

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 (β^+ ~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}C , ^{15}O , ^{13}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}Cu ($T_{1/2}=23.2$ min, $\beta^+=92\%$), ^{61}Cu ($T_{1/2}=3.33$ h, $\beta^+=61\%$), ^{62}Cu ($T_{1/2}=9.74$ min, $\beta^+=97\%$), ^{64}Cu ($T_{1/2}=12.7$ h, $\beta^+=18\%$), ^{51}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 szervezeten belül. Jól használhatónak bizonyulnak továbbá peptidok és proteinek jelzésére is.

Az ugyancsak az érdeklődés homlokterében álló ^{51}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}Cu radioizotóp termelése

A ^{60}Cu radioizotóp termelésére a természetes kobalt céltárgyon (^{59}Co : 100%) lejátszódó $^{59}\text{Co}(^3\text{He},2n)^{60}\text{Cu}$ magreakciót választottuk. Habár néhány szerző már vizsgálta a ^{60}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}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}Cu termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító ^{61}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}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}Cu szennyezés a besugárzási idő végén (EOB) 1.4% -ra adódott. Mivel a kb. 5% -os ^{61}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(N^4 -methylthiosemicarbazone)) jelzésére automatizálható eljárást fejlesztettünk ki. Korábbi vizsgálatainkban már meghatároztuk a ^{61}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}Cu és ^{61}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 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 Cu^{2+} ionokat $1\ \text{N}$ HCL oldatban ($5\ \text{mL}$). A szeparációs hatásfok $>95\%$ körül alakult. Mind a ^{60}Cu , mind a ^{61}Cu esetén ezt az oldatot használjuk a Cu-ATSM szintézisére.

Előkísérleteinkben a fenti 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 $200\ \text{mL}$ H_2ATSM -et DMSO oldatban, majd $60\ \text{s}$ -ig kevertük az oldatot. A Cu-ATSM hozama $>85\%$ -nak adódott. Eredményeink megteremtik a ^{60}Cu , ^{61}Cu jelzett ATSM (illetve PTSM) szélesebb körű használatát olyan centrumokban, amelyek középenergiás többrészecskés 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}Cu előállítására).

2.2. A ^{61}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}Cu (és ^{62}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 többrészeskés 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}Cu radioizotóp termelésére ezért a dúsított izotóp összetételű cink (^{64}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}Zn aránya eleve 48.6%.) A Zn+p magreakciókat eddig is széles körben használták a ^{67}Ga és ^{66}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}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}Cu termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító ^{60}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}Zn és dúsított izotóp összetételű ^{66}Zn (99%) és ^{68}Zn (98.9%) fémfóliákat (10-20 μm) 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 illetett gerjesztési függvények alapján vastag-célanyag hozamszámolásokat végeztünk 70 MeV-ig. Ezek alapján a ^{61}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/ μAh fizikai hozam érhető el, miközben a ^{60}Cu gyakorlatilag nem keletkezik a termékben. Középenenergiás gyorsítóval jóval több ^{61}Cu radioizotópot lehet előállítani. A $67\rightarrow 60$ MeV-es energia tartományban az elérhető fizikai hozam 38 mCi/ μAh . Sajnos a ^{60}Cu szennyezés ekkor

már nem elhanyagolható. Egy órás besugárzás estén mintegy $86 \text{ mCi}/\mu\text{A}$ ^{60}Cu keletkezik. Ez kb. ~226%-os radiokémiai szennyezést jelent. Figyelembe véve azonban a ^{60}Cu és ^{61}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}Ga és ^{67}Ga még nyomokban sem fordult elő. A réz kinyerési hatásfoka ugyanakkor >99% volt. Az elválasztás teljes időtartama kb. 2 óra, így mind a ^{61}Cu , mind a ^{64}Cu (lásd később) elválasztására jól használható. Az eljárás részleteit 2006 folyamán fogjuk publikálni.

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

Jelenleg a ^{62}Cu radioizotóp, illetve generátorának ($^{62}\text{Zn} \rightarrow ^{62}\text{Cu}$; ^{62}Zn : $T_{1/2}=9.26 \text{ h}$) 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}Zn előállítására.

A lehetséges előállítási módok közül mi a $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{62}\text{Zn}$ ($^{64}\text{Zn}(p,p2n)^{62}\text{Zn}$ $Q=-21 \text{ MeV}$; $^{64}\text{Zn}(p,3n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$ $Q=-35.4 \text{ MeV}$; $^{66}\text{Zn}(p,p4n)^{62}\text{Zn}$ $Q=-40.1 \text{ MeV}$; $^{66}\text{Zn}(p,5n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$ $Q=-54.5 \text{ MeV}$; $^{67}\text{Zn}(p,p5n)^{62}\text{Zn}$ $Q=-47.1 \text{ MeV}$; $^{67}\text{Zn}(p,6n)^{62}\text{Ga} \rightarrow ^{62}\text{Zn}$ $Q=-61.5 \text{ MeV}$) folyamatot javasoltuk az $E_p > 50 \text{ MeV}$ 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 μm) és dúsított izotóp összetételű ^{66}Zn (99%) fémfóliákat használtuk, amiket a ^{61}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 $E_p=39 \text{ MeV}$ bombázó energiánál éri el maximumát ($\sigma_{\text{max}}=48 \text{ mbarn}$). 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 $E_p > 50 \text{ MeV}$ 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}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , illetve ^{65}Zn radioizotópot is termel. A $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generátor készítés elválasztási lépéseinek szempontjából azonban ezek megléte nem okoz jelentős nehézséget. A ^{62}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}Cu -t is). Ezt követően az oszlop képezi a generátor magját, melyről a szokásos módon lehet lefejteni a ^{62}Cu -t.

2.4. A ^{64}Cu radioizotóp termelése

A ^{64}Cu radioizotóp termelésére a dúsított ^{66}Zn és ^{68}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}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}Cu termelése esetén fő szennyező radioizotópnak számító ^{61}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}Zn (99%) és ^{68}Zn (98.9%) fémfóliákat használtuk, amiket a ^{61}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}Cu termelésére mindkét reakció alkalmasnak tűnik. ^{66}Zn céltárgy esetén a 70→35 MeV-es energia tartományban 21 mCi/μAh fizikai hozam érhető el. Ezzel párhuzamosan jelentős mennyiségű ^{61}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/ μ Ah értékre módosul. Ezt a módszert ezért olyan középenergiás gyorsítók számára javasoltuk, ahol nem közvetlen felhasználásra kívánják termelni a ^{64}Cu -t (távolabbi centrumokba való szállítás, a termelés és feldolgozás időpontjainak eltérése stb.)

A nagyobb tömegszámú ^{68}Zn besugárzása esetén már alacsonyabb energiatarományban és vékonyabb céltárgyon is relatíve jó hozammal termelhető a ^{64}Cu . A 25 \rightarrow 10 MeV energiatarományban 1.8 mCi/ μ Ah fizikai hozam érhető el. Nagyobb energiáknál jelentősen növekszik ugyan az elérhető hozam, de a hosszú felezési idejű ^{67}Cu ($T_{1/2}=67$ h) termelődése is beindul. A 37 \rightarrow 20 energia ablakban való aktiválás esetén már 5.0 mCi/ μ 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}Cu szennyezési szint $\sim 1\%$ -ra növekedne.

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

2.5. A ^{51}Mn radioizotóp termelése

Az ^{51}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}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}Cr vagy ^{52}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}V (^{51}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}Mn termelése esetén az ^{52m}Mn és ^{52g}Mn számítanak fő szennyező radioizotópnak (^{52m}Mn : $T_{1/2}=21$ min; ^{52g}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}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 μm) (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}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}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}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}Ga és ^{67}Ga radioizotópok Zn+p reakciókkal történő termelésére vonatkozó vizsgálatok

A réz radioizotópok Zn+p reakciókkal történő előállítása esetén jelentős mennyiségű ^{66}Ga és ^{67}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}Ga és ^{67}Ga hozamadatainak számolásához szükség van a reakciók gerjesztési függvényeinek pontos ismeretére. A ^{66}Ga és ^{67}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}Ga , ^{67}Ga and ^{68}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 részekén 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}Zn (99%) és ^{68}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+ ^3He 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 (~ 10 μm) 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 mg/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/ μAh 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.