

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

P6-85-253

Нгуен Конг Чанг, В.А.Агеев,¹ А.Колачковски,
А.А.Ключников,¹ В.А.Конов,² Н.А.Лебедев,
А.Ф.Новгородов, Л.М.Попиненкова,²
М.Собецка, В.А.Халкин

ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ^{167}Tm
ИЗ ИТТЕРБИЕВОЙ МИШЕНИ,
ОБЛУЧЕННОЙ ПРОТОНАМИ 65-100 МэВ

Направлено в журнал "Радиохимия"

¹ ИЯИ АН УССР, Киев

² ИФВЭ, Протвино

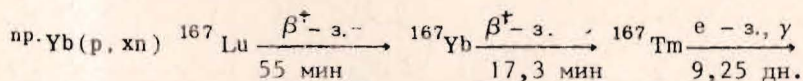
1985

Нейтрондефицитный изотоп редкоземельного элемента тулия с массовым числом 167 благодаря относительно короткому периоду полураспада /9,25 дня/ и мягкому γ -излучению /208 кэВ, 41%/ является удобным нуклидом для медицинской радиодиагностики. Препараты, содержащие комплексные соединения ^{167}Tm с органическими лигандами, используются при исследованиях заболеваний скелета и определениях локализации опухолей /1-4/.

Основными требованиями при выборе материала мишени и условий получения ^{167}Tm наряду с высоким выходом в ядерных реакциях являются высокая удельная активность и радиоизотопная чистота препаратов. Они вполне удовлетворительно выполняются для спалогенного радиотулия /5/, удельная активность которого определяется только тулием, образовавшимся в тантале или вольфраме при их бомбардировке протонами промежуточной энергии, а загрязнение препарата долгоживущим ^{168}Tm / $T_{1/2} = 93$ дня/ меньше 0,15% /см. таблицу/. Однако этот метод получения ^{167}Tm ограничивается пока малой доступностью сильноточных ускорителей типа мезонных фабрик для удовлетворения потребности даже медико-биологических исследований. Поэтому чаще этот изотоп получают другими способами.

Более доступный и поэтому обычно используемый путь - облучение эрбия /2,6/ или гольмия /7,8/ на низкоэнергетических сильноточных циклотронах. Применение этих элементов для изготовления мишеней сопровождается, однако, двумя негативными факторами: потенциальной опасностью загрязнения препарата ^{167}Tm микрограммовыми количествами стабильного тулия из-за недостаточной чистоты материала мишеней и повышенным содержанием ^{168}Tm . Первый из них снижает удельную активность ^{167}Tm , что ухудшает избирательность локализации радионуклида в организме пациента, а второй повышает радиотоксичность препарата и отрицательно влияет на качество скинтиграмм из-за жесткого γ -излучения, сопровождающего распад ^{168}Tm .

По нашим оценкам удачным решением задачи могло бы стать получение ^{167}Tm в ядерных реакциях иттербия с протонами:



Иттербий как материал мишени удобен тем, что благодаря ряду специфических свойств относительно легко провести его глубокую очистку от тяжелых лантанидов, в том числе и от тулия, и возможны довольно простые методы отделения ультрамикроколичеств

Институт
исследований
радиоактивности

Литературные данные о методах получения ^{167}Tm

Материал мишени	Толщина мишени	Ядерная реакция	Энергия частиц, МэВ	Выходы ^{167}Tm в мкА·ч (или его сечения образования, мб)	Примесь ^{168}Tm %	Литература
Er_2O_3 (природн.)	0,2-0,4 г/см ²	p, xp	15	20	1,5	6
$^{167}\text{Er}_2\text{O}_3$ (обог. 93%)	0,2-0,43 г/см ²	p, n	15	75	-	6
$^{167}\text{Er}_2\text{O}_3$ (обог. 91%)	0,007 г/см ²	d, 2n	11,5	8,6	1,0	2
Ho_2O_3	0,15 г/см ²	α , 2n	30	15-20	0,2	7
Ho мет., Ho_2O_3	-	α , 2n	30-46	50-95	1,18-0,1	8
$^{168}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (обог. 25%)	40 мг	γ , n	30-60	0,1	-	11
Ta мет.	-	p, spall	590	(52±8)	0,17	9
Ta мет.	-	p, spall	660	3000	0,1b	10
W мет.	-	p, spall	590	(48±7)	0,12	9
Hf мет.	-	p, spall	590	(52±8)	1,4	9
Yb мет. (природн.)	4 г/см ²	p, xp, 2e-з.	65-45	950	0,3	наст. раб.
Yb мет. (природн.)	12 г/см ²	p, xp, 2e-з.	100-45	4100	0,5	наст. раб.

тулия от нескольких граммов иттербия. Иттербий как материал мишени использовался ранее ^{11-13/} для получения ^{167}Tm по реакциям $^{168}\text{Yb}(\gamma, n)$ и (γ, p) . Однако выход даже на обогащенном изотопе ^{168}Yb мал ^{11/}. Изотопный состав природного иттербия позволяет предполагать, что высокие выходы ^{167}Tm в толстых мишенях будут достигаться, в основном, за счет ядерных реакций с вылетом 5 и более нейтронов. Следовательно, начальная энергия ускоренных ионов должна быть не ниже 60 МэВ.

Исходя из этого, в настоящей работе были определены радиоизотопная чистота и выходы ^{167}Tm , образующегося при облучении толстых мишеней из естественного металлического иттербия протонами с энергией 65 и 100 МэВ. Облучения проводились на изохронном циклотроне У-240 /ИЯИ АН УССР, Киев/ и линейном ускорителе-инжекторе ЛУ-100 /ИФВЭ, Протвино/. В работе предложен также метод выделения радиотулия из 2,5-3,0 г иттербия, который использовался нами для получения препаратов ^{167}Tm активностью 10-15 мКи для диагностических целей.

ЭКСПЕРИМЕНТ

Металлический иттербий с содержанием тулия $\leq 1 \cdot 10^{-4}$ % и лютетия $\leq 1 \cdot 10^{-3}$ % был получен из Государственного научно-исследовательского и проектного института редкометаллической промышленности /Гиредмет/. Мишени для определения выходов радиоизотопов тулия в зависимости от энергии протонов собирались из иттербиевых дисков $\varnothing 25 \times 0,5$ мм $\approx 0,35$ г/см². Общая толщина мишеней в этих экспериментах на циклотроне У-240 составляла ≈ 6 г/см², а на ЛУ-100 - ≈ 13 г/см². Экспозиции в этих экспериментах были от 100 до 450 нА·ч. Потери энергии протонов при прохождении через мишень рассчитывали по табличным данным ^{14/}. Для расчета интенсивности протонных пучков использовали мониторинговую реакцию $^{27}\text{Al}(p, 3p)^{24}\text{Na}$, сечение которой, согласно литературным данным, в интервале энергий протонов от 50 до 100 МэВ равно 11 ± 1 мб ^{15,16/}.

Мишени для наработки ^{167}Tm на У-240 были толщиной 3,5-4 г/см² и диаметром 10 мм. Они упаковывались в алюминиевые капсулы, которые во время облучения со всех сторон охлаждались водой. Облучения проводились протонами с энергией 64 ± 1 МэВ при интегральных токах до 50 мкА·ч.

Абсолютные активности радионуклидов в мониторинговых алюминиевых фольгах и в иттербиевых дисках рассчитывали, исходя из интенсивностей характерных для них γ -линий. Измерения проводились на γ -спектрометре с Ge(Li)-детектором объемом 35 см³ /разрешение 2,5 кэВ на линии 1332 кэВ ^{60}Co /. Измерения начинали через 1-2 дня после конца облучения. Мониторные фольги измеряли минимум 2 раза с интервалом 15-20 ч, диски - по 6-7 раз с интервалом от одного дня до одного месяца. Расчет выходов проводили

по данным γ -измерений с помощью программы ЭТАП^{/17/} на ЭВМ ЕС-1010. Погрешность определений $\pm 14\%$.

Необходимую для цементации иттербия 0,3% амальгаму натрия готовили электролизом раствора NaOH. Процесс цементации проводили при энергичном перемешивании амальгамы и раствора роторной мешалкой /300-400 об /мин/ в делительной воронке. Для определения количества иттербия в амальгаме его экстрагировали из ртути, разбавленной соляной кислотой, и в аликвотной части этого раствора проводили титрование иттербия диэтилентриаминпентаацетатом натрия с индикатором арсеназо III. Для выделения микроколичеств лантанидов, оставшихся в ацетатном растворе после цементации иттербия, в качестве коллатора использовали гидроокись диспрозия или более легкого лантанида. Дальнейшая очистка и концентрирование препарата радиотулия выполнялась хроматографически на колонке, заполненной катионитом DOWEX 50X8, с использованием 0,075 моль α -окси-изобутирата аммония при pH 4,5 в качестве элюента^{/18/}. Все применявшиеся реактивы были квалификации х.ч. и ч.д.а.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обработка измеренных γ -спектров иттербиевых дисков, облученных протонами, показала, что активность ^{165}Tm ($T_{1/2} = 30$ ч), ^{167}Tm ($T_{1/2} = 7,7$ ч) и ^{168}Tm , как и следовало ожидать, убывала по мере снижения энергии протонов с 64 ± 1 до 45 МэВ. Во всех образцах через 2-3 месяца после облучения можно было достоверно идентифицировать ^{168}Tm , получившийся, вероятнее всего, в ядерных реакциях (p, α xn).

Выходы радиоактивных изотопов тулия в зависимости от толщины иттербиевой мишени, рассчитанные на конец облучения, приведены на рис.1 и 2. Из этих рисунков следует, что в мишени толщиной 4 г/см², облученной протонами с энергией 64 ± 1 МэВ, образуются ^{165}Tm , ^{167}Tm , ^{168}Tm в количествах 600, 950 и 3 мкКи/мкА·ч соответственно. Применять этот препарат для диагностических целей целесообразно, очевидно, не раньше чем через неделю и далее в течение 12-15 дней. При таком временном интервале примеси ^{165}Tm и ^{168}Tm будут $\leq 3\%$ относительно активности ^{167}Tm .

Выход ^{167}Tm можно увеличить до 4100 мкКи/мкА·ч., если облучать иттербий /12 г/см²/ протонами с энергией ≈ 100 МэВ /рис.2/. Расчеты показывают, что активность ^{165}Tm будет в этом случае более чем в 2 раза выше активности ^{167}Tm . Но благодаря большой разнице в периодах полураспада этих двух нуклидов через 16-17 дней активность примесей снизится до допустимого уровня / $\leq 3\%$ /, при общей активности ^{167}Tm , в три раза большей, чем в аналогичном препарате, полученном на протонах 65 МэВ. Примесь ^{168}Tm при таком времени "охлаждения" увеличится до 1,5-2%.

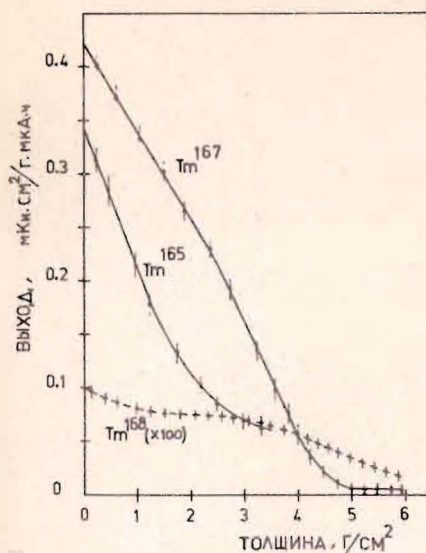


Рис.1. Распределение выходов изотопов тулия по толщине иттербиевой металлической мишени, облученной протонами с энергией 64 ± 1 МэВ.

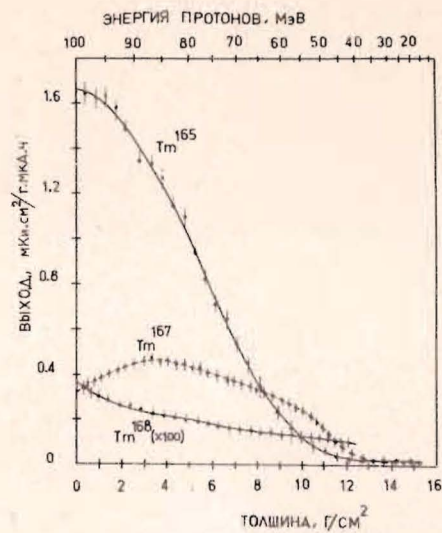


Рис.2. Распределение выходов изотопов тулия по толщине иттербиевой металлической мишени, облученной протонами с энергией 100 МэВ.

Приведенные выше результаты позволяют сделать заключение о перспективности, в производственном плане, получения ^{167}Tm в реакциях иттербия с протонами, начальная энергия которых лежит в интервале от 65 до 100 МэВ.

МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ РАДИОТУЛИЯ ИЗ ИТТЕРБИЯ

При облучении протонами иттербия высокой чистоты существенно проще и быстрее, чем для эрбия и гольмия, решается задача отделения радиотулия от материала мишени. Мы использовали для этой цели хорошо известное свойство иттербия цементироваться амальгамой натрия из ацетатных растворов^{/19,20/}. Схема обработки облученного иттербия представлена на рис.3. На модельных системах было экспериментально найдено, что перед первой цементацией оптимальное содержание иттербия в растворах должно быть 120-140 мг/мл, суммарная концентрация NaCl и CH_3COONa примерно 2,5 моль и pH 4,5-5. При расходе около 0,6 мл 0,3% амальгамы натрия на один миллилитр раствора в первых двух цементационных циклах /рис.4/ в ртуть экстрагируется не менее 80% иттербия. Увеличение коли-

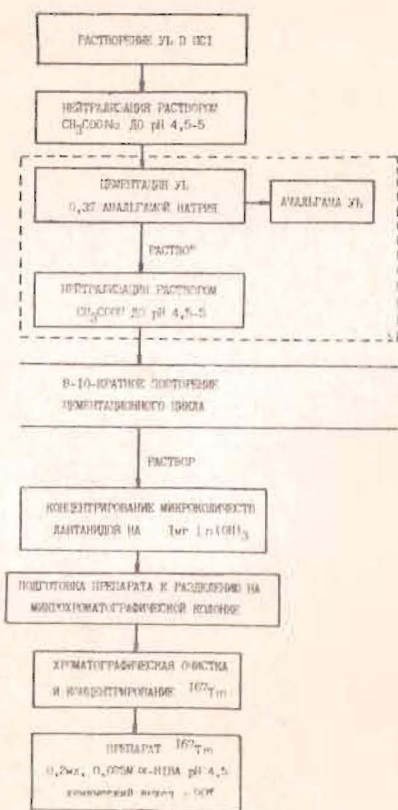


Рис.3. Схема выделения и концентрирования ^{167}Tm .

Чества амальгамы в одном цикле приводит к нерациональному ее использованию, поскольку процесс цементации прекращается из-за выпадения $\text{Yb}(\text{OH})_3$. После пяти цементационных циклов раствор, содержащий не более 1% от исходного количества иттербия, подкислялся и переносился в чистый экстрактор. Дальнейшая пяти-шестикратная экстракция понижала концентрацию иттербия еще минимум на три порядка. Количество иттербия /около 10-50 мкг/, остающееся после переработки мишени, не мешало последующему процессу очистки тулия на микрохроматографической колонке, содержащей 100-120 мг катионообменной смолы. Малый объем колонки позволял получать препараты ^{167}Tm высокой удельной /объемной/ активности /рис.5/.

Изложенная выше радиохимическая процедура, несмотря на кажущуюся громоздкость из-за многократного повторения цементационных циклов, удобна с точки зрения ее осуществления за биологической защитой. Собственно процесс сброса материала мишени занимает не более часа, а вся методика - от растворения мишени до выдачи конечного препарата радиотулия - требует около трех часов.

Разработанный метод неоднократно использовался для выделения радиотулия из иттербиевых мишеней после длительных облучений /10-12 ч/ протонами $\approx 65\text{МэВ}$ при интенсивности пучков до 5 мкА на изохронном циклотроне У-240. Полученные спустя 7-8 дней после конца облучения препараты ^{167}Tm отправлялись в Центральный институт ядерных исследований АН ГДР /Россендорф/, где из них готовили радиофармацевтические препараты, необходимые для диагностики некоторых форм опухолей. Медико-биологические исследования, проведенные в радиологической клинике медицинской академии Дрездена показали, что препараты ^{167}Tm , полученные из иттербия, столь же эффективны при диагностике рака, как и препараты спалогенного радиотулия. Что касается препаратов ^{167}Tm , получаемых на ЛУ-100, то они в ближайшее время пройдут испытание в клиниках.

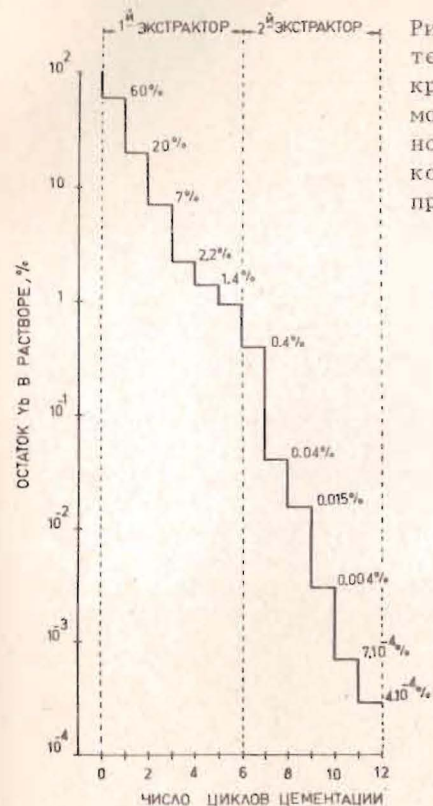
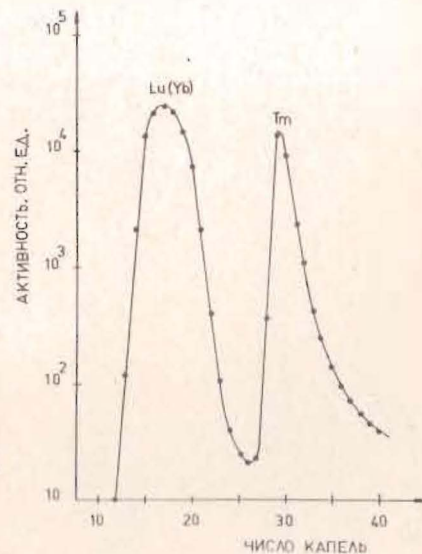


Рис.4. Уменьшение содержания иттербия в растворе при его многократной цементации 0,3% амальгамой натрия. Исходное pH ацетатного раствора 4,5-5,0, начальная концентрация 120-140 мг Yb/мл, продолжительность цементации 2 мин.

Рис.5. Хроматографическая очистка и концентрирование ^{167}Tm . Колонка $\phi 2 \times 100$ мм DOWEX 50x8 /20-30 мк/. Элюент - 0,075 моль α -окси-изобутират аммония pH = 4,5. Объем капли 0,025 мл.



Авторы благодарны А.Ф.Линеву за поддержку настоящей работы, Н.И.Моревой за предоставление образца металлического иттербия высокой чистоты и В.И.Соболеву за техническую помощь при проведении экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

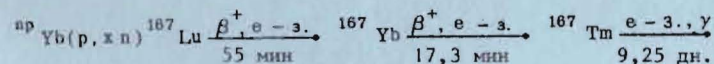
1. Chandra R. et al. Radiology, 1971, 100, p.687.
2. Steinberg M. et al. Radiopharm and Labelled Compounds (Proc. Symp. Copenhagen, 1973). IAEA, Vienna, 1973, vol.2, p.151.
3. Beyer G.-J. et al. Jahrebericht, 1976, ZfK-312, 165.
4. Hiraki T. et al. Radioisotopes, 1978, vol.27, No.2, p.85.
5. Beyer G.-J. et al. Int.J.Appl.Radiat.Isotopes, 1978, 29,673.
6. Chandra R. et al. Int.J.Appl.Radiat.Isotopes, 1972, 23, 553.
7. Yano Y., Chu P. Int.J. of Nucl.Med. and Biology, 1975, 2, 135.
8. Левин В.И. и др. Радиохимия, 1980, 22, 3, 428.
9. Scholz K.L., Sodd V.J., Blu J.-W. Int.J.Appl.Radiat.Isotopes, 1976, 27, 263.
10. Beyer G.-J. et al. Proc.Intern.Symp. on Med.Rad. imaging, IAEA, Vienna, 1981, vol.1, 587.
11. Sakamoto K. et al. Japan J. Nucl.Med., 1975, vol.12, 128.
12. Kato T., Oka Y. Talanta, 1972, 19, 515.
13. Левин В.И. и др. Авт.свид.СССР № 668376, от 16.02.77, ОИПОТЗ, 1979, № 23, с.55.
14. Немец О.Ф. Гофман ЮВ. Справочник по ядерной физике. "Наукова думка", Киев, 1975.
15. Tobailem J. et al. Note CEA-N-1466(1), 1971.
16. Diksic M., Yaffe L. J.Nucl.Chem., 1977, 39, p.1299.
17. Гопыч П.М., Залюбовский И.И., Сотников В.В. Прикладная ядерная спектроскопия, вып.11, Атомиздат, М., 1981, с.86.
18. Хан Хен Мо и др. Радиохимия, 1980, 22, № 6, с.851.
19. Marsh J.K. J.Chem.Soc., 1943, No.1, p.8.
20. Саюн М.Г., Царева К.Х. ЖНХ, 1962, 7, 227.

Рукопись поступила в издательский отдел
10 апреля 1985 года

Нгуен Конг Чанг и др.
Получение препаратов ^{167}Tm из иттербиевой мишени,
облученной протонами 65-100 МэВ.

Р6-85-253

Исследовано образование ^{167}Tm в ядерных реакциях природного иттербия с протонами, имеющими начальную энергию 65 и 100 МэВ:



Приведены данные о распределении изотопов ^{165}Tm , ^{167}Tm и ^{168}Tm по толщине иттербиевой мишени. В иттербиевой мишени 4 г/см^2 , облученной протонами $64 \pm 1 \text{ МэВ}$, образуется ^{165}Tm , ^{167}Tm и ^{168}Tm в количествах 600, 950 и 3 мкКи/мкА·ч соответственно. При $E_p = 100 \text{ МэВ}$ выход ^{167}Tm из мишени 12 г/см^2 составляет 4100 мкКи/мкА·ч, загрязнение $^{165}\text{Tm} \geq 200\%$. Разработана методика разделения Yb и радиолюлия цементацией 0,3% амальгамой натрия из ацетатных растворов с последующей ионообменной очисткой и концентрированием препарата радиолюлия. Продолжительность методики $\leq 3 \text{ ч}$, химвыход $\geq 90\%$.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

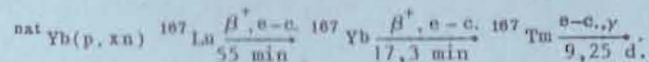
Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1985

Перевод М.И.Потапова

Nguen Kong Tsang et al.
Production of ^{167}Tm from Ytterbium Target Irradiated
with Protons 65-100 MeV.

Р6-85-253

Production of ^{167}Tm has been investigated in nuclear reactions of natural ytterbium and protons with the initial energy 65 MeV and 100 MeV



The data are given on the distribution of ^{165}Tm , ^{167}Tm and ^{168}Tm isotopes over the Yb target thickness. In the 4 г/см^2 Yb target exposed to $64 \pm 1 \text{ MeV}$ protons ^{165}Tm , ^{167}Tm and ^{168}Tm are produced in quantities 600, 950 and $3 \mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ respectively. For $E_p = 100 \text{ MeV}$ the yield of ^{167}Tm from the 12 г/см^2 target is $4100 \mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ with ^{165}Tm impurity $\geq 200\%$. A technique has been developed for separation of Yb and radiothulium by cementation from acetate solutions using 0,3% sodium amalgam followed by ion-exchange purification and concentration of the radiothulium sample. The procedure lasts ≤ 3 hours, the chemical yield is $\geq 90\%$.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.
Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1985