of Terbium-149 by Heavy Ion Beams

P6-2001-33

Among radioactive isotopes of lanthanide series elements, finding the increasing using in nuclear medicine, alpha-emitter  $^{149}\text{Tb}$  ( $T_{1/2} = 4.118$  h; EC 76.2 %;  $\beta^+$  7.1 %;  $\alpha$  16.7 %) is considered as a perspective radionuclide for radioimmunotherapy. The aim of the present work is to study experimental conditions of the  $^{149}\text{Tb}$  production in reactions Nd ( $^{12}\text{C}, xn$ )  $^{149}\text{Dy}$  (4.23 min;  $\beta^+$ , EC)  $\rightarrow ^{149}\text{Tb}$  when the Nd targets have been irradiated by heavy ions of carbon. On the basis of results of formation and decay of  $^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$  evaluation of the  $^{149}\text{Tb}$  activity, is made which can be received under optimum conditions (enriched  $^{142}\text{Nd}$  target,  $^{12}\text{C}$  ions with the energy 120 MeV and up to current 100  $\mu\text{A}$ , time of irradiating 8–10 hours). Under these conditions  $^{149}\text{Tb}$  can be obtained up to 30 GBq (up to 0.8 Ci).

The investigation has been performed at the Flerov Laboratory of Nuclear Reactions, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2001

Редактор Е.Ю.Шаталова. Макет Н.А.Киселевой

Подписано в печать 20.03.2001

Формат 60 × 90/16. Офсетная печать. Уч.-изд. листов 1,04

Тираж 310. Заказ 52559. Цена 1 р. 25 к.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
Дубна Московской области