

Szakmai beszámoló az  
„Új réz és mangán radioizotópok Pozitron Emissziós Tomográf (PET)  
vizsgálatokhoz”  
című OTKA kutatás keretében végzett munkáról és az elért eredményekről  
(2002-2005)

## 1. Bevezetés

Az utóbbi évek egyik jelentős nemzetközi kutatási iránya az ún. „alternatív” (elsősorban fém) pozitron bomló ( $\beta^+$  ~15%) radioizotópokkal jelzett diagnosztikumok kifejlesztése. Az „új” PET (Pozitron Emissziós Tomográf) radioizotópok (radiofarmakonok) segítségével lehetővé válik számos olyan folyamat nyomon követése, melyekre az eddigi ún. „metabolikus traccerekkel (pl.:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  stb)” nem volt lehetőség. Az irodalomban számos „hosszabb felezési idejű” pozitron bomló radioizotópot (illetve a velük nyomjelzett vegyületeket) javasoltak a PET vizsgálatok számára. Ezek az új radioizotópok lehetővé teszik az emberi szervezetben lejátszódó lassabb dinamikus folyamatok nyomon követését, valamint felhasználhatóak a terápiás célú radioizotópok szervezeten belüli eloszlásának kvantitatív és kvalitatív meghatározására.

Ezen új radioizotópok (radiofarmakonok) vizsgálata azonban még nem jutott el arra a szintre, hogy azok rutinszerű alkalmazásra kerülhessenek a PET centrumokban. Termelési körülményeik ugyanis a legtöbb esetben nincsenek megfelelően kidolgozva. Az eddig ismert módszerek vagy drága céltárgy anyagokat, és/vagy alacsony hatásfokú kémiai elválasztásai, illetve jelzési eljárásokat használtak(nak).

A jelen pályázat célja az volt, hogy a leginkább perspektivikusnak tűnő néhány réz és mangán radioizotóp ( $^{60}\text{Cu}$  ( $T_{1/2}=23.2$  min,  $\beta^+=92\%$ ),  $^{61}\text{Cu}$  ( $T_{1/2}=3.33$  h,  $\beta^+=61\%$ ),  $^{62}\text{Cu}$  ( $T_{1/2}=9.74$  min,  $\beta^+=97\%$ ),  $^{64}\text{Cu}$  ( $T_{1/2}=12.7$  h,  $\beta^+=18\%$ ),  $^{51}\text{Mn}$  ( $T_{1/2}=46.2$  min,  $\beta^+=97\%$ )) előállítását optimalizáljuk (kis- és középenergiás ciklotronnal történő termelés esetére).

A fenti réz radioizotópokkal jelzett vegyületek sikeresen alkalmazhatóak a hypoxiás szöveti területek kimutatására az agyban és a szívben, valamint bizonyos rákos laesiók identifikálására a szervezetben. Jól használhatónak bizonyulnak továbbá peptidek és proteinek jelzésére is.

Az ugyancsak az érdeklődés homlokterében álló  $^{51}\text{Mn}$  radioizotóp segítségével, pedig vizsgálni lehet az MRI (mágneses rezonancia) technikában használatos mangántartalmú ún. „magnetofarmakonok” tényleges szervezeten belüli eloszlását és beépülési kinetikáját. A PET segítségével így lehetőség nyílik az új paramágneses vegyületek (kontraszt anyagok) tényleges felvételének dinamikai vizsgálatára.

## 2. Az elért eredmények

### 2.1. A $^{60}\text{Cu}$ radioizotóp termelése

A  $^{60}\text{Cu}$  radioizotóp termelésére a természetes kobalt céltárgyon ( $^{59}\text{Co}$ : 100%) lejátszódó  $^{59}\text{Co}(^3\text{He},2n)^{60}\text{Cu}$  magreakciót választottuk. Habár néhány szerző már vizsgálta a  $^{60}\text{Cu}$  előállíthatóságát kis- és középenergiás ciklotronokkal, az általuk javasolt reakciók és módszerek a dúsított izotóp összetételű céltárgy anyagok rendkívül magas ára (elsősorban a  $^{60,61}\text{Ni}$  céltárgyak, pl.  $^{61}\text{Ni}$  kb. 4000 USD/g) és a kapcsolódó céltárgy készítési/kinyerési eljárások bonyolultsága (és költségei) miatt - nem bizonyultak széles körben használhatónak. Kobalt

alkalmazása esetén megtakarítható a preparálás (és célsanyag visszanyerés) költsége, mivel a kellő vastagságú (méretű) céltárgy viszonylag olcsón beszerezhető kereskedelmi forrásból is. Vizsgálataink során, mind a hatáskeresztmetszet mérésekhez, mind a termelési kísérletekhez mi is vásároltuk a céltárgyakat (Goodfellow Metals, UK.)

A kobalt céltárgy optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében megmértük az  $^{59}\text{Co}(^3\text{He},2n)^{60}\text{Cu}$  magreakció gerjesztési függvényét a reakció küszöbenergiájától a 70-ig terjedő energia tartományban. Ugyancsak vizsgáltuk a  $^{60}\text{Cu}$  termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító  $^{61}\text{Cu}$ -t előállító  $^{59}\text{Co}(^3\text{He},n)^{61}\text{Cu}$  magreakció hatáskeresztmetszet adatait is. A hatáskeresztmetszet méréseket az un. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként vékony ( $\sim 20\ \mu\text{m}$ )  $^{\text{nat}}\text{Co}$  fémfóliákat használtunk. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a debreceni ATOMKI és a Japán NIRS (National Institute of Radiological Sciences) intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

Vizsgálataink alapján az  $^{59}\text{Co}(^3\text{He},2n)^{60}\text{Cu}$  magreakció gerjesztési függvénye az  $E_{3\text{He}}=16.3\ \text{MeV}$  bombázó energiánál érte el a maximumát ( $\sigma_{\text{max}}=109\ \text{mbarn}$ ), míg az  $^{59}\text{Co}(^3\text{He},n)^{61}\text{Cu}$  magreakció legnagyobb hatáskeresztmetszet adata  $7.5\ \text{mbarn}$  ( $E_{3\text{He}}=14.6\ \text{MeV}$ ) volt. Eredményeinket összehasonlítva az irodalomban rendelkezésre álló adatokkal, sikerült mindkét reakcióra megbízható adatbázist létrehozunk.

Az illesztett gerjesztési függvények alapján vastag-céltárgy hozamszámolásokat végeztünk  $40\ \text{MeV}$ -ig. Ezek alapján a  $^{60}\text{Cu}$  termelésének optimális energia tartományára az  $E_{3\text{He}}=26\rightarrow 10\ \text{MeV}$  adódott. Az elérhető hozam, pedig  $3.1\ \text{mCi}/\mu\text{A}$  volt  $23\ \text{min}$  besugárzási idő mellett. A  $^{61}\text{Cu}$  szennyezés a besugárzási idő végén (EOB)  $1.4\%$ -ra adódott. Mivel a kb.  $5\%$ -os  $^{61}\text{Cu}$  szennyezés még elfogadható egy szokásos PET vizsgálat végén, így a kémiai szeparációra, a nyomjelzésre és a PET vizsgálatra az EOB-t követő kb.  $1\ \text{h}$  időtartam áll rendelkezésre.

A réz radioizotópok besugárzott kobalt céltárgyból való kinyerésére és a PET vizsgálatokhoz használható ATSM (Cu-diacetyl-bis( $\text{N}^4$ -methylthiosemicarbazone)) jelzésére automatizálható eljárást fejlesztettünk ki. Korábbi vizsgálatainkban már meghatároztuk a  $^{61}\text{Cu}$  optimális besugárzási körülményeit a  $\text{Co}+\alpha$  magreakcióval. (Szelecsényi *et al.*: Production possibility of  $^{60,61,62}\text{Cu}$  radioisotopes by alpha induced reactions on cobalt for PET studies in *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* **B187**(2002) 153-163). Mivel mindkét esetben a besugárzást követően ugyanolyan kémiai szeparációs eljárás használható, ezért együtt fejlesztettük a  $^{60}\text{Cu}$  és  $^{61}\text{Cu}$  gyakorlati elválasztási eljárásait.

Termelési célokra végül egy kelát gyantás elválasztási módszert javasoltunk használni. Első lépésben az aktivált céltárgyat ( $\sim 200\ \text{mg}$ )  $3\ \text{mL}$  koncentrált  $\text{HNO}_3$ -ban oldottuk fel. Ezt követően hozzáadtunk  $32\ \text{mL}$   $2\ \text{N}$  nátrium acetátot, mellyel az oldat pH értékét  $3-5$  közé állítottuk be. Az oldatot Chelex 100 típusú gyantával töltött oszlopra töltöttük rá. (Belső átmérő:  $4\ \text{mm}$ , hossz:  $80\ \text{mm}$ ). A gyantát előzőleg acetát pufferrel ( $20\ \text{mL}$ ,  $0.1\ \text{mol/L}$ ,  $\text{pH}=4.4$ ) kondicionáltuk. A gyantán megkötött kobalt eltávolítását  $50\ \text{mM}$  foszfát pufferrel ( $30-35\ \text{mL}$ ,  $\text{pH}=2$ ) végeztük,  $1\ \text{mL}/\text{min}$  áramlási sebesség mellett (perisztaltikus pumpával). Ezt követően eluáltuk a  $\text{Cu}^{2+}$  ionokat  $1\ \text{N}$  HCL oldatban ( $5\ \text{mL}$ ). A szeparációs hatásfok  $>95\%$  körül alakult. Mind a  $^{60}\text{Cu}$ , mind a  $^{61}\text{Cu}$  esetén ezt az oldatot használjuk a Cu-ATSM szintézisére.

Előkísérleteinkben a fenti  $\text{Cu}^{2+}$  oldatot, a beszárítást követően  $0.1\ \text{M}$ -os acetát pufferben oldottuk fel ( $\text{pH}=5.6$ ,  $1\ \text{mL}$ ). Ehhez adtunk hozzá  $200\ \text{mL}$   $\text{H}_2\text{ATSM}$ -et DMSO oldatban, majd  $60\ \text{s}$ -ig kevertük az oldatot. A Cu-ATSM hozama  $>85\%$ -nak adódott. Eredményeink megteremtik a  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$  jelzett ATSM (illetve PTSM) szélesebb körű használatát olyan centrumokban, amelyek középenergiás többreszecskes gyorsítóval rendelkeznek. Itt említjük meg, hogy a NIRS

intézetben (Japán) már a gyakorlat számára is használják a kobalton lejátszódó magreakciókat réz radioizotópok termelésére (jelenleg főleg a  $^{61}\text{Cu}$  előállítására).

## 2.2. A $^{61}\text{Cu}$ radioizotóp termelése

Mint azt már korábban megmutattuk, az  $^{59}\text{Co}(\alpha,2n)^{61}\text{Cu}$  magreakció eredményesen helyettesítheti a dúsított nikkelt célanyagokon lejátszódó reakciókat a  $^{61}\text{Cu}$  (és  $^{62}\text{Cu}$ ) gyakorlati termelésére (Szelecsényi *et al.*: Production possibility of  $^{60,61,62}\text{Cu}$  radioisotopes by alpha induced reactions on cobalt for PET studies in *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B187*(2002) 153-163). Sajnálatos módon, a többrészeszkés gyorsítók száma erősen korlátozott, ezért számos PET centrum nem tudja használni a fenti módszert. A jelentős költségek miatt ugyanakkor a Ni+p és Ni+d reakciók sem perspektivikusak számukra.

A  $^{61}\text{Cu}$  radioizotóp termelésére ezért a dúsított izotóp összetételű cink ( $^{64}\text{Zn}$ : ~100%) célanyagban lejátszódó  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{61}\text{Cu}$  „folyamatot” (: több magreakció együttesen eredményezi a végmagot) választottuk. A különböző dúsítási fokú Zn célanyagok ára csak *töredéke* a dúsított Ni célanyagénak. (A természetes izotóp összetételű Zn anyagban a  $^{64}\text{Zn}$  aránya eleve 48.6%.) A Zn+p magreakciókat eddig is széles körben használták a  $^{67}\text{Ga}$  és  $^{66}\text{Ga}$  (SPECT, és PET) radioizotópok termelésére, így a cink célanyag készítése és a célanyag visszanyerési eljárások is részletesen ki vannak dolgozva, és széles körben hozzáférhetők.

Az  $^{64}\text{Zn}$  célanyag optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében megmértük a  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{61}\text{Cu}$  folyamat ( $^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$  ( $Q=+0.8$  MeV) és  $^{64}\text{Zn}(p,2p2n)^{61}\text{Cu}$  ( $Q=-27.5$  MeV)) gerjesztési függvényét a reakciók küszöbenergiájától a 100-ig terjedő energia tartományban. Ugyancsak vizsgáltuk a  $^{61}\text{Cu}$  termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító  $^{60}\text{Cu}$ -t előállító  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{60}\text{Cu}$  folyamatok ( $^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{60}\text{Cu}$  ( $Q=-10.9$  MeV) és  $^{64}\text{Zn}(p,2p3n)^{60}\text{Cu}$  ( $Q=-39.2$  MeV)) hatáskeresztmetszet adatait is. A méréseket az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Célanyagként természetes  $^{nat}\text{Zn}$  és dúsított izotóp összetételű  $^{66}\text{Zn}$ (99%) és  $^{68}\text{Zn}$ (98.9%) fémfóliákat (10-20  $\mu\text{m}$ ) használtunk. A dúsított célanyagokat hengerléses eljárással készítettük, míg a természeteseket kereskedelmi forrásból (Goodfellow Metals) szereztük be. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a debreceni ATOMKI, a Japán NIRS és a Dél-afrikai iThemba LABS (Laboratory for Accelerator Based Sciences) intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

Vizsgálataink alapján a  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{61}\text{Cu}$  folyamat gerjesztési függvénye két maximummal rendelkezik. Az első  $E_p=14.5$  MeV-nél ( $\sigma_{\text{max}}=84$  mbarn,  $^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$ ), míg a második az  $E_p=54.5$  MeV-nél ( $\sigma_{\text{max}}=139$  mbarn,  $^{64}\text{Zn}(p,2p2n)^{61}\text{Cu}$ ) található. A  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{60}\text{Cu}$  magreakciók hatáskeresztmetszet adatait  $E_p<70$  MeV-ig mértük. Ez a folyamat  $E_p=28.5$  MeV-nél mutatott maximumot ( $\sigma_{\text{max}}=55$  mbarn).

Eredményeinket összehasonlítva az irodalomban rendelkezésre álló adatokkal sikerült mindkét folyamatra megbízható adatbázist létrehozni. A 30 MeV feletti energiákra a mi méréseink voltak az elsők az irodalomban.

Az illetékes gerjesztési függvények alapján vastag-célanyag hozamszámolásokat végeztünk 70 MeV-ig. Ezek alapján a  $^{61}\text{Cu}$  termelésére két energiatartomány is alkalmas. Alacsonyenergiás gyorsító esetén az  $E_p=19\rightarrow 10$  MeV „energia ablakban” (szokásos PET ciklotron) mintegy 9.9 mCi/ $\mu\text{Ah}$  fizikai hozam érhető el, miközben a  $^{60}\text{Cu}$  gyakorlatilag nem keletkezik a termékben. Középsőenergiás gyorsítóval jóval több  $^{61}\text{Cu}$  radioizotópot lehet előállítani. A  $67\rightarrow 60$  MeV-es energia tartományban az elérhető fizikai hozam 38 mCi/ $\mu\text{Ah}$ . Sajnos a  $^{60}\text{Cu}$  szennyezés ekkor

már nem elhanyagolható. Egy órás besugárzás estén mintegy 86 mCi/ $\mu$ A  $^{60}\text{Cu}$  keletkezik. Ez kb. ~226%-os radiokémiai szennyezést jelent. Figyelembe véve azonban a  $^{60}\text{Cu}$  és  $^{61}\text{Cu}$  felezési ideje közötti jelentős különbséget (1:8.6), a feldolgozás végére (kémiai szeparáció, jelzés és az esetleges szállítás: min. 4 óra) a szennyezési szint <1% alá csökken.

A réz radioizotópok különböző dúsítási fokú Zn céltárgyból való nagy hatásfokú kinyerésére számos eljárás ismert az irodalomban. Az általunk kifejlesztett kétlépéses ioncserélő kromatográfiás elválasztási eljárás egyik előnye, hogy a későbbiekben egyszerűen automatizálhatóvá tehető. A besugárzott céltárgyat 10 M-os sósavban oldottuk fel. (1-10 ml, a céltárgy tömegétől függően). Az oldatot Amberchrome CG-71cd gyantával töltött oszlopra vittük fel. Ezt követően 5 M-os HCl-val eluáltuk az oszlopról a Zn, Cu és Ni ionokat. Az eluátumot deionizált vízzel és acetonnal addig hígítottuk, amíg 0.2 M-os HCl/40% aceton oldathoz jutottunk. Ezt az oldatot folytattuk keresztül a második oszlopon (AG MP-50 típusú kation cserélő). A végtermékben a Zn,  $^{66}\text{Ga}$  és  $^{67}\text{Ga}$  még nyomokban sem fordult elő. A réz kinyerési hatásfoka ugyanakkor >99% volt. Az elválasztás teljes időtartama kb. 2 óra, így mind a  $^{61}\text{Cu}$ , mind a  $^{64}\text{Cu}$  (lásd később) elválasztására jól használható. Az eljárás részleteit 2006 folyamán fogjuk publikálni.

### 2.3. A $^{62}\text{Cu}$ radioizotóp termelése ( $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generátor)

Jelenleg a  $^{62}\text{Cu}$  radioizotóp, illetve generátorának ( $^{62}\text{Zn} \rightarrow ^{62}\text{Cu}$ ;  $^{62}\text{Zn}$ :  $T_{1/2}=9.26$  h) gyakorlati termelése a  $^{\text{nat}}\text{Cu}(p,x)^{62}\text{Zn} \rightarrow ^{62}\text{Cu}$  folyamat segítségével történik. A generátor készítése (céltárgy feldolgozás,  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$  generátortöltés, sterilizálás stb.) is rutinszerű folyamat a különböző centrumokban. Nagyobb proton energiák esetén azonban más magreakciók is használhatóak a  $^{62}\text{Zn}$  előállítására.

A lehetséges előállítási módok közül mi a  $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{62}\text{Zn}$  ( $^{64}\text{Zn}(p,p2n)^{62}\text{Zn}$   $Q=-21$  MeV;  $^{64}\text{Zn}(p,3n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$   $Q=-35.4$  MeV;  $^{66}\text{Zn}(p,p4n)^{62}\text{Zn}$   $Q=-40.1$  MeV;  $^{66}\text{Zn}(p,5n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$   $Q=-54.5$  MeV;  $^{67}\text{Zn}(p,p5n)^{62}\text{Zn}$   $Q=-47.1$  MeV;  $^{67}\text{Zn}(p,6n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$   $Q=-61.5$  MeV) folyamatot javasoltuk az  $E_p > 50$  MeV energiájú gyorsítókkal rendelkező centrumok számára. A céltárgy készítése szempontjából a cink hasonlóan viselkedik, mint a réz. (Mindkettő könnyen megmunkálható, és viszonylag olcsón és nagy tisztaságú formában lehet azokat beszerezni kereskedelmi forrásból.) Az előző pontban említettek miatt, a különböző radioaktív elemek cinktől való elválasztását is széles körben tanulmányozták.

Az  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  céltárgy optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében megmértük a fenti magreakciók együttes gerjesztési függvényét a reakciók küszöbenergiájától a 70-ig terjedő energia tartományban. A hatáskeresztmetszet méréseket itt is az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként ugyanazon természetes  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  (10-20  $\mu\text{m}$ ) és dúsított izotóp összetételű  $^{66}\text{Zn}$ (99%) fémfóliákat használtuk, amiket a  $^{61}\text{Cu}$  mérésénél. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a debreceni ATOMKI, a Japán NIRS és a Dél-afrikai iThemba LABS intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

Vizsgálataink alapján az  $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{62}\text{Zn}$  folyamat gerjesztési függvénye az  $E_p=39$  MeV bombázó energiánál éri el maximumát ( $\sigma_{\text{max}}=48$  mbarn). Eredményeink összhangban állnak az irodalomban rendelkezésre álló adatokkal. A 35 MeV feletti energia tartományban mi közöltünk először hatáskeresztmetszet adatokat. Az illesztett gerjesztési függvény alapján vastag-céltárgy hozamszámolásokat végeztünk 70 MeV-ig. Számolásainkat összehasonlítva a  $^{\text{nat}}\text{Cu}(p,x)^{62}\text{Zn}$  folyamat hozamadataival megállapítható, hogy  $E_p > 50$  MeV bombázó energia esetén a Zn+p

folyamat fizikai hozama meghaladja a Cu+p reakciókét. További előnye a Zn+p folyamatnak, hogy vékonyabb céltárgy alkalmazását teszi lehetővé. A 70→30 MeV-ig terjedő energia tartományban 10.9 mCi/μAh fizikai hozam érhető el. Ez mintegy 250%-a a Cu+p folyamat hozamának.

A természetes cink nagyobb energiás besugárzása (pl. 70 MeV esetén) jelentős mennyiségű  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ , illetve  $^{65}\text{Zn}$  radioizotópot is termel. A  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$  generátor készítés elválasztási lépéseinek szempontjából azonban ezek meglehetősen nem okoz jelentős nehézséget. A  $^{62}\text{Zn}$  elválasztására alkalmaztuk az előző fejezetben leírt eljárás egyszerű módosítását. Az első lépés során elválasztjuk a keletkezett gallium radioizotópokat, míg a második lépés lemosza az oszlopon lévő cinkből a benne lévő összes réz radioizotópot (természetesen az addig keletkezett  $^{62}\text{Cu}$ -t is). Ezt követően az oszlop képezi a generátor magját, melyről a szokásos módon lehet lefejteni a  $^{62}\text{Cu}$ -t.

#### 2.4. A $^{64}\text{Cu}$ radioizotóp termelése

A  $^{64}\text{Cu}$  radioizotóp termelésére a dúsított  $^{66}\text{Zn}$  és  $^{68}\text{Zn}$  céltárgyakon lejátszódó  $^{66}\text{Zn}(p,2p\text{n})^{64}\text{Cu}$  magreakciót, illetve  $^{68}\text{Zn}(p,x)^{64}\text{Cu}$  ( $^{68}\text{Zn}(p,\alpha\text{n})^{64}\text{Cu}$   $Q=-7.8$  MeV és  $^{68}\text{Zn}(p,2p3\text{n})^{64}\text{Cu}$   $Q=-36.1$  MeV) folyamatot választottuk. (A dúsított Zn céltárgyak alkalmazásának indokaként lásd a 2.2 pontot.)

Az  $^{64}\text{Zn}$  céltárgy optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében megmértük a fenti magreakciók együttes gerjesztési függvényét a reakciók küszöbenergiájától a 100-ig terjedő energia tartományban. Ugyancsak vizsgáltuk a  $^{64}\text{Cu}$  termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító  $^{61}\text{Cu}$  radioizotópot előállító  $^{66}\text{Zn}(p,\alpha 2\text{n})^{61}\text{Cu}$  ( $Q=-18.8$  MeV) magreakció és a  $^{68}\text{Zn}(p,x)^{61}\text{Cu}$  folyamat hatáskeresztmetszet adatait is. A méréseket itt is az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként ugyanazon természetes  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  (10-20 μm) és dúsított izotóp összetételű  $^{66}\text{Zn}$ (99%) és  $^{68}\text{Zn}$ (98.9%) fémfóliákat használtuk, amiket a  $^{61}\text{Cu}$  mérésénél. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a debreceni ATOMKI, a Japán NIRS és a Dél-afrikai iThemba LABS intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

Vizsgálataink alapján mindkét magfolyamat egy fő maximumot mutat a vizsgált energia tartományban ( $^{66}\text{Zn}(p,2p\text{n})^{64}\text{Cu}$ :  $\sigma_{\text{max}}=80$  mbarn,  $E_p=45$  MeV;  $^{68}\text{Zn}(p,x)^{64}\text{Cu}$ :  $\sigma_{\text{max}}=64$  mbarn,  $E_p=26$  MeV). Az irodalomban mi közöltünk először hatáskeresztmetszet adatokat a  $^{66}\text{Zn}(p,2p\text{n})^{64}\text{Cu}$  magreakcióra, annak küszöbenergiájától 100 MeV-ig, valamint 45 MeV felett a  $^{68}\text{Zn}(p,2p3\text{n})^{64}\text{Cu}$  folyamatra. A szennyező reakciókra sem álltak rendelkezésre mérési adatok a mi vizsgálatainkat megelőzően. A  $^{66}\text{Zn}(p,\alpha 2\text{n})^{61}\text{Cu}$  magreakció hatáskeresztmetszet adatainak maximuma az  $E_p=42$  MeV energiánál található ( $\sigma_{\text{max}}=46$  mbarn), míg a  $^{68}\text{Zn}(p,x)^{61}\text{Cu}$  folyamat magasabb energia értéknél érte el a legnagyobb értékét ( $E_p=70$  MeV,  $\sigma_{\text{max}}=13$  mbarn).

Eredményeinket kompiláltuk az irodalomban rendelkezésre álló adatokkal az alacsony energiák tartományában. Kiegészítve azokat a nagyobb energiás saját adatainkkal is, sikerült mindegyik magreakcióra megbízható adatbázist létrehozunk.

Az illesztett gerjesztési függvények alapján vastag-céltárgy hozamszámolásokat végeztünk 70 MeV-ig. Ezek alapján a  $^{64}\text{Cu}$  termelésére mindkét reakció alkalmasnak tűnik.  $^{66}\text{Zn}$  céltárgy esetén a 70→35 MeV-es energia tartományban 21 mCi/μAh fizikai hozam érhető el. Ezzel párhuzamosan jelentős mennyiségű  $^{61}\text{Cu}$  is termelődik a céltárgyban (32.8 mCi/μAh), ami miatt a végtermék humán alkalmazása előtt relative hosszú időt kell majd várni. 1 órás aktiválás mellett mintegy 34 óra múlva éri el a termék a >1%-os radiokémiai tisztaságot. A felhasználó számára a

tényleges hozam így 3.3 mCi/ $\mu$ Ah értékre módosul. Ezt a módszert ezért olyan középenergiás gyorsítók számára javasoltuk, ahol nem közvetlen felhasználásra kívánják termelni a  $^{64}\text{Cu}$ -t (távolabbi centrumokba való szállítás, a termelés és feldolgozás időpontjainak eltérése stb.)

A nagyobb tömegszámú  $^{68}\text{Zn}$  besugárzása esetén már alacsonyabb energiatartományban és vékonyabb céltárgyon is relatíve jó hozammal termelhető a  $^{64}\text{Cu}$ . A 25 $\rightarrow$ 10 MeV energiatartományban 1.8 mCi/ $\mu$ Ah fizikai hozam érhető el. Nagyobb energiáknál jelentősen növekszik ugyan az elérhető hozam, de a hosszú felezési idejű  $^{67}\text{Cu}$  ( $T_{1/2}=67$  h) termelődése is beindul. A 37 $\rightarrow$ 20 energia ablakban való aktiválás esetén már 5.0 mCi/ $\mu$ Ah a fizikai hozam, de az EOB  $^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$  arány már 0.9% lesz. Számolásaink alapján, ekkor még kb. 5 óra marad (feldolgozásra, PET vizsgálatra) amíg a  $^{67}\text{Cu}$  szennyezési szint  $\sim 1\%$ -ra növekedne.

A  $^{64}\text{Cu}$  radioizotóp  $^{66,68}\text{Zn}$  céltárgyakból való nagy hatásfokú kinyerésére vonatkozó módszerekről már beszámoltunk a 2.2. fejezetben.

## 2.5. A $^{51}\text{Mn}$ radioizotóp termelése

Az  $^{51}\text{Mn}$  termelhetőségének és gyakorlati alkalmazhatóságának irodalmi vizsgálata jelenleg meglehetősen korai stádiumban van. Eddig csak a dúsított Cr+p,d reakciókat vizsgálták részletesen, de ezek meglehetősen költségesek (céltárgy anyag) és komplikáltak. A rendelkezésre álló viszonylag hiányos hatáskeresztmetszet adatok elemzése alapján két további lehetőség is szóba jöhet az  $^{51}\text{Mn}$  termelésére: az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},3n)^{51}\text{Mn}$  reakció és a  $^{nat}\text{Cr}(^3\text{He},x)^{51}\text{Mn}$  folyamat. Az előbbi előnye, hogy természetes céltárgyat használ, így nincs szükség céltárgy készítési és céltárgy visszanyerési eljárások kifejlesztésére. Az esetleges rutin céltárgyak is olcsón beszerezhetők kereskedelmi forrásokból. A második reakció mindenképpen dúsított  $^{50}\text{Cr}$  vagy  $^{52}\text{Cr}$  alkalmazását teszi szükségessé.

Kutatásunk során részletesen vizsgáltuk mindkét reakció gerjesztési függvényét az  $E_{^3\text{He}} < 60$  MeV energia tartományban, hogy kiválaszthassuk a termelés számára kedvezőbb magreakciót.

A  $^{nat}\text{V}$  ( $^{51}\text{V}$ : 99.75%) céltárgy optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében részletesen mértük az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},3n)^{51}\text{Mn}$  magreakció és a  $^{nat}\text{V}(^3\text{He},x)^{52m,g}\text{Mn}$  ( $^{50}\text{V}(^3\text{He},n)^{52m,g}\text{Mn}$  és  $^{51}\text{V}(^3\text{He},2n)^{52m,g}\text{Mn}$ ) folyamatot is. Az  $^{51}\text{Mn}$  termelése esetén az  $^{52m}\text{Mn}$  és  $^{52g}\text{Mn}$  számítanak fő szennyező radioizotópnak ( $^{52m}\text{Mn}$ :  $T_{1/2}=21$  min;  $^{52g}\text{Mn}$ :  $T_{1/2}=5.6$  d).

A dúsított Cr céltárgyak optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében részletesen mértük az  $^{50}\text{Cr}(^3\text{He},x)^{51}\text{Mn}$ ,  $^{52}\text{Cr}(^3\text{He},x)^{51}\text{Mn}$ ,  $^{50}\text{Cr}(^3\text{He},x)^{52m,g}\text{Mn}$  és az  $^{52}\text{Cr}(^3\text{He},x)^{52m,g}\text{Mn}$  folyamatok gerjesztési függvényeit. Az  $^{51}\text{Mn}$  termelése esetén itt is az  $^{52m,g}\text{Mn}$  számít fő szennyező radioizotópnak.

A méréseket az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként természetes V és Cr (10-20  $\mu\text{m}$ ) (vásárolt) fémfóliákat használtuk. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a debreceni ATOMKI, és a Japán NIRS intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

Vizsgálataink alapján mindkét eljárás kellő hozammal állítja elő az  $^{51}\text{Mn}$  izotópot, de párhuzamosan az  $^{52m,g}\text{Mn}$  is jelentősen termelődik. A Cr céltárgyak esetén, nincs mód olyan energiaablak választásra, mely esetén az  $^{52m,g}\text{Mn}$  a felhasználás szempontjából megkívánt szint alá (min.  $< 1\%$ ) csökkenthető. Az EOB szennyezési szintek  $> 5\%$ -nak adódnak és ez az  $^{52g}\text{Mn}$  esetén még tovább is növekszik az EOB-t követően.

Az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},3n)^{51}\text{Mn}$  magreakció gerjesztési függvénye az  $E_{^3\text{He}}=30$  MeV bombázó energiánál éri el a maximumát ( $\sigma_{\text{max}}=44$  mbarn), míg az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},2n)^{52m}\text{Mn}$  magreakció legnagyobb hatáskeresztmetszet adata 65 mbarn ( $E_{^3\text{He}}=14$  MeV) volt. (Az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},2n)^{52g}\text{Mn}$  gerjesztési

függvénye esetén ez  $\sigma_{\max}=85$  mbarn volt 15 MeV-nél.) Az irodalomban mi közöltünk először hatáskeresztmetszet adatokat az  $^{51}\text{V}(^3\text{He},3n)^{51}\text{Mn}$  magreakcióra a teljes vizsgált energia tartományban. A szennyezőkre vonatkozó eredményeinket kompiláltuk az irodalomban rendelkezésre álló adatokkal. Kiegészítve azokat a nagyobb energiás saját adatainkkal is, sikerült a szennyező magreakciókra megbízható adatbázist létrehozni.

Elővizsgálataink alapján a 45→22 MeV energia ablakban az EOB szennyezési szint mindkét  $^{52}\text{Mn}$  esetén <1% alatt van, így lehetőség nyílik a jelzett vegyületek beépülésének PET-vel történő vizsgálatára. Az elérhető hozam 1 órás besugárzás esetén mintegy 2.3 mCi/μA.

Az OTKA kutatás utolsó két évében, amikor a fenti reakciókat vizsgáltuk, jelentős pénzelvonás történt, ami a kísérleti munkákat lelassította. Az eredmények részletes publikálása így csak 2006-2007 folyamán fog sor kerülni.

### 3. Egyéb eredmények

#### 3.1 A $^{66}\text{Ga}$ és $^{67}\text{Ga}$ radioizotópok Zn+p reakciókkal történő termelésére vonatkozó vizsgálatok

A réz radioizotópok Zn+p reakciókkal történő előállításánál jelentős mennyiségű  $^{66}\text{Ga}$  és  $^{67}\text{Ga}$  radioizotóp is termelődik. A radio-galliumok nemcsak a Cu radioizotópok szeparációja során jelentenek problémát, de sok esetben jelentős sugárterhelést is okozhatnak a feldolgozást végző személyzet számára. A  $^{66}\text{Ga}$  és  $^{67}\text{Ga}$  hozamadatainak számolásához szükség van a reakciók gerjesztési függvényeinek pontos ismeretére. A  $^{66}\text{Ga}$  és  $^{67}\text{Ga}$  termelésével kapcsolatos ilyen adatok elég jól ismertek az irodalomban a szokásos ( $E_p < 30$  MeV) termelési energiáig. (Szelecsényi *et al.*: Compilation of cross sections/thick targets yields for  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{68}\text{Ga}$  production using Zn target up to 30 MeV proton energy in: *Applied Radiation and Isotopes* **45**(1994)473-500; Evaluated cross section and thick target yield data bases of Zn+p processes for practical applications in: *Applied Radiation and Isotopes* **49** (1998)1005-1032.)

A mi programunkban ennél nagyobb energiákon is vizsgáltuk a réz izotópokat előállító Zn+p reakciókat, ezért ilyen esetekben -a termelések optimalizálásához – szükséges volt a főbb gallium radioizotópokat eredményező reakciók gerjesztési függvényeinek ismerete a 30 MeV fölötti tartományokban is.

Programunk részeként ezért mértük a  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p,3n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$  és a  $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{67}\text{Ga}$  magreakciókat az  $E_p < 100$  MeV energia tartományban.

A hatáskeresztmetszet méréseket az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként ugyanazon természetes  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  (10-20 μm) és dúsított izotóp összetételű  $^{66}\text{Zn}$ (99%) és  $^{68}\text{Zn}$ (98.9%) fémfóliákat használtuk, amiket a rézizotópok mérésénél alkalmaztunk. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a Japán NIRS és a Dél-afrikai iThemba LABS intézetek ciklotron laboratóriumaiban végeztük.

A 30 MeV feletti új adataink nemcsak kiegészítették a fenti reakciók hatáskeresztmetszet adatbázisait, de rámutattunk néhány napjainkban megjelent mérés ellentmondásaira is. Az így pontosított adatbázis segítségével számolhatóvá válik az adott réz radioizotóp termelése során keletkező EOB gallium „szennyezés” is.

#### 3.2. Ti+p és Cu+ $^3\text{He}$ monitor reakció adatbázis bővítés

A különböző réz és mangán radioizotópok előállíthatóságának vizsgálata során olyan bombázó energiákat is használtunk ( $E_p > 50$  MeV,  $E_{3\text{He}} > 40$  MeV), ahol a monitor reakciókra vonatkozó hatáskeresztmetszet adatbázisok meglehetősen hiányosak. A fenti méréseink pontossága érdekében, viszont szükség volt arra, hogy a különböző céltárgysorozatokba monitorfóliákat is elhelyezzünk.

Külön besugárzásokat végeztünk tehát azért, hogy a  ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(p,x){}^{48}\text{V}$  ( ${}^{48}\text{V}$  ( $T_{1/2} = 15.9$  d) és a  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}({}^3\text{He},x){}^{66}\text{Ga}$  ( ${}^{66}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 9.4$  h) monitorreakciók adatbázisait kiterjesszük (pontosítsuk) az  $50 < E_p < 100$  MeV, illetve az  $30 < E_{3\text{He}} < 70$  MeV energiatarományokra.

A méréseket itt is az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként természetes Ti és Cu ( $\sim 10$   $\mu\text{m}$ ) fémfóliákat használtuk, melyeket a Goodfellow Metals-tól rendeltünk. A besugárzásokat és méréseket a Japán NIRS és a Dél-afrikai iThemba LABS intézet ciklotron laboratóriumában végeztük.

Adataink egy része átfedésben volt a korábbi irodalmi adatokkal, és azokkal jó egyezést mutatott. Ennek alapján megbízhatóan használhattuk a nagyobb energiás besugárzások esetén új adatainkat a nyalábok energia és intenzitás monitorizálására. Az újonnan mért hatáskeresztmetszet adatok (40 illetve 34 új adatpont) részletes publikálása 2006-2007 folyamán fog sor kerülni.

### 3.3. A ${}^{139}\text{Pr}$ új PET radioizotóp előállításának vizsgálata

Az OTKA program kutatási tervének végrehajtása során további új PET radioizotópok termelési körülményeinek vizsgálata is felmerült. Ezek közül végül a  ${}^{139}\text{Pr}$  ( $T_{1/2} = 4.4$  h) proton reakcióval történő termelési körülményeit határoztuk meg az  $E_p < 100$  MeV energia tartományban. A  ${}^{139}\text{Pr}$  a HSA (Human Serum Albumin) jelzésre szolgáló radioizotóp, mely jól kiválthatja a  ${}^{18}\text{F}$ -at a hosszabb idejű folyamatok vizsgálata során.

A  ${}^{139}\text{Pr}$  előállítására a  ${}^{141}\text{Pr}(p,3n){}^{139\text{m}+g}\text{Nd} \rightarrow {}^{139}\text{Pr}$  magreakciót használtuk. A  ${}^{139\text{m}+g}\text{Nd}$  5.5 h felezési idővel bomlik tovább a  ${}^{139}\text{Pr}$ -ba. A  ${}^{\text{nat}}\text{Pr}$  ( ${}^{141}\text{Pr}$ : 100%) céltárgy optimális besugárzási körülményeinek meghatározása érdekében megmértük a fenti magreakció gerjesztési függvényét a reakció küszöbenergiájától kezdve. Ugyancsak vizsgáltuk a  ${}^{139\text{m}+g}\text{Nd}$  termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító  ${}^{137}\text{Nd}$ -et előállító  ${}^{141}\text{Pr}(p,5n){}^{137}\text{Nd}$  hatáskeresztmetszet adatait is. A méréseket itt is az ún. „szendvicsfólia” aktiválási technikával végeztük. Céltárgyként természetes Pr ( $68$   $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) fémfóliákat használtuk, melyeket a Goodfellow Metals szállított. A fólia sorozatokba szokásos módon monitor és energiacsökkentő fóliákat is helyeztünk. A besugárzásokat és méréseket a Dél-afrikai iThemba LABS-i intézet ciklotron laboratóriumában végeztük.

Vizsgálataink alapján a magreakció egy maximumot mutat a vizsgált energia tartományban ( $\sigma_{\text{max}} = 1020$  mbarn,  $E_p = 33$  MeV) Az irodalomban mi közöltünk először hatáskeresztmetszet adatokat erre a reakcióra is.

Az illesztett gerjesztési függvény és a bomlási idők figyelembe vétele alapján, vastag-céltárgy hozamszámolásokat végeztünk 100 MeV-ig. Ezek alapján a  ${}^{139}\text{Pr}$  termelésére a  $49 \rightarrow 22$  MeV-es energia tartományban tűnik megfelelőnek, és így 120 mCi/ $\mu\text{Ah}$  fizikai hozam érhető el 5 órás besugárzási idő mellett. További feltétel a fenti hozamhoz, hogy a két kémiai szeparáció között ( ${}^{139}\text{Nd}/{}^{\text{nat}}\text{Pr}$  illetve  ${}^{139}\text{Nd}/{}^{139}\text{Pr}$ ) 7 óra „hűtési” időnek kell eltelnie. A második szeparáció után 0.5 órával pedig a radiokémiai tisztaság már nagyobb mint 99.9%. Eredményeink alapján, középenergiás proton ciklotronok esetében a  ${}^{141}\text{Pr}(p,3n){}^{139\text{m}+g}\text{Nd} \rightarrow {}^{139}\text{Pr}$  magreakció a  ${}^{139}\text{Pr}$  (PET) radioizotóp kereskedelmi szintű termelését is lehetővé teszi.