



Sci. and Tech. note

یادداشت علمی و فنی

تولید و ارزیابی رادیونوکلید ^{186}Re با استفاده از رآکتور تحقیقاتی تهران برای مقاصد درمانی

شهاب شبیانی^{۱*}، حسین پوریگی^۱، یاسر حسین توکلی^۱، مهدی کیوانی^۲

۱- پژوهشگاه علوم هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران - ایران

۲- پژوهشگاه تحقیقات و توسعه راکتورها و شتاب‌دهنده‌ها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۳۳۹-۱۴۱۵۵، تهران - ایران

چکیده: در این طرح تحقیقاتی، تولید رادیونوکلید ^{186}Re از طریق واکنش $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ در رآکتور تحقیقاتی تهران (T.R.R) مورد مطالعه قرار گرفت. فعالیت ^{186}Re تولید شده، پس از یک زمان خنک‌سازی ۴ روز با استفاده از یک شمارگر سوسوزن مایع و یک دز کالیبراتور اندازه‌گیری شد. هم‌چنین فعالیت نمونه‌ها با استفاده از شار نوترونی به دست آمده از شبیه‌سازی مونت کارلو قلب رآکتور محاسبه شدند. مقادیر محاسبه شده و اندازه‌گیری شده‌ی فعالیت با اختلاف ۱۸ درصد با یک‌دیگر قابل قیاس بودند و ضرایب تجربی تصحیح فعال‌سازی برای نمونه‌های رنیم طبیعی (شار نوترون گرمایی $6.5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) و رنیم غنی‌شده از ^{185}Re (شار نوترون گرمایی $1.18 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) برای رآکتور تحقیقاتی تهران، به ترتیب برابر، با ۰.۸۲۰ و ۱.۰۰۳ به دست آمد. نتایج نشان داد که ^{186}Re به شکل پرنات با خلوص رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی، به ترتیب، برابر با ۹۶.۵ و ۹۹ درصد قابل دست‌یابی است. رنیم با فعالیت ویژه‌ی بالا (در حدود ۳۰۰ mCi/mg) برای مصارف درمانی از هدف رنیم با غنای بالای ^{186}Re در رآکتور تحقیقاتی تهران قابل دست‌یابی می‌باشد و برای نمونه‌های با فعالیت ویژه‌ی متوسط از رنیم طبیعی می‌توان استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: رنیم-۱۸۶، تولید ایزوتوپ، کاربردهای درمانی، شار نوترون، نوترون‌های حرارتی، رآکتور تحقیقاتی تهران، روش مونت کارلو، فراوانی عناصر

Production and Evaluation of ^{186}Re Radionuclide in the Tehran Research Reactor for Therapeutic Applications

Sh. Sheibani^{1*}, H. Pourbeigi¹, Y.H. Tavakoli¹, M. Keyvani²

1- Nuclear Science Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O. Box: 11365-3486, Tehran - Iran

2- Reactors and Accelerators Research and Development School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O. Box: 14155-1339, Tehran - Iran

Abstract: In this work, the production of ^{186}Re by $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ reaction in the Tehran Research Reactor (T.R.R) is investigated. The activity of ^{186}Re was measured after a cooling time of 4 days, using a liquid beta scintillation system and a dose calibrator. Also, activity of the samples were calculated using fluxes determined by Monte Carlo simulation of the reactor core. The calculated and measured values for the activity of irradiated samples are comparable in the range of $\pm 18\%$ and the irradiation correction factors are 1.135 and 0.820 for natural rhenium (thermal neutron flux of $6.5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) and rhenium samples with high the isotope abundance of ^{185}Re (thermal neutron flux of $1.18 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$), respectively. The results have shown that ^{186}Re samples (in the form of perrhenate) can be achieved with 96.5% radiochemical purity and 99% radionuclidic purity. The products with the high specific activity of about 300mCi/mg for therapeutical applications can be achieved in T.R.R. using rhenium sample target with a high abundance from rhenium-185 target; and for the medium with the mean specific activity, natural rhenium can be used.

Keywords: ^{186}Re , Isotope Production, Therapeutic Uses, Neutron Flux, Thermal Neutron, Tehran Research Reactor, Monte Carlo Method, Abundance

*email: ssheibani@aeoi.org.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۹/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۶/۸



۱- مقدمه

رآکتور، استفاده شده است. هم‌چنین محفظه‌ی پرتودهی در راستای عمودی به فواصل مساوی (۳۷ بلوک ۲ سانتی‌متری) تقسیم‌بندی شده و متوسط شار نوترون گرمایی در هر یک از این فواصل محاسبه شده است. سپس با رسم این مقادیر، توزیع شار نوترون در انرژی‌های مذکور و نقاط بیشینه و کمینه‌ی آن به دست آمده است. به منظور مقایسه و اطمینان از صحت نتایج به دست آمده، از شار نوترون گرمایی گروه فیزیک نوترون در موقعیت پرتودهی D6 استفاده شده است [۱۰].

۲-۲ تولید رادیونوکلید ^{186}Re

برای فعال‌سازی نوترونی ماده‌ی هدف، مقدار ۱۰mg از رنیم طبیعی با خلوص ایزوتوپی ۹۳٫۶ درصد (تهیه شده از شرکت FRAMATOME ANP, CERCA) در داخل لوله‌هایی از جنس کوارتز قرار داده شد. نمونه‌ها بعد از قرارگیری در کپسول‌هایی آلومینیومی و بررسی عدم نشت، به مدت ۹۸ ساعت (در حدود ۳۵۰MWh) رآکتور تحقیقاتی تهران (با توان ۳٫۵MW) و در موقعیت E3 تحت بمباران نوترونی با شار نوترون گرمایی $1.18 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ قرار گرفتند. در پایان پرتودهی، نمونه‌های پرتو دیده، در داخل یک سلول داغ هر کدام با چند میلی‌لیتر H_2O_2 حل شدند.

لازم به ذکر است که مقداری ^{186}Re به دلیل حضور ^{187}Re در ماده‌ی هدف رنیم طبیعی، تولید می‌شود که با توجه به نیم-عمر کوتاه ۱۶٫۹ ساعت ^{186}Re پس از ۴ روز خنک‌سازی مقدار ^{186}Re به ۴ درصد مقدار ^{186}Re می‌رسد. برای تعیین خلوص رادیونوکلیدی ^{186}Re ، از طیف‌سنج گامای مجهز به یک آشکارساز فوق خالص ژرمانیم (^{76}Ge) استفاده گردید.

۲-۳ اندازه‌گیری فعالیت بتا و تعیین ضریب تجربی فعال‌سازی

فعالیت بتای ^{186}Re پس از اندازه‌گیری شدن با یک شمارگر سوسوزن مایع با نتایج به دست آمده از یک دز کالیبراتور (مدل ISOMED 1010) مقایسه گردید. در نهایت از مقایسه‌ی مقادیر تجربی فعالیت با مقادیر نظری، ضریب تصحیح تجربی (k) محاسبه شد [۱۰]. این ضریب به صورت زیر تعریف می‌شود

$$k = S(\text{calculation}) / S(\text{measurement})$$

کاربرد رادیونوکلیدهای بتا گسیل مانند ^{32}P ، ^{186}Re و $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ برای مقاصد درمانی، به خاطر دارا بودن تابش بتای گسیل شده از یک برد کوتاه در بافت نرم و اعمال دز کم‌تر به بافت طبیعی اطراف، در حال گسترش می‌باشد. رادیونوکلید ^{186}Re به شکل فسفات و با فعالیت ویژه‌ی بالا برای تسکین دردهای استخوانی استفاده می‌شود [۱]. هم‌چنین ^{186}Re با فعالیت ویژه‌ی متوسط برای درمان دردهای مفاصل به روش سینوکتومی تابش^(۱) و رادیوایمونوتراپی^(۲) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲ و ۳]. رادیونوکلید ^{186}Re با نیم-عمر ۹۰٫۶۴ ساعت و انرژی بیشینه‌ی بتای برابر با ۱٫۰۷MeV قادر به ایجاد دز پرتویی موردنیاز برای درمان می‌باشد [۴]. علاوه بر این از تابش گامای ^{186}Re با انرژی ۱۳۷keV و با نسبت انشعاب ۰٫۹٪ برای مقاصد تصویربرداری در هنگام درمان، می‌توان استفاده نمود [۴]. تولید رادیونوکلید ^{186}Re از طریق فعال‌سازی نوترونی در یک رآکتور هسته‌ای به عنوان یک روش مناسب در مراجع مورد بررسی قرار گرفته است. البته در اکثر این موارد شار نوترون گرمایی بالا در دسترس بوده است [۵ و ۶].

در این تحقیق، امکان تولید رادیونوکلید ^{186}Re از طریق واکنش $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ در رآکتور تحقیقاتی ۵MW تهران، مورد بررسی قرار گرفته است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱ محاسبات فعالیت و شار نوترون گرمایی

برای محاسبه‌ی فعالیت بایستی در نظر داشت که رنیم طبیعی شامل ایزوتوپ ^{185}Re با فراوانی نسبی ۳۷٫۴ درصد و ایزوتوپ ^{187}Re با فراوانی نسبی ۶۲٫۶ درصد است. سطح مقطع گیراندازی نوترون گرمایی برای ایزوتوپ ^{185}Re برابر 112 ± 2 barn و برای ^{187}Re برابر 76.4 ± 1 barn می‌باشد [۴، ۶ و ۷].

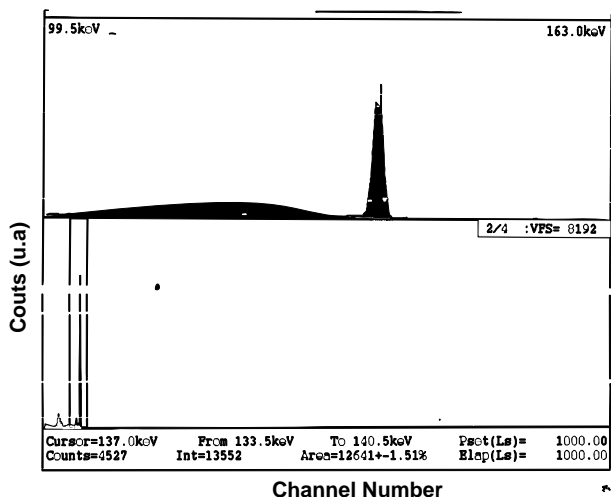
مقدار شار نوترونی در موقعیت‌های پرتودهی موردنظر در قلب رآکتور، در این تحقیق عامل بسیار مؤثری است. توزیع شار نوترون گرمایی با استفاده از کد شبیه‌سازی مونت کارلوی MCNP4C مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است [۸]. برای این منظور، اطلاعات ساختاری و درصد مواد و مؤلفه‌های قلب رآکتور از اسناد مربوطه به دست آمده و قلب رآکتور شبیه‌سازی شده است [۸ و ۹]. از تالی F4، مقدار شار نوترون در گروه انرژی گرمایی در محفظه‌های پرتودهی با توان بیشینه‌ی قلب



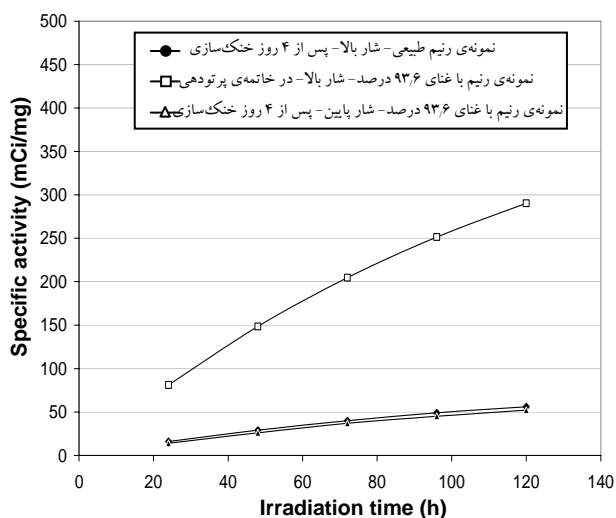
۳- نتایج

۳-۱ محاسبات

حاصل از آن در شکل ۲ نمایش داده شده است. هنگامی که از رنیم طبیعی استفاده می شود، مبنای فعالیت قابل حصول، زمان خنک سازی برابر با ۴ روز است و در مورد رنیم با درجه ی ایزوتوپی بالا نیازی به گذشت زمان ۴ روز نمی باشد. اطلاعات جدول ۱ و شکل ۲ حاکی از آن است که برای دسترسی به فعالیت ویژه متوسط تأثیر افزایش شار نوترون گرمایی، بیش تر از افزایش درجه ی ایزوتوپی ^{185}Re می باشد.



شکل ۱- طیف گامای ^{186}Re حاصل از فعال سازی رنیم طبیعی، پس از ۴ روز خنک سازی.



شکل ۲- فعالیت ویژه ی محاسبه شده ی ^{186}Re در دو حالت بهینه برای رسیدن به فعالیت ویژه ی متوسط (حدود 50 mCi/mg) و یک حالت خاص برای رسیدن به فعالیت ویژه ی بالا (حدود 300 mCi/mg).

نتایج محاسبات توزیع شار نوترون در موقعیت E_3 حاکی از آن است که بیش ترین شار نوترون گرمایی در فواصل ۲۰ الی ۳۵ سانتی متری از انتهای محفظه ی پر توده ی می باشد. شار نوترون گرمایی در موقعیت E_3 برابر با $6.5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ محاسبه گردید. خطای محاسبات شار در حدود ۲ درصد بوده است. مقدار محاسبه شده ی فعالیت ^{186}Re در انتهای خاتمه ی پر توده ی و بعد از زمان خنک سازی برابر با ۴ روز در جدول ۱ نشان داده شده است. در این محاسبات خطای مربوط به پارامترهای شار، جرم نمونه، زمان های فعال سازی و خنک سازی لحاظ گردیده است به طوری که خطای کل محاسبه شده برای شرایط ذکر شده در جدول ۱، ۴ تا ۱۰ درصد می باشد.

۳-۲ اندازه گیری

طیف گامای نمونه ی رنیم طبیعی پر توده ی شده پس از زمان خنک سازی برابر با ۴ روز در شکل ۱ نشان داده شده است. محدوده ی انرژی این طیف از ۹۹.۵ تا 163 keV می باشد و قله ی گامای 137 keV مربوط به ^{186}Re به وضوح دیده می شود. در این طیف، پرتو گامای با انرژی 155 keV مربوط به ^{188}Re قابل مشاهده نیست و این حاکی از خلوص رادیونوکلیدی بالای ^{186}Re می باشد.

نتایج به دست آمده از اندازه گیری فعالیت ^{186}Re در جدول ۲ داده شده است. در این جدول نتایج محاسبات فعالیت با نتایج اندازه گیری مقایسه و مقادیر k تعیین شده است. مقادیر k برای فعال سازی رنیم طبیعی با شار نوترون گرمایی $6.5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ و رنیم غنی شده، با شار نوترون گرمایی $1.18 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ به ترتیب، برابر با ۰.۸۲۰ و ۱.۰۰۳ به دست آمده است.

بعد از دست یابی به موافقت قابل قبول نتایج اندازه گیری و محاسبات انجام شده، محاسبات فعالیت ویژه ی ^{186}Re برای دسترسی به فعالیت ویژه ی متوسط (50 mCi/mg) در دو حالت مختلف (استفاده از رنیم طبیعی و رنیم غنی شده) و یک حالت خاص برای دسترسی به فعالیت ویژه ی بالا (حدود 300 mCi/mg) با استفاده از رنیم غنی شده، انجام شد که نتایج

**جدول ۱- مقادیر محاسبه شده‌ی فعالیت ^{186}Re حاصل از پرتودهی رنیم طبیعی و غنی شده در دو وضعیت پرتودهی متفاوت در رآکتور.**

وضعیت رآکتور		قبل (شار پایین)		فعلی (شار بالا)	
موقعیت پرتودهی					
شار نوترون گرمایی ($\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$)		$1,18 \times 10^{13}$	$1,18 \times 10^{13}$	$6,50 \times 10^{13}$	$6,50 \times 10^{13}$
زمان پرتودهی (ساعت)		۹۸	۹۸	۹۸	۹۸
زمان بررسی		در خاتمه پرتودهی	پس از ۴ روز خنک‌سازی	در خاتمه پرتودهی	پس از ۴ روز خنک‌سازی
فعالیت ^{186}Re در نمونه‌ی رنیم طبیعی (mCi/mg)		$18,49 \pm 2,03$	$8,88 \pm 0,97$	$101,87 \pm 4,50$	$48,89 \pm 2,60$
فعالیت ^{186}Re در نمونه‌ی رنیم غنی شده (mCi/mg)		$46,28 \pm 5,28$	$22,21 \pm 2,53$	$254,90 \pm 16,29$	$122,37 \pm 6,53$

جدول ۲- مقادیر محاسبه و اندازه‌گیری شده‌ی فعالیت ^{186}Re .

وضعیت رآکتور		قبل (شار پایین)		فعلی (شار بالا)
ماده‌ی هدف				
وزن هدف (میلی‌گرم)		رنیم با خلوص ۹۳٫۶٪	رنیم طبیعی	رنیم طبیعی
زمان فعال‌سازی نوترونی (ساعت)		۹۸	۹۸	۲۴
شار نوترون گرمایی ($\text{ncm}^{-2} \text{s}^{-1}$)		$1,18 \times 10^{13}$	$1,18 \times 10^{13}$	$6,50 \times 10^{13}$
زمان بررسی بعد از خاتمه‌ی فعال‌سازی		۴ روز	۴ روز	۴ روز
فعالیت محاسبه شده‌ی ^{186}Re (میلی‌کوری)		$222,15 \pm 25,33$	$88,80 \pm 9,70$	$77,73 \pm 7,75$
میانگین فعالیت اندازه‌گیری شده‌ی ^{186}Re با شمارگر سوسوزن بتای مایع (میلی‌کوری)		۲۲۱٫۵۰	۹۸٫۴۰	-
میانگین فعالیت اندازه‌گیری شده‌ی ^{186}Re با دز کالیبراتور (میلی‌کوری)		۲۴۹٫۶۰	-	۹۴٫۷۰
ضریب تجربی تصحیح فعال‌سازی (k)		۱٫۰۰۳	۰٫۹۰۲	۰٫۸۲۰

۴- نتیجه‌گیری

دسترسی به فعالیت ویژه‌ی متوسط و بالا برای مصارف درمانی، با توجه به محدودیت شار نوترون گرمایی در رآکتور تحقیقاتی تهران، بایستی از رنیم غنی شده از رنیم-۱۸۶ با غنای بالای ۹۰٪ استفاده شود. دسترسی به غنای بالای عناصر در داخل کشور دشوار بوده و قیمت آن با افزایش میزان غنا در بالای ۹۰ درصد به شدت افزایش می‌یابد (برای نمونه قیمت تقریبی رنیم با غنای ۹۳٫۶ درصد در سال ۱۳۸۵، ۹۰ یورو به ازای ۱۰ میلی‌گرم بوده است). با توجه به افزایش شار نوترون گرمایی در وضعیت فعلی رآکتور تهران (مقدار تقریبی $6,5 \times 10^{13} \text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$) استفاده از رنیم طبیعی (که با قیمت بسیار ارزان‌تر در داخل کشور قابل تهیه می‌باشد) برای تولید رادیونوکلید ^{186}Re با فعالیت ویژه‌ی حدود 50mCi/mg برای مصارف درمانی مناسب می‌باشد. از این طریق ^{186}Re با خلوص رادیوشیمیایی ۹۶٫۵ درصد و خلوص رادیونوکلیدی ۹۹ درصد قابل تولید است. در ضمن نتایج نهایی حاکی از آن است که میزان انحراف k نتایج تجربی از نتایج نظری در شرایط کاری بالاتر رآکتور (توان بالا) مشهودتر است و توجه به این امر در هنگام تولید حایز اهمیت می‌باشد.

رادیونوکلید ^{186}Re از یک نیم-عمر کوتاه برخوردار است و تهیه‌ی آن از خارج کشور پرهزینه و دشوار می‌باشد، بنابراین با توجه به نیاز مراکز درمانی کشور به این رادیونوکلید و رادیونوکلیدهای مشابه هر کوششی در جهت تولید آن با ارزش است. برای تسکین و کاهش دردهای ناشی از متاستازهای استخوانی، ^{186}Re به شکل $^{186}\text{Re-HEDP}$ و با فعالیت حدود 35mCi تزریق می‌شود و در صورت نیاز حداکثر برای سه بار قابل تکرار می‌باشد [۱۱]، به همین علت در مراکز تولید رادیودارو، فعالیت ویژه‌ی بالا از مرتبه‌ی 50mCi/mg بسیار مورد توجه است [۱۲]. رادیونوکلید ^{186}Re به شکل $^{186}\text{Re-Phosphates}$ با فعالیت ویژه‌ی 40mCi/mg نیز برای دردهای استخوانی استفاده می‌شود [۱۱]. برای درمان دردهای مفاصل با روش سینوکتومی تابش از ترکیب $^{186}\text{Re-sulphide}$ کلوییدی با فعالیت ویژه‌ی ۲ تا 5mCi/mg استفاده می‌شود. لذا فعالیت ویژه‌ی مورد نیاز در حد متوسط و به اندازه یک مرتبه‌ی بزرگی کم‌تر از مورد دردهای استخوانی می‌باشد [۲]. برای



پی‌نوشت‌ها:

- ۱- Radiation Synovectomy
- ۲- Radioimmunotherapy

۳- HPGe: High Purity Germanium

References:

1. J. Koutsikos and A. Leondi, "Treatment efficacy of combined biphosphonates and ^{186}Re -HEDP treatment in cancer patients with bone metastases," *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging* **35(4)**, 756-765 (2008).
2. R. Klett, U. Lange, H. Haas, M. Voth, J. Pinkert, "Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature," *Rheumatology*, **46(10)**, 1531-1537 (2007).
3. H. Breitz, P.I. Weiden, J.L. Vanderheyden, J.W. Appelbaum, "Clinical experience with rhenium-186-labeled monoclonal antibodies for radioimmunotherapy: results of phase I trials," *J. Nucl. Med.* **33**, 1099-1112 (1992).
4. B.M. Coursey, J. Cessna, E. Garcia-Tornado, "The standardization and decay scheme of rhenium-186," *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 865-869 (1991).
5. G.J. Ehrhardt, M.E. Blumer, F.M. Su, "Experience with aluminum perrhenate targets for reactor production of high specific activity ^{186}Re ," *Appl. Radiat. Isot.* **48**, 1-4 (1997).
6. M. Neves, A. Kling, R.M. Lambrecht, "Radionuclide production for therapeutic radiopharmaceuticals," *Appl. Radiat. Isot.* **57**, 657-604 (2002).
7. International Atomic Energy Agency, "Manual for reactor produced radioisotopes," IAEA-TECDOC 1340 (2003).
8. J.F. Briesmeister, "MCNP-A general Monte Carlo N-particle transport Code, Version 4C, Los Alamos National Laboratory Report LA12625.
9. Atomic Energy Organization of Iran, "Safety Analysis Report of Tehran Research Reactor," Rev. 2 (October 2002).
10. Atomic Energy Organization of Iran, "Distribution of thermal neutron flux a long fuel elements and empty boxes in reactor core," Neutron Physics Group Reports (1385).
11. International Atomic Energy Agency, "Therapeutic applications of radiopharmaceutical," IAEA-TECDOC-1228, 199-295 & 207-214 (2001).
12. MDS, "Rhenium-186 Radiochemical Sodium Perrhenate Solution," MDS Inc, MDS Nordion division, www.mdsnordion.com (2008).