

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА ^{67}Cu

Г.О. ОГАНЕСЯН*, А.В. СТЕПАНЯН, Э.Р. САРБЯН, Л.А. АМИРАКЯН

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: hov_gohar@ysu.am

(Поступила в редакцию 16 декабря 2019 г.)

Исследованы ядерные реакции на изотопах цинка, ведущие к образованию медицинского тераностического изотопа ^{67}Cu . Проведены расчеты с использованием кода Talys 1.9. Результаты сравнены с опубликованными экспериментальными данными. Сравнение расчетных и экспериментальных данных показало удовлетворительное соответствие в случае протон-ядерных реакций. В случае фотоядерных реакций наблюдаются значительные расхождения на максимумах функций возбуждения. Расчетные данные в случае (γ, n) реакций не отражают ширины и структуры функций возбуждения.

1. Введение

Радиоизотопы играют важную роль во многих областях, от медицинских применений до национальной безопасности и фундаментальных исследований. Сегодня радионуклидные методы исследования и лечения широко применяются в различных областях научной и практической медицины – в онкологии, кардиологии, гепатологии, урологии и нефрологии, пульмонологии, эндокринологии, травматологии, неврологии и нейрохирургии, педиатрии, аллергологии, гематологии, клинической иммунологии и др. [1]. Неудивительно, что технологии производства радиоизотопов постоянно развиваются. Изотопы входят в состав радиофармацевтических препаратов (РФП), которые вводятся в организм человека. Важной задачей является получение таких РФП, которые дадут ожидаемый результат при малых дозах и мало навредят организму человека. С этой целью ученые исследуют новые радиоизотопы и методы их получения.

Радиоизотопы для ядерной медицины и соответствующие РФП на их основе с точки зрения области их применения классифицируют как диагностические и терапевтические. Лучевая терапия основывается на разрушительном воздействии радиации для уничтожения нежелательных клеток и тканей в биологической системе и используется, в частности, для борьбы с раком. С терапевтической точки зрения представляют интерес β -излучающие нуклиды с соответствующей энергией и периодом полураспада, такие как ^{186}Re и ^{188}Re ^{131}I ,

^{32}P , ^{90}Sr , ^{90}Y [2]. В диагностических целях используются гамма-излучатели ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I), либо позитрон-излучатели (^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga) [3].

Изотоп ^{67}Cu имеет радиологические характеристики, благодаря которым интерес к нему в последнее время возрос. ^{67}Cu излучает β -частицы со средней энергией 141 кэВ, а также является интенсивным гамма-излучателем ($E_\gamma = 91.266$ кэВ, 7%; 93.311 кэВ, 16.1%; 184.577 кэВ, 48.7%). Диапазон пробега β -частиц ^{67}Cu в ткани имеет тот же порядок, что и диаметр клетки [4], в то время как период его полураспада ($T_{1/2} = 2.576$ дней) обеспечивает умеренную дозу и длительный терапевтический эффект [5]. Испускаемое радионуклидом гамма-излучение можно использовать для диагностической визуализации и дозиметрических расчетов [6]. ^{67}Cu и дочерний стабильный ^{67}Zn не токсичны для организма, более того, и медь, и цинк являются необходимыми для организма микроэлементами [7]. Биологический и радиологический периоды полураспада ^{67}Cu одного порядка [8]. Кроме того, комплексообразующая химия меди хорошо изучена, что необходимо для изготовления РФП [9]. Таким образом, характеристики ^{67}Cu позволяют использовать его в качестве тераностического изотопа (для лечения и визуализации одновременно).

2. Способы производства ^{67}Cu

Терапевтические количества ^{67}Cu (примерно 100 милликюри) могут быть получены с помощью различных реакций: $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$, $^{70}\text{Zn}(p,\alpha)^{67}\text{Cu}$, $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(\gamma,p)^{67}\text{Cu}$.

Порог реакции $^{68}\text{Zn}(p,2p)\text{Cu}^{67}$ достаточно высок (10.12 МэВ), максимальное сечение (~ 12 мб) достигается при энергии протонов ~ 40 МэВ [3]. Следовательно, этот метод не пригоден для производства на медицинских циклотронах с небольшими энергиями. Другим недостатком метода является наличие нежелательных радиоактивных примесей, таких как изотоп ^{67}Ga , с периодом полураспада $T_{1/2} = 3.26$ дн и более коротко-живущий изотоп ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7$ ч). При использовании мишени натурального состава обнаруживаются также изотопы никеля, кобальта, марганца и хрома, которые усложняют схему разделения [10].

Для получения ^{67}Cu в реакции $^{70}\text{Zn}(p,\alpha)$ необходимы протонные пучки с низкой энергией (≤ 20 МэВ) и, следовательно, производство ^{67}Cu возможно на медицинских циклотронных установках. Максимальное сечение (~ 14.8 мб) достигается при энергии протонов 16.7 МэВ [11]. Нежелательными радиоактивными примесями в этом случае являются ^{67}Ga ($T_{1/2} = 3.26$ дн) и ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244$ дн). Низкое процентное содержание в натуральном составе изотопа ^{70}Zn (0.6%) предполагает увеличение стоимости продукта.

Производство ^{67}Cu в ядерном реакторе не носит крупномасштабный характер не только из-за проблем с радиоактивными отходами, но и по причине

присутствия нежелательных побочных примесей и низкой производительности. Реакция $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$ имеет сечение в миллибарновом диапазоне [12], хотя фактическое значение конечной активности продукта зависит от спектра нейтронов и мощности реактора. Содержание ^{67}Zn в природном цинке 4.11%. Если в качестве мишени используется природный цинк, то в реакции $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$ образуется неприемлемо высокое количество ^{64}Cu [12].

Другим методом получения ^{67}Cu является использование электронных ускорителей, с помощью которых генерируется высокоэнергетического тормозное γ -излучение. При максимальной энергии тормозных фотонов 30–60 МэВ и использовании мишени из природного цинка помимо целевого изотопа ^{67}Cu образуются изотопы ^{63}Zn ($T_{1/2} = 38.47$ мин) и ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244.26$ дн), результатом распада которых являются стабильные изотопы меди. Другой побочной реакцией в мишени является $^{66}\text{Zn}(\gamma, d)$, ведущая к образованию ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7$ ч). Для достижения желаемой радиохимической чистоты необходимо выдержать образец приблизительно два дня, что приводит к потере ^{67}Cu примерно на 40% [13]. Использование обогащенной мишени значительно уменьшает количество радиопримесей. Фотоядерное производство ^{67}Cu при использовании обогащенной мишени ^{68}Zn (18.57% в природном составе) можно рассматривать как наиболее целесообразный из всех доступных способов производства.

Для сравнения различных ускорительных методов получения изотопа ^{67}Cu нами проделаны расчеты с использованием расчетного кода TALYS 1.9.

3. Описание кода TALYS 1.9

TALYS 1.9 – это программный пакет для расчета различных параметров ядерных реакций. Он был создан в 1998-ом году и включает в себя несколько моделей ядерных реакций, таких как оптическая, прямых реакций, предравновесная, составного ядра, множественной эмиссии частиц, деления и т.д. [14]. Набор моделей объединен в единую кодовую систему, позволяющую делать расчеты для различных ядерных реакций. Моделирование ядерных реакций возможно для легких частиц, таких как нейтроны, фотоны, протоны, дейтроны и α -частицы в диапазоне энергий от 1 кэВ до 200 МэВ. При расчетах Talys генерирует ядерные данные для всех открытых каналов реакций. Talys может быть полезен при исследовании ядерных и термоядерных реакторов, производстве медицинских препаратов, лучевой терапии и др. Благодаря реализации нескольких ядерных моделей при помощи Talys 1.9 возможно проводить расчеты в широком энергетическом и массовом ($12 < A < 339$) диапазоне, анализировать полные и частичные сечения и энергетические спектры, различные модели деления позволяют прогнозирование поперечных сечений и выходов фрагментов и продуктов деления, рассчитывать выходы медицинских изотопов в зависимости от энергии ускорителя и тока пучка.

4. Обсуждение результатов

С использованием кода Talys 1.9 нами проделаны расчеты для протон- и фото-ядерных реакций на обогащенных мишенях цинка. Результаты сравнены со всеми доступными экспериментальными данными.

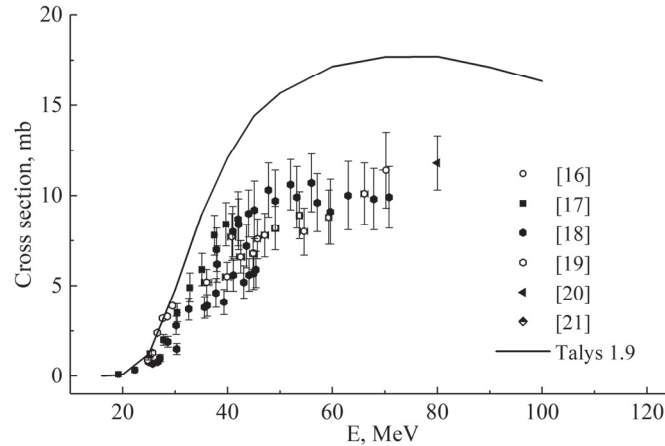


Рис.1. Функция возбуждения реакции $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9.

На рис.1 приведена функция возбуждения реакции $^{68}\text{Zn}(p, 2p)\text{Cu}^{67}$. Точками обозначены экспериментальные данные, взятые из базы данных EXFOR [15], линия – расчеты, полученные с использованием кода Talys 1.9. Как видно из рисунка, расчетные данные качественно совпадают с экспериментальными, но сильно переоценивают их (различие на максимуме распределения до 40%).

На рис.2 приведены рассчитанные по коду Talys 1.9 функции возбуждения реакций, ведущих к образованию радиоактивных примесей в мишени ^{68}Zn .

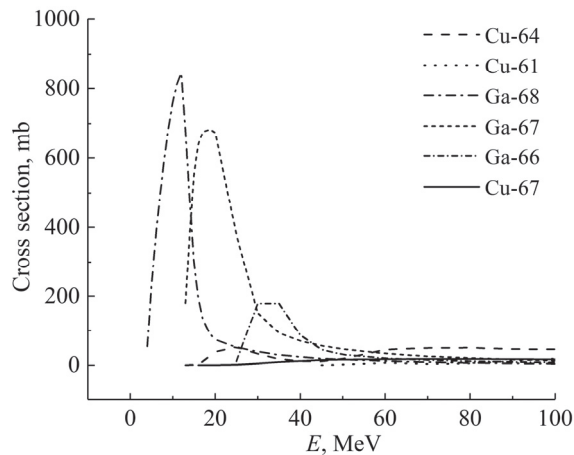


Рис.2. Полученные с использованием кода Talys 1.9 функции возбуждения реакций $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(p, 2pn)^{66}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(p, 2p2n)^{64}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(p, 2p6n)^{61}\text{Cu}$, $^{68}\text{Zn}(p, n)^{68}\text{Ga}$, $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$, $^{68}\text{Zn}(p, 3n)^{66}\text{Ga}$.

Исходя из рисунков 1 и 2 можно заключить, что для производства ^{67}Cu в реакции $^{68}\text{Zn}(p, 2p)$ энергия налетающего протона должна быть высокой ($E_p > 80$ МэВ). Однако, при таких энергиях сечение образования изотопа ^{64}Cu намного превосходит сечение реакции $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ (в 3.6 раз при энергии 100 МэВ), что не позволяет обеспечить необходимую изотопическую чистоту продукта.

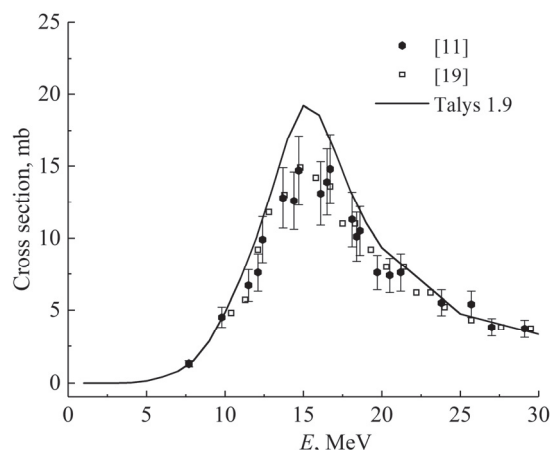


Рис.3. Функции возбуждения реакции $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9.

Экспериментальные и полученные с использованием кода Talys1.9 функции возбуждения реакции $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$ приведены на рис.3. В этом случае экспериментальные и расчетные ширины и формы распределений хорошо совпадают, максимальные сечения (18–19 мб) достигаются при энергиях 15–16 МэВ, расхождение на максимуме 12–25%. Рассчитанные функции возбуждения для других возможных в мишени реакций, показывают, что сечения

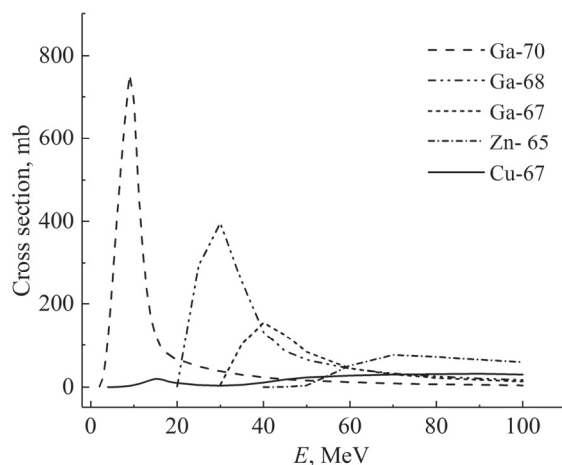


Рис.4. Функции возбуждения реакций $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$, $^{70}\text{Zn}(p, n)^{70}\text{Ga}$, $^{70}\text{Zn}(p, 3n)^{68}\text{Ga}$, $^{70}\text{Zn}(p, 4n)^{67}\text{Ga}$, $^{70}\text{Zn}(p, p2n)^{68}\text{Ga}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9.

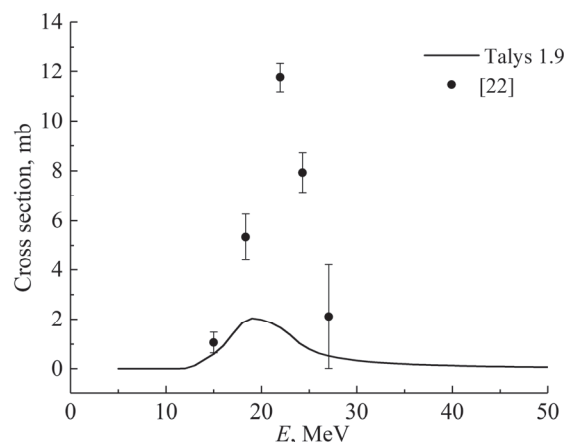


Рис.5. Функции возбуждения реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9.

образования радиоактивных изотопов $^{68,70}\text{Ga}$ ($T_{1/2}(^{68}\text{Ga}) = 67.63$ мин, $T_{1/2}(^{70}\text{Ga}) = 21.14$ мин) превосходят сечение целевого изотопа на два порядка (рис.4). Пороги реакций, приводящих к образованию долгоживущих изотопов ^{67}Ga ($T_{1/2} = 3.26$ дн) и ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244$ дн) равны 28.1 и 44.6 МэВ, соответственно. Небольшой выход целевого изотопа и дорогая мишень делают этот способ получения ^{67}Cu не эффективным для коммерческого производства.

Рассмотрим фото-ядерные реакции, ведущие к образованию ^{67}Cu . На рис. 5 приведена функция возбуждения реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$. В этом случае экспериментальные и расчетные данные сильно расходятся, на максимуме распределения различаются в 6 раз. Поскольку данные по этой реакции малочисленны,

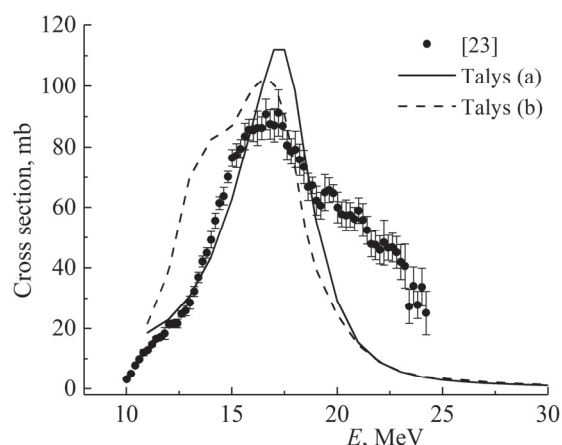


Рис.6. Функции возбуждения реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, n)^{67}\text{Zn}$. Точки – экспериментальные данные, линия – Talys1.9 модель (a) Лоренциан Бринга-Алекса (Brink-Alex Lorentzian), пунктирная линия – Talys 1.9 модель (b) BCS таблицы Хартри-Фока (Hartree-Fock BCS tables).

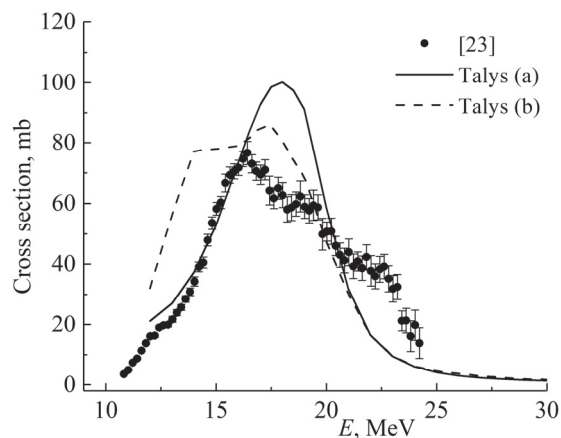


Рис.7. Функции возбуждения реакции $^{66}\text{Zn}(\gamma, n)^{65}\text{Zn}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9 модель (a), пунктирная линия получена с использованием кода Talys1.9 модель (b).

а различие в экспериментальных и расчетных данных большое, мы проанализировали все возможные фотоядерные реакции на различных изотопах цинка, относительно которых имеются экспериментальные данные.

На рисунках 6–8 приведены функции возбуждения для (γ, n) реакций на мишенях ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{68}Zn . На рис.9 та же зависимость для $^{64}\text{Zn}(\gamma, np)$ реакции. Как видно из рисунков, в случае (γ, n) реакций в функциях возбуждения наблюдается выраженная структура фотопоглощения в области гигантского дипольного резонанса (ГДР). Talys1.9 дает возможность делать расчеты с использованием различных силовых функций [14]. Нами проделаны расчеты с использованием двух моделей силовых функций (рис.6–8): (a) Лоренциан Бринга-Алекса (Brink-Alex

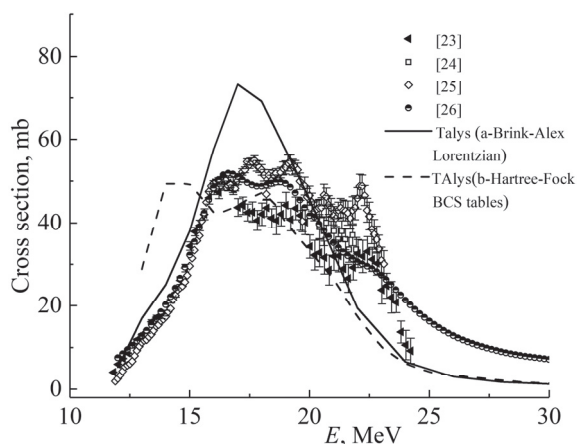


Рис.8. Функции возбуждения реакции $^{64}\text{Zn}(\gamma, n)^{63}\text{Zn}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9 модель (a), пунктирная линия – Talys 1.9 модель (b).

Lorentzian) и (b) BCS таблицы Хартри-Фока (Hartree-Fock BCS tables). Как видно из рисунков, в случае (γ, n) реакций рассчитанные с использованием модели (a) функции распределения узкие и не отражают структуру гигантского дипольного резонанса, на максимуме распределения расчетные данные переоценивают экспериментальные на 20–30%. Рассчитанные с использованием модели (b) функции распределения шире и имеют определенную структуру, однако, соответствие с экспериментальными данными также не удовлетворительное.

В случае реакции $^{64}\text{Zn}(\gamma, np)^{62}\text{Cu}$ (рис.9) экспериментальные и расчетные данные качественно совпадают, но расчетная кривая как бы сдвинута вниз (на максимуме распределения сдвиг на 20–22%). При энергиях $E > 35$ МэВ в экспериментальных значениях наблюдается рост сечений, связанный со вкладом прямых процессов, который модельные расчеты недооценивают.

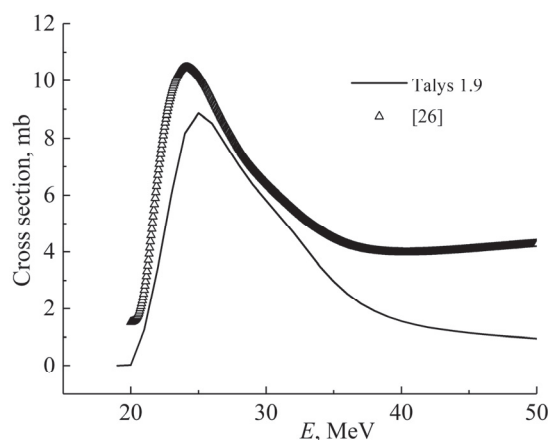


Рис.9. Функции возбуждения реакции $^{64}\text{Zn}(\gamma, np)^{62}\text{Cu}$. Точки – экспериментальные данные, линия получена с использованием кода Talys 1.9.

5. Заключение

С использованием кода TALYS 1.9 проведены расчеты для протон- и фото-ядерных реакций на мишенях цинка. Сравнение с экспериментальными данными показало, что в случае протон-ядерных реакций $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ и $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$ соответствие расчетных и экспериментальных данных удовлетворительное.

В случае фотоядерных реакций различия расчетных и экспериментальных данных значительные: для всех рассмотренных реакций не совпадают значения максимумов функций возбуждения, в случае (γ, n) реакций не отражается ширина и структура распределения. Расхождения могут быть связаны с неточным модельным представлением энергетических уровней ядер [28], влияния эффектов симметрии и изоспинового расщепления [27, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. **H. Bergmann.** Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research, New York: Springer-Verlag, 1997; **G.B. Saha.** Fundamentals of Nuclear Pharmacy, New York: Springer-Verlag, 1999.
2. **C.-H. Yeong, M.-H. Cheng, K.-H. Ng.** J. Zhejiang Univ. Sci. B., **15**(10), 845 (2014).
3. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods, IAEA Tec. Rep. 468, Vienna, 2009.
4. **S.M. Qaim.** Radiochim. Acta, **89**, 297 (2001).
5. **S.J. DeNardo, G.I. DeNardo, D.I. Kukis, S. Shen, I.A. Kroger, D.A. DeNardo, D.S. Goldstein, G.R. Mirick, Q.A. Salako, L.F. Mausner, S.C. Srivastava, C.F. Meares.** J. Nucl. Med., **40**, 302 (1999).
6. **S. Shen, G.I. DeNardo, S.J. DeNardo, Q.A. Salako, G. Morris, D. Banks, A. Yuan, D.A. DeNardo.** J. Nucl. Med., **37**, 146 (1996).
7. **P.J. Blower, J.S. Lewis, J. Zweit.** Nucl. Med. Biol., **23**, 957 (1996).
8. **P.E. Johnson, D.B. Milne, G.I. Lykken.** Am. J. Clin. Nutr., **56**, 917 (1992).
9. **C.J. Anderson, M.A. Green, Y. Fujibayashi.** Handbook of Radiopharmaceuticals. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ. Pp. 401-422 (2003).
10. **N.A. Smit, D.L. Bowers, D.A. Ehst.** Appl. Rad. Isot., **70**, 2377 (2012).
11. **S. Kastleiner, H.H. Coenen, S.M. Qaim.** Radiochem. Acta, **84**, 107 (1999).
12. **S. Mirzadeh, L.F. Mausner, S.C. Srivastava.** Radiat. Isot., **37**, 29 (1986).
13. **N. Marceau, T.P.A. Kruck, D.B. McConnell, N. Aspin.** Radiat. Isot., **21**, 667 (1970).
14. **A. Koning, S. Hilaire, and S. Goriely.** TALYS-1.9, User Manual, (2017).
15. <https://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm>
16. **G. Pupillo, J. Esposito, M. Gambaccini, F. Haddad, N. Michel.** Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, **302**, 911 (2014).
17. **F. Szelecsenyi, T.E. Boothe, S. Takacs, F. Tarkanyi, E. Tavano.** Appl. Rad. Isot., **49**, 1005 (1998).
18. **K. Hilgers, T. Stoll, Y. Skakun, H.H. Coenen, S.M. Qaim.** Appl. Rad. Isot., **59**, 343 (2003).
19. **V.N. Levkovskij.** Act. Cs. By Protons and Alphas, Moscow, 1991.
20. **D.L. Morrison, A.A. Caretto.** Phys. Rev., **127**, 1731 (1962).
21. **D.L. Morrison, A.A. Caretto.** Phys. Rev., **133**, B1165 (1964).
22. **A.El. Sioufi, P. Erdos, P. Stoll.** Helvetica Physica Acta, **30**, 264, (1957).
23. **А.М. Горячев, Г.Н. Залесный.** Изучение сечений фотонейтронных реакций в районе гигантского дипольного резонанса на изотопах цинка, германия, селена и стронция. В кн.: Вопросы теоретической и ядерной физики, изд-во Саратов. ун-та, 1982, вып.8, с.121.
24. **W.E. DelBianco, W.E. Stephens.** Phys. Rev., **26**, 709 (1962).
25. **D.G. Owen, E.G. Muirhead, B.M. Spicer.** Nucl. Phys. A, **122**, 177 (1968).
26. **T.E. Rodrigues, J.D.T. Arruda-Neto, Z. Carvalho, J. Mesa, A. Deppman, V.P. Likhachev, M.N. Martins.** Phys. Rev. C, **68**, 014618 (2003).
27. **А.С. Данагулян, Г.О. Оганесян, Т.М. Бахшиян.** Изв. НАН Армении, Физика, **52**, 419 (2017).
28. **М. Данос, Б.С. Ишханов, Н.П. Юдин, Р.А. Эрамбян.** УФН, **165**, 1345 (1995).

^{67}Cu ԻԶՈՏՈՊԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ

Գ.Հ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա.Վ. ՍԹԵՓԱՆՅԱՆ, Է.Ռ. ՍԱՐՅԱՆ, Լ.Ա. ԱՄԻՐԱԷՅԱՆ

Քննարկվել են բժշկական տերանոստիկ ^{67}Cu իզոտոպի առաջացմանը բերող միջուկային ռեակցիաները: Կատարվել են հաշվարկներ Talys1.9 կոդի կիրառմամբ: Արդյունքները համեմատվել են տպագրված փորձարարական տվյալների հետ: Պրոտոն-միջուկային ռեակցիաների դեպքում հաշվարկային և փորձարարական տվյալների համընկնումը կարելի է համարել բավարար: Ֆոտոմիջուկային ռեակցիաների դեպքում նկատվել է զգալի տարբերություն գրգռման ֆունկցիաների առավելագույն արժեքների մեջ: (γ, n) ռեակցիաների համար հաշվարկային տվյալները չեն նկարագրում գրգռման ֆունկցիաների լայնությունը և կառուցվածքը:

METHODS OF PRODUCTION THE ISOTOPE ^{67}Cu

G.H. HOVHANNISYAN, A.V. STEPANYAN, E.R. SARYAN, L.A. AMIRAKYAN

Nuclear reactions on zinc isotopes leading to the formation of the medical teranostic isotope ^{67}Cu have been investigated. Calculations were made using Talys1.9 code. The results are compared with published experimental data. The comparison of calculated and experimental data showed a satisfactory agreement for proton-nuclear reactions. In the case of photonuclear reactions, there are significant differences on the maximums of excitation functions. The calculations does not indicate the width and structure of the excitation functions for (γ, n) reactions.