

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗОТОПА $^{177}\text{Lu}$ В ФОТОЯДЕРНЫХ РЕАКЦИЯХ НА ОБОГАЩЕННОЙ МИШЕНИ $^{178}\text{Hf}$

*М. В. Желтоножская<sup>а, 1</sup>, П. Д. Ремизов<sup>а</sup>, А. П. Черняев<sup>а</sup>,  
В. Н. Яценко<sup>б</sup>, С. Л. Бурцев<sup>б</sup>*

<sup>а</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>б</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Представлены результаты исследования средневзвешенного по потоку тормозного излучения выхода перспективного медицинского радиоизотопа  $^{177}\text{Lu}$  в  $(\gamma, p)$ -реакции при облучении гафния, обогащенного по изотопу  $^{178}\text{Hf}$  (92%) тормозным излучением электронов с граничной энергией 55 МэВ. Дана оценка условий, при которых  $^{177}\text{Lu}$  может быть наработан в количествах, необходимых для ядерной медицины. Оценено количество  $^{177m}\text{Lu}$  и других побочных изотопов лютеция, образующихся одновременно с  $^{177}\text{Lu}$  при предлагаемом способе производства.

We present the results of a study of the bremsstrahlung flux-weighted yield of the promising medical  $^{177}\text{Lu}$  radioisotope in the  $(\gamma, p)$  reaction from hafnium targets enriched in  $^{178}\text{Hf}$  (92%) after irradiation at electron accelerator with the beam energy of 55 MeV. The obtained results were compared with theoretical calculations within the statistical model of nucleus using the TALYS-1.9 program code. The amounts of  $^{177m}\text{Lu}$  and other minor isotopes of lutetium co-formed with  $^{177}\text{Lu}$  in the proposed production process are estimated.

PACS: 25.20.–x

### ВВЕДЕНИЕ

Терапия Lu-177-ПСМА сегодня является эффективным лечением метастатического рака предстательной железы [1] и относится к области радионуклидной терапии. Она объединяет в себе методики из лучевой и таргетной терапии и задействует, с одной стороны, ионизирующее излучение, уничтожающее опухоли, а с другой — функции транспортных белков. Источником излучения в данном виде терапии выступает изотоп лютеция  $^{177}\text{Lu}$ . Он доставляется к опухоли транспортным белком, который в теле пациента связывается с простатспецифическим мембранным антигеном. Этот антиген в нормальном состоянии содержится в некоторых тканях организма, но

---

<sup>1</sup>E-mail: zhelton@yandex.ru

при раке простаты его уровень на поверхности патологических клеток повышается. Благодаря этому транспортные белки, меченные изотопом  $^{177}\text{Lu}$ , локализуются преимущественно в опухоли. Радионуклид  $^{177}\text{Lu}$ , попав в опухолевую ткань, разрушает раковые клетки с помощью  $\beta$ -излучения, но при этом оказывает достаточно щадящее воздействие на здоровые ткани. Методика лечения опухолей костных тканей и внутренних органов радиофармацевтическими препаратами на основе радионуклида  $^{177}\text{Lu}$  является одной из новейших разработок в области ядерной медицины. Низкая энергия  $\beta$ -излучения ( $E^{\text{max}} = 0,497$  МэВ [2]) обеспечивает небольшую проникающую способность и, соответственно, локальность терапии. В связи с этим  $^{177}\text{Lu}$  представляет менее токсичную альтернативу радионуклида  $^{90}\text{Y}$ , что отражается в меньшей дозовой нагрузке на пациента и возможности повторения циклов терапии. Эти свойства в сочетании с периодом полураспада 6,71 сут позволяют достигать хорошего паллиативного и радиотерапевтического эффекта при относительно низкой миелотоксичности [3].

Для успешного использования Lu-177-ПСМА очень важно найти методы дешевой и быстрой наработки  $^{177}\text{Lu}$ . В настоящее время изотоп  $^{177}\text{Lu}$  производят, в основном, методом облучения нейтронами мишеней из высокообогащенного  $^{176}\text{Lu}$ . При этом обогащение по  $^{176}\text{Lu}$  из природной смеси изотопов должно быть не менее 82%. Получение  $^{177}\text{Lu}$  в реакции  $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$  приводит к наличию химически неотделимых примесей редкоземельных элементов: как стабильного исходного изотопа  $^{176}\text{Lu}$ , так и долгоживущего  $^{177m}\text{Lu}$ , что уменьшает удельную активность  $^{177}\text{Lu}$  в получаемом радиофармпрепарате. Этих неотделимых примесей можно избежать, используя реакцию  $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ . Изотоп  $^{177}\text{Yb}$  с  $T_{1/2} = 1,9$  ч превращается в  $^{177}\text{Lu}$ . В таком случае необходима процедура отделения лютеция от иттербия при соотношении лютеций/иттербий в облученных мишенях иттербия 1/100–1/10 000 [4]. Поэтому исследование новых способов получения медицинского изотопа  $^{177}\text{Lu}$  является важной и актуальной задачей.

Мы предлагаем использовать для наработки  $^{177}\text{Lu}$  ( $\gamma, pXn$ )-реакции. В работе [5] были проведены исследования активации  $^{177}\text{Lu}$  в ( $\gamma, pXn$ )-реакциях на мишенях из естественного гафния и показана перспективность этого направления. В данной работе нами исследован выход  $^{177}\text{Lu}$  при облучении мишеней, обогащенных по изотопу  $^{178}\text{Hf}$ . Также исследованы выходы  $^{176,175}\text{Lu}$  и вклад долгоживущего изомера  $^{177m}\text{Lu}$ .

## МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТА

В представленной работе нами исследовалась активация  $^{177}\text{Lu}$  в ( $\gamma, p$ )-реакции на  $^{178}\text{Hf}$  тормозными  $\gamma$ -квантами с граничной энергией 55 МэВ. На разрезном микротроне НИИЯФ МГУ [6] облучалась мишень из порошкообразного гафния массой 382 мг с обогащением 92% по изотопу  $^{178}\text{Hf}$ . Для оценки потока тормозных  $\gamma$ -квантов использовалась хорошо изученная мониторинговая реакция  $^{181}\text{Ta}(\gamma, n)^{180}\text{Ta}$  [7]: вместе с гафнием располагались мишени металлического естественного тантала размером  $2 \times 2 \times 0,01$  см.

Спектры  $\gamma$ -излучения облученных мишеней измерялись на полупроводниковых  $\gamma$ -спектрометрах с детекторами из сверхчистого германия Canberra и Ortec с эф-

фективностью регистрации 15–40% по сравнению с NaI(Tl)-детектором размерами  $3' \times 3''$ . Энергетическое разрешение спектрометров составило 1,2 кэВ на  $\gamma$ -линии 343 кэВ  $^{175}\text{Hf}$  и 1,8–2,0 кэВ на  $\gamma$ -линиях 1173, 1332 кэВ  $^{60}\text{Co}$ .

Регистрация активности  $^{177}\text{Lu}$  проводилась по  $\gamma$ -линии 208 кэВ (рис. 1). Фрагмент измеренных  $\gamma$ -спектров приведен на рис. 2. Обработка  $\gamma$ -спектров проводилась с помощью программы Winspectrum [8]. Эффективность регистрации  $\gamma$ -квантов распада была определена с помощью стандартных калибровочных источников  $^{152,154}\text{Eu}$  и  $^{133}\text{Ba}$ .

Для определения средневзвешенного по спектру выхода реакции необходимо знать поток тормозных  $\gamma$ -квантов через мишени. Для его получения определялись интенсивности  $\gamma$ -линий 93,3 и 103,6 кэВ, сопровождающие распад  $^{180}\text{Ta}$  (рис. 3, а и б) и взвешенный по спектру выход реакции  $^{181}\text{Ta}(\gamma, n)^{180}\text{Ta}$ .

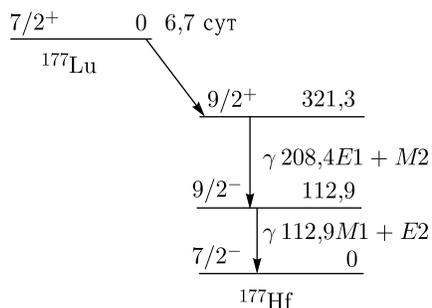


Рис. 1. Фрагмент схемы распада  $^{177}\text{Lu}$

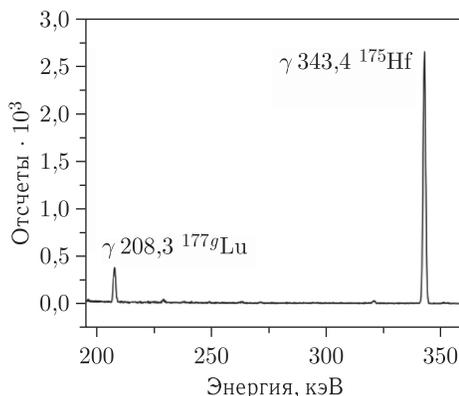


Рис. 2. Фрагмент  $\gamma$ -спектра обогащенной по  $^{178}\text{Hf}$  (92%) мишени после облучения тормозными  $\gamma$ -квантами с  $E^{\text{max}} = 55$  МэВ

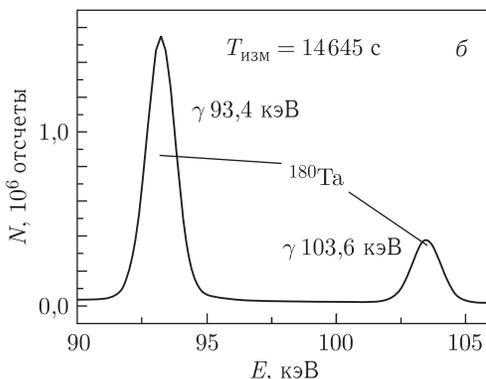
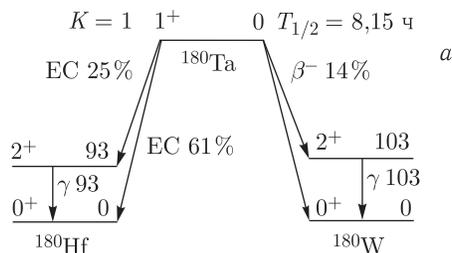


Рис. 3. Фрагмент схемы распада  $^{180}\text{Ta}$  (а), фрагмент  $\gamma$ -спектра тантала, облученного тормозными  $\gamma$ -квантами с  $E^{\text{max}} = 55$  МэВ (б)

Взвешенный по спектру выход мониторной реакции  $^{181}\text{Ta}(\gamma, n)^{180}\text{Ta}$  ( $Y^{\text{mon}}$ ) определяется в результате свертки табличных значений сечения этой реакции для монохроматических  $\gamma$ -квантов с шагом 1 МэВ с относительными величинами моделированного в Geant4 [9] спектра тормозных  $\gamma$ -квантов по формуле

$$Y^{\text{mon}}[\text{б}] = \frac{\sum_{i=1}^N \sigma_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N \varphi_i}, \quad (1)$$

где  $\sigma_i$  — табличные значения сечений реакций на мониторных мишенях для монохроматических  $\gamma$ -квантов [10];  $\varphi_i$  — относительные величины потока тормозных  $\gamma$ -квантов в спектре, приведенные к пороговому значению энергии мониторной реакции. Геометрия тормозных мишеней учитывается в программном коде Geant4.

После этого рассчитывались потоки тормозных  $\gamma$ -квантов по формуле [11]:

$$F[\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}] = \frac{S\lambda A}{(1 - e^{-\lambda t_{\text{обл}}}) e^{-\lambda t_{\text{охл}}} (1 - e^{-\lambda t_{\text{изм}}}) \xi k \eta Y^{\text{mon}} N_A m p}, \quad (2)$$

где  $S$  — площади фотопиков, соответствующих распаду  $^{180}\text{Ta}$ ;  $\eta$  — квантовые выходы  $\gamma$ -квантов при распаде  $^{180}\text{Ta}$ ;  $\xi$  — эффективности регистрации  $\gamma$ -квантов  $^{180}\text{Ta}$  детектором;  $t_{\text{обл}}$ ,  $t_{\text{охл}}$ ,  $t_{\text{изм}}$  — времена облучения, охлаждения и измерения соответственно (с);  $k$  — коэффициенты самопоглощения  $\gamma$ -квантов распада. Они рассчитываются после моделирования реальных облучаемых мишеней в программном коде MCNP [12]. Рассчитывается эффективность регистрации нужных  $\gamma$ -линий для точечной ( $\varepsilon_{\tau}$ ) и реальной ( $\varepsilon_p$ ) мишеней и вводится поправка на самопоглощение  $k = \varepsilon_p / \varepsilon_{\tau}$ . При этом эффективность регистрации для точечной мишени совпадает с экспериментальной, полученной с помощью калибровочных точечных источников;  $p$  — абсолютное содержание изотопа  $^{181}\text{Ta}$  в естественной смеси;  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23}$  — число Авогадро (количество ядер/моль);  $Y^{\text{mon}}$  — взвешенный по спектру выход реакции  $^{181}\text{Ta}(\gamma, n)^{180}\text{Ta}$ , рассчитанный согласно (1) (б);  $m$  — масса мишени тантала, разделенная на единицу площади ( $\text{г}/\text{см}^2$ );  $A = 181$  — массовое число атомов тантала, (а. е. м.);  $\lambda$  — постоянная распада  $^{180}\text{Ta}$  ( $\text{с}^{-1}$ ).

Величины  $\lambda$ ,  $\alpha$ ,  $A$ ,  $p$  берутся из [13],  $S$  — из экспериментальных  $\gamma$ -спектров, а  $\xi$  — из калибровочных кривых, дополнительно проверенных с помощью моделирования с использованием программного кода Geant4.

Далее по формуле (2) с использованием этих данных и поправок на разницу энергетических порогов и кулоновских барьеров исследуемых реакций и реакций на мониторных мишенях рассчитывались средневзвешенные выходы  $Y^{\text{cp}}$  реакций  $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$  и  $^{178}\text{Hf}(\gamma, p3n)^{174}\text{Lu}$  при  $E^{\text{max}} = 55$  МэВ. В работе [14] приведено детальное описание этой методики.

Статистическая погрешность в наших измерениях составила менее 5%. В то же время моделирование спектра тормозных  $\gamma$ -квантов достаточно сложная задача, так как при облучении использовались разные по размерам и массам сборки. Наша оценка погрешности за счет формы тормозного  $\gamma$ -спектра составила около 5%. Для оценки систематической погрешности измерения проводились на разных спектрометрах, в рассмотрении результатов указана общая погрешность.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Средневзвешенный по потоку тормозного излучения выход  $^{177g}\text{Lu}$  при облучении тормозными  $\gamma$ -квантами с граничной энергией 55 МэВ оказался равным  $Y^{\text{ср}} = (800 \pm 40)$  мкб. Величины изомерных отношений [15] выходов  $^{174m,g}\text{Lu}$  и  $^{177m,g}\text{Lu}$  равны  $0,06 \pm 0,02$  и  $0,0055 \pm 0,0011$  соответственно. Полученные результаты сравнивались с теоретическими расчетами в рамках статистической модели ядра с использованием программного кода TALYS-1.9 [16], в котором учитываются доминирующие статистические и предравновесные процессы. Получен теоретический выход реакции  $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)^{177}\text{Lu}$   $Y^{\text{т}} = 50$  мкб. Как видно, эта величина даже качественно не описывает экспериментальные данные, поэтому нами рассматривался полупрямой процесс. В этом случае протон испускается по прямому каналу, а остаточные ядра девозбуждаются по статистическому. При таком подходе [17] выход был оценен в  $Y^{\text{пр}} = 709$  мкб. При этих расчетах оценку выхода мы производили путем свертки с тормозным спектром, поэтому расчетные значения имеют погрешность не менее 5%. Таким образом, расчетное значение средневзвешенного выхода, учитывающее статистический и полупрямой механизмы испускания протона, составило  $Y^{\text{р}} = 50 + 709 = (760 \pm 40)$  мкб, что хорошо согласуется с экспериментальными данными. С использованием этих данных и данных о сечении  $(\gamma, pn)$  и  $(\gamma, p2n)$ -реакций на изотопах  $^{179,180}\text{Hf}$  [5] нами было оценено, что одновременно с  $^{177g}\text{Lu}$  при облучении  $^{178}\text{Hf}$  образуется не более 0,3%  $^{175}\text{Lu}$  и не более 1%  $^{176}\text{Lu}$ . При расчете выхода  $^{176}\text{Lu}$  использовались данные об изомерных отношениях для  $^{174,177}\text{Lu}$ .

Исходя из величины изомерных отношений выходов  $^{177m,g}\text{Lu}$  и с учетом периодов полураспада основного и изомерного состояния — 6,6 и 160,1 сут соответственно, можно подобрать такое время облучения мишеней обогащенного гафния, чтобы долгоживущий изомер  $^{177m}\text{Lu}$  не вышел на насыщение и его вклад не превысил 0,03% от активности целевого изотопа  $^{177g}\text{Lu}$ .

Данные об активации  $^{177}\text{Lu}$  представляют большой практический интерес для исследования альтернативных каналов получения  $^{177}\text{Lu}$  для синтеза радиофармпрепаратов. Нами рассчитана активация  $^{177}\text{Lu}$  при облучении обогащенных по  $^{178}\text{Hf}$  мишеней тормозными  $\gamma$ -квантами с максимальной энергией 55 МэВ. Выход  $^{177}\text{Lu}$  оказался равным  $2 \cdot 10^5$  Бк/(г · мкА · ч), что позволяет при часовом облучении обогащенной по  $^{178}\text{Hf}$  мишени массой 100 г током 0,1 мА нарабатывать 2 ГБк активности  $^{177}\text{Lu}$ . Тогда, как в настоящее время, в ядерной медицине используются источники  $^{177}\text{Lu}$  активностью от 3,6 ГБк [18]. Подчеркнем, что при облучении на ускорителях электронов массы облучаемых образцов могут составлять сотни грамм. Приведенные величины показывают перспективность использования ускорителей электронов для производства  $^{177}\text{Lu}$ , особенно при использовании обогащенных мишеней гафния. Можно отметить, что при наработке  $^{177}\text{Lu}$  предлагаемым способом даже при использовании обогащенных мишеней себестоимость облучения на 2–3 порядка ниже, чем при производстве  $^{177}\text{Lu}$  в  $(n, \gamma)$ -реакциях. Кроме того, при использовании предлагаемого подхода после радиохимических процедур выделения теряется не более 2% мишени, и ее можно повторно использовать для наработки  $^{177}\text{Lu}$  [19] в отличие от облучения на реакторах, что также повышает рентабельность производства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены результаты исследования выхода перспективного медицинского радиоизотопа  $^{177}\text{Lu}$  в  $(\gamma, p)$ -реакции при облучении гафния, обогащенного по изотопу  $^{178}\text{Hf}$ , тормозным излучением электронов с граничной энергией 55 МэВ. Средневзвешенный выход  $^{177g}\text{Lu}$  при облучении тормозными  $\gamma$ -квантами с граничной энергией 55 МэВ оказался равным  $Y^{\text{ср}} = (800 \pm 40)$  мкб. Величины изомерных отношений выходов  $^{174m,g}\text{Lu}$  и  $^{177m,g}\text{Lu}$  равны  $0,06 \pm 0,02$  и  $0,0055 \pm 0,0011$  соответственно. Полученные результаты сравнивались с теоретическими расчетами в рамках статистической модели ядра с использованием программного кода TALYS-1.9.

Рассчитана активация  $^{177}\text{Lu}$  при облучении обогащенных по  $^{178}\text{Hf}$  мишеней тормозными  $\gamma$ -квантами с максимальной энергией 55 МэВ. Активационный выход  $^{177}\text{Lu}$  оказался равным  $2 \cdot 10^5$  Бк/(г·мкА·ч). Приведенные величины показывают перспективность использования ускорителей электронов для производства  $^{177}\text{Lu}$ , особенно при использовании обогащенных мишеней гафния.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-22-20119).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanli Y. et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // Biomedicines. 2021. V. 9, No. 4. P. 430; doi: 10.3390/biomedicines9040430.
2. Dietrich S. S., Berman B. L. Atlas of Photoneutron Cross Sections Obtained with Monoenergetic Photons // At. Data Nucl. Data Tables. 1988. V. 38, No. 2. P. 199–338; doi: 10.1016/0092-640X(88)90033-2.
3. de Jong M. et al. Combination Radionuclide Therapy Using  $^{177}\text{Lu}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -Labeled Somatostatin Analogs // J. Nucl. Med. 2005. V. 46, Suppl. 1. P. 13S.
4. Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F. Production of  $^{177}\text{Lu}$  for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. V. 49, No. 2. P. 85–107; doi: 10.1007/s13139-014-0315-z.
5. Zheltonozhsky V. A. et al. Studying the Activation of  $^{177}\text{Lu}$  in  $(\gamma, pn)$  Reactions // Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys. 2020. V. 84, No. 8. P. 923–928; doi: 10.3103/S1062873820080328.
6. Ermakov A. N. et al. A Multipurpose Pulse Race-Track Microtron with an Energy of 55 MeV // Instrum. Exp. Tech. 2018. V. 61, No. 2. P. 173–191; doi: 10.7868/S0032816218020143.
7. Varlamov V. V. et al. New Data on  $(\gamma, n)$ ,  $(\gamma, 2n)$ , and  $(\gamma, 3n)$  Partial Photoneutron Reactions // Phys. At. Nucl. 2012. V. 75. P. 1339; doi: 10.1134/S1063778813110148.
8. Желтоножская М. В. и др. Разработка метода обработки сложных рентгеновских и гамма-спектров в низкоэнергетической области // Изв. РАН. Сер. физ. 2021. Т. 85, вып. 10. С. 1446–1451; doi: 10.31857/S0367676521100276.
9. Agostinelli S. et al. Geant4 — a Simulation Toolkit // Nucl. Instr. Meth. A. 2003. V. 506, No. 3. P. 250–303; doi: 10.1016/S0168-9002(03)01368-8.
10. Varlamov V. V. et al. New Data on  $(\gamma, n)$ ,  $(\gamma, 2n)$ , and  $(\gamma, 3n)$  Partial Photoneutron Reactions // Phys. At. Nucl. 2013. V. 76, No. 11. P. 1403–1414; doi: 10.1134/S1063778813110148.
11. Zheltonozhsky V. A., Savrasov A. M. Excitation of  $^{179}\text{Hf}m2$  with  $(\gamma, n)$ -Reaction // Nucl. Instr. Meth. B. 2019. V. 456. P. 116–119; doi: 10.1016/j.nimb.2019.06.029.

12. *Briesmeister J.F.* MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Report LA-12625-M. Los Alamos, 1993.
13. *Browne E., Firestone R.B.* Table of Radioactive Isotopes. 1st ed. New York: Wiley, 1986.
14. *Naik H. et al.* Photo-Neutron Reaction Cross-Sections for  $^{nat}\text{Mo}$  in the Bremsstrahlung End-Point Energies of 12–16 and 45–70 MeV // *Eur. Phys. J. A.* 2016. V. 52, No. 7. P. 195; doi: 10.1140/epja/i2016-16195-9.
15. *Vänskä R., Rieppo R.* The Experimental Isomeric Cross-Section Ratio in the Nuclear Activation Technique // *Nucl. Instr. Meth.* 1981. V. 179, No. 3. P. 525–532; doi: 10.1016/0029-554X(81)90178-6.
16. *Koning A.J., Rochman D.* Modern Nuclear Data Evaluation with the TALYS Code System // *Nucl. Data Sheets.* 2012. V. 113, No. 12. P. 2841–2934; doi: 10.1016/j.nds.2012.11.002.
17. *Zheltonozhsky V.A., Savrasov A.M.* Investigation of ( $\gamma$ ,  $p$ )-Reactions on Zirconium and Molybdenum Nuclei // *Eur. Phys. J. A.* 2022. V. 58, No. 7. P. 118; doi: 10.1140/epja/s10050-022-00778-8.
18. *Kabasakal L. et al.* Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-Distribution and Dosimetry // *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* 2017. V. 26, No. 2. P. 62–68; doi: 10.4274/mirt.08760.
19. *Kazakov A.G. et al.* Recovery of  $^{177}\text{Lu}$  from Irradiated  $\text{HfO}_2$  Targets for Nuclear Medicine Purposes // *Molecules.* 2022. V. 27, No. 10. P. 3179; doi: 10.3390/molecules27103179.

Получено 21 апреля 2023 г.