

## ОСОБЕННОСТИ ФОТОЯДЕРНОГО ПРОИЗВОДСТВА Cu-67

Н.И. Айзацкий, Н.П. Дикий, А.Н. Довбня, Ю.В. Ляшко, В.И. Никифоров, А.Э. Тенишев,  
А.В. Торговкин, В.Л. Уваров, Б.И. Шраменко, D.Ehst<sup>1</sup>

Национальный научный центр «Харьковский физико-технический институт»,  
Харьков, Украина

<sup>1</sup>Аргоннская национальная лаборатория (США)

E-mail: uvarov@kipt.kharkov.ua

Изотоп Cu-67 считается одним из наиболее перспективных для радиотерапии опухолей моноклональными антителами. Вместе с тем, существующие методы его производства на высокопоточных реакторах и циклотронах не обеспечивают потенциальные запросы рынка. В статье изложены технологические основы фотоядерного производства изотопа по реакции  $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$ . Методом компьютерного моделирования проведены исследования и оптимизация выхода Cu-67 в мишенях из цинка и его оксида, изучены особенности радиационного энерговыделения в элементах конвертера тормозного излучения и мишени. Экспериментально исследована зависимость удельной активности Cu-67, а также примесей в мишенях из природного цинка от энергии электронов в диапазоне 30...80 МэВ. Проведено сравнение эффективности производства Cu-67 разными методами.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Cu-67 является средним  $\beta$ -эмиттером, что позволяет его эффективно использовать для воздействия на опухоли размером до 5 мм [1]. Преимуществами этого изотопа являются также наличие относительно слабых линий гамма-излучения с энергией, пригодной для визуализации с помощью гамма-камеры, а также оптимальный период полураспада (Табл.1).

Таблица 1. Физические свойства Cu-67

$T_{1/2}$	61,83 ч
$\beta^-$ , МэВ(%)	0,576 (20%)
	0,4827 (22%)
	0,3914 (57%)
	0,1825 (1%)
$\gamma$ , кэВ	184,577 (48,7%)
	93,311 (16,1%)
	91,266 (7,0%)

Cu-67 можно получать в разных реакциях с использованием нейтронов, протонов и высокоэнергетических фотонов (см. Табл.2).

Таблица 2. Основные реакции производства Cu-67

Частица	Реакция	Сечение $\sigma$ , mb
n	$^{67}\text{Zn}(n, p)^{67}\text{Cu}$	1.07
p	$^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$	6 ( $E_p=30...85$ МэВ)
		24,8 ( $E_p=130...425$ МэВ)
$e \rightarrow \gamma$	$^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$	11 ( $E_\gamma=22$ МэВ)

Как видно из данных таблицы, сечение фотоядерной реакции на порядок превышает соответствующее значение для (n,p)-канала и находится в пределах, характерных для (p,2p)-реакций. Вместе с тем, фотоядерный метод представляется более привлекательным, учитывая относительно низкую стоимость ускорителей электронов и их эксплуатации по сравнению с ускорителями тяжелых частиц, а также значительно меньшее экологическое влияние в сравнении с ядерными реакторами. В последнем случае также необходимы высокопоточный ре-

актор и изотопно обогащенная мишень на основе Zn-67, имеющего малую распространенность, и, следовательно, дорогостоящего.

Принципиальная возможность получения Cu-67 на ускорителе электронов известна достаточно давно [2]. В дальнейшем было выполнено еще несколько работ в этом направлении [3,4]. Их общей чертой является отсутствие системного анализа особенностей технологии производства изотопа. К последним относится необходимость генерации пучка ускоренных электронов мощностью  $\sim 10$  кВт при энергии до 100 МэВ, конвертирование такого пучка в поток тормозных фотонов высокой интенсивности и воздействие им на изотопную мишень [5]. Поэтому необходимым начальным этапом разработки такой технологии является оптимизация выходных устройств и режима облучения мишени для обеспечения ее требуемых параметров (геометрия и масса, радионуклидный состав, активность, температура и др.), а также тепловой стабильности элементов выходных устройств ускорителя в условиях больших значений поглощенной мощности излучения ( $>10^3$  Вт/см<sup>3</sup>).

### 2. ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ГЕНЕРАЦИИ Cu-67

**2.1.** Моделирование радиационных процессов, в том числе потерь энергии излучения в веществе, успешно выполняется на основе метода Монте Карло программной системы PENELOPE/2006 [6]. Для возможности исследования также фотоядерных реакций в базовый пакет системы нами были введены дополнительные модули, а также данные по функциям возбуждения реакций [7].

На Рис.1 приведены результаты моделирования пространственного распределения ядер Cu-67, которые нарабатываются в полубесконечной мишени из естественного Zn под воздействием тормозных фотонов. Видно, что это распределение занимает большой объем и существенно неравномерно.

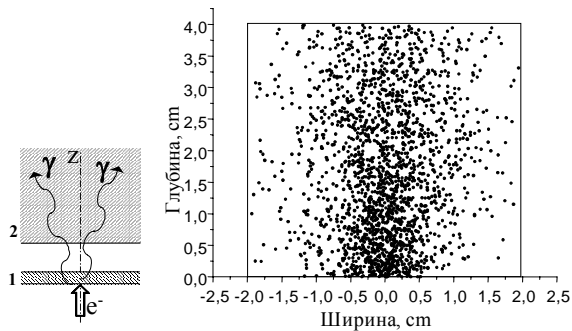


Рис.1. Распределение ядер  $\text{Cu-67}$  в мишени из цинка (энергия электронов 30 МэВ)

1 – конвертер тормозного излучения, 2 – мишень

2.2. Для оценки соответствия (валидации) разработанной программы были смоделированы параметры эксперимента по фотоядерной наработке  $\text{Cu-67}$ , проведенного в 2005 г. в Renessale Polytechnical Institute – RPI (США).

Полученные обоими методами результаты приведены на Рис.2. Видно их практическое совпадение, что подтверждает возможности компьютерного моделирования относительно воспроизведения условий фотоядерного производства изотопов.

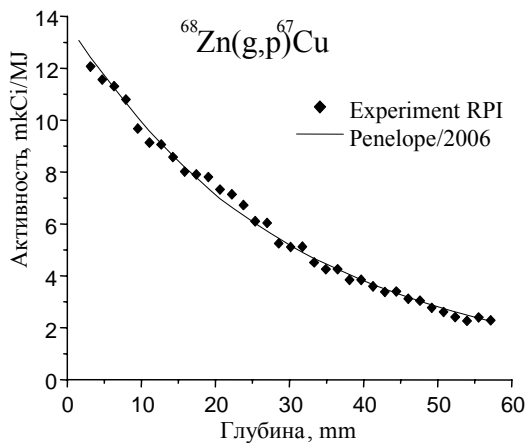


Рис.2. Распределение активности  $\text{Cu-67}$  в цинке (на 1 МДж энергии пучка электронов), энергия электронов  $E_0=49 \text{ МэВ}$

2.3. На следующем этапе было выполнено моделирование генерации  $\text{Cu-67}$  для состава выходных устройств ускорителя, который является близким к реальному (Рис.3).

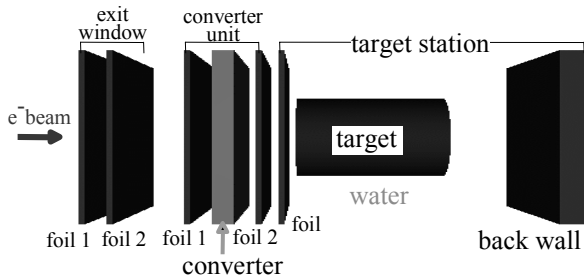


Рис.3. Схема размещения выходных устройств (сплошной конвертер)

Эти устройства включают:

- выходное окно ускорителя (две фольги из титана, охлаждаемые водой);

- узел конвертера (собственно конвертер – пластина из Та (4 мм), охлаждаемая 2 слоями воды, и 2 мембраны из Ti);
- узел мишени (входное окно из титана, цилиндрическая мишень из натурального цинка размером  $d \times h, \text{cm}$  ( $d$  – диаметр,  $h$  – высота) и задняя стенка – все охлаждается проточной водой).

На Рис.4 приведены результаты моделирования выхода  $\text{Cu-67}$  в цилиндрических мишенях разного размера для энергии электронов в диапазоне 30...45 МэВ, а на Рис.5 – сравнительная картина общей активности таких мишеней для энергии 30 и 45 МэВ.

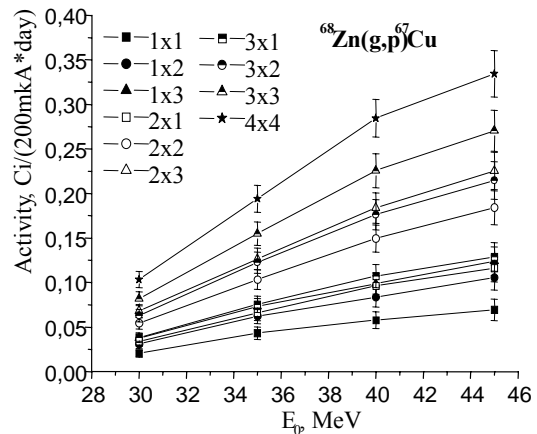


Рис. 4. Активность разных мишеней в зависимости от энергии электронов после работы ускорителя с током 200 мкА на протяжении суток

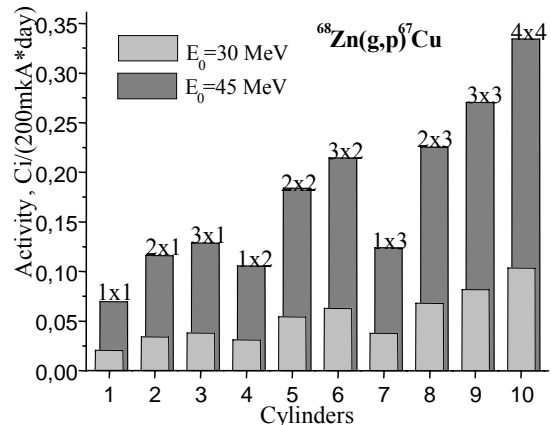


Рис.5. Сравнительная картина активности мишеней при энергии электронов 30 и 45 МэВ

Видно, что возрастание энергии электронов в полтора раза сопровождается ростом активности  $\text{Cu-67}$  почти втрое. При этом оптимальным вариантом протомишени в отношении как общей, так и удельной активности, является цилиндр 2x2 см.

На Рис.6 приведены данные по выходу  $\text{Cu-67}$  в мишенях на основе  $\text{ZnO}$  плотностью  $3.1 \text{ г/см}^3$ .

Поглощенная мощность излучения в конвертере рассмотренного варианта мишенного устройства составляет ( $\approx 15 \text{ кВт/мА}$ ). Поэтому этот вариант можно реализовать лишь в случае непрерывного вращения конвертера, что существенно усложняет его конструкцию и обслуживание.

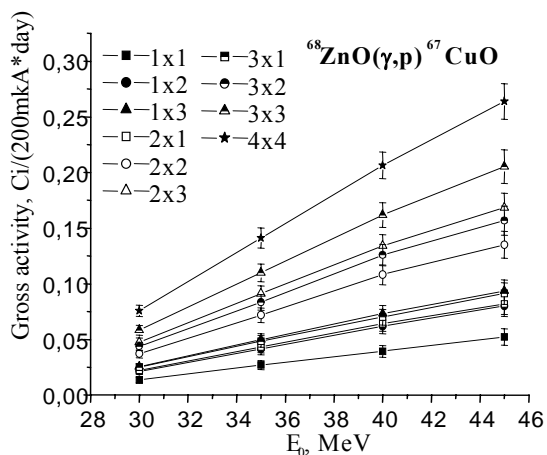


Рис.6. Зависимость активности цилиндрических мишеней из ZnO от энергии электронов

2.4. Для нахождения приемлемого соотношения между выходом Cu-67 и поглощенной мощностью в элементах мишенного устройства, не предусматривающего вращения конвертера, был изучен его вариант, приведенный на Рис.7. В данном случае конвертер представляет собой набор пластин (Ta, 1 мм каждая), разделенных слоями охлаждающей воды (1 мм).

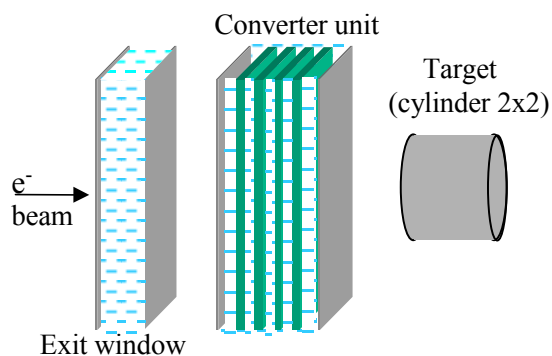


Рис.7. Схема выходных устройств с пластинчатым конвертером

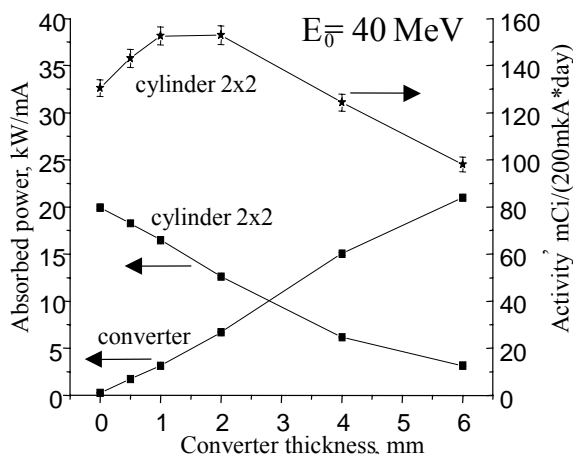


Рис.8. Зависимость поглощенной мощности в Ta конвертере и Zn мишени, а также выхода Cu-67 от толщины конвертера

На Рис.8 приведены полученные данные для поглощенной мощности в конвертере и мишени (цилиндр 2x2 см из цинка природного состава), а также

активности Cu-67, нарабатываемой в мишени за сутки облучения пучком электронов со средним током 200 мкА при энергии 40 МэВ и профиле пучка, соответствующем условиям ускорителя КУТ-30 [8].

Видно, что путем изменения количества пластин в конвертере можно регулировать мощность радиационного нагрева мишени.

2.5. Еще одной характеристикой, существенно влияющей на температурный режим мишенного устройства и выход изотопной продукции, является распределение плотности потока ускоренных электронов. Для исследования этой зависимости был выполнен расчет выхода Cu-67 в наборе цилиндрических мишеней из природного цинка (см. Рис.3) при энергии электронов 45 МэВ для трех вариантов распределения плотности тока пучка:

- равномерное радиусом 2.5 мм;
- гауссоподобное со стандартным отклонением  $\sigma=2.5$  мм;
- гауссоподобное при  $\sigma=5.0$  мм (Рис.9-10).

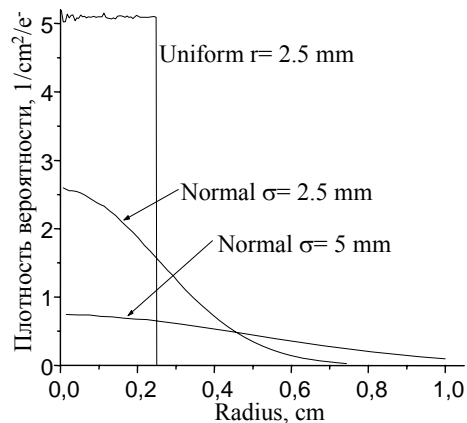


Рис.9. Варианты распределения плотности потока электронов

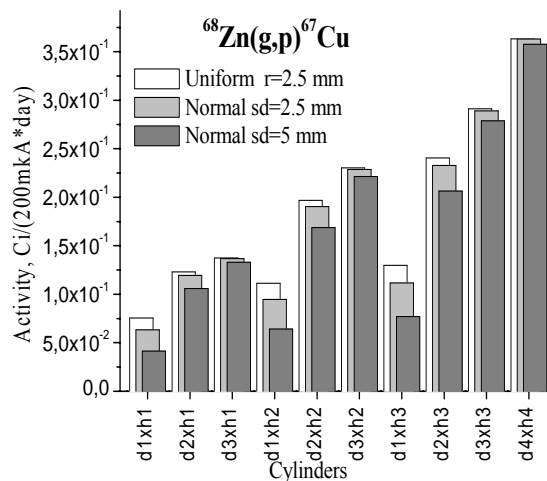
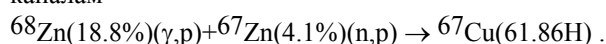


Рис.10. Активность мишеней при разном распределении плотности тока пучка

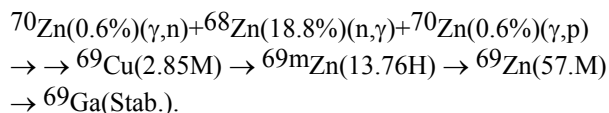
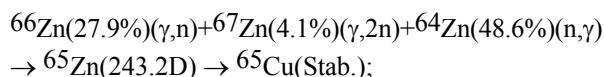
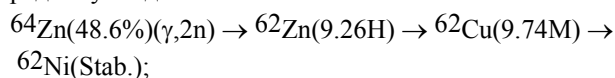
Из данных Рис.10 видно, что переход от узкого пучка к широкому сопровождается снижением выхода Cu-67 на ~15% (для цилиндрической мишени размером 2x2 см). Вместе с тем, при этом в ~6 раз снижается мощность радиационного нагрева элементов выходных устройств ускорителя.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫХОДА Cu-67 И ПРИМЕСЕЙ

3.1. Приведенные в предыдущем разделе результаты моделирования ограничены рассмотрением лишь фотоядерных каналов с эмиссией из возбужденного ядра только одной частицы – протона или нейтрона. Но с возрастанием энергии фотонов могут открываться каналы с эмиссией двух и более частиц. Иначе говоря, наряду с ростом выхода изотопного продукта может повышаться также выход нежелательных радионуклидов-примесей. Дополнительные каналы их наработки могут создавать также фотонейтроны, которые генерируются в конвертере наряду с тормозным излучением. Так, в естественном цинке изотоп Cu-67 может нарабатываться по двум каналам



При этом также нарабатывается ряд побочных радионуклидов:



В скобках указаны:

- распространенность (в процентах, для стабильных изотопов);
- период полураспада (для нестабильных).

Учитывая сложность указанных процессов, их целесообразно изучать экспериментально.

3.2. Такие исследования выполнялись на модернизированном ускорителе ЛУ-40м [9] с использованием специально разработанного выходного устройства (Рис.11). Как можно видеть, его структура близка к рассмотренной при моделировании (см. Рис.7).

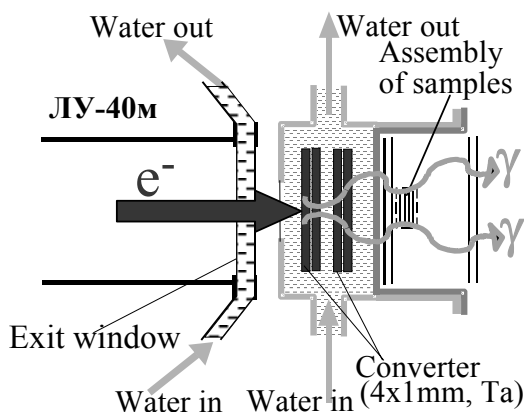


Рис.11. Схема активации экспериментальных Zn мишеней

Образцы мишеней изготавливались в виде дисков диаметром 6 мм. Они размещались в специальном корпусе из дюралюминия строго по оси мишенного устройства, которая совпадала с осью пучка электронов.

3.3. В Табл. 3 приведены результаты измерений удельной активности Cu-67 и радионуклидных примесей, полученные при энергии электронов в диапазоне 30...45 МэВ.

Таблица 3. Экспериментальные данные по удельному выходу радионуклидов в Zn мишени естественного состава

Энергия электронов, МэВ		35	41	45
Изотоп	T <sub>1/2</sub>	Удельная активность мКи/г*200мкА*сутки		
Cu <sup>67</sup>	62 ч	7,684	10,33	14,18
Zn <sup>65</sup>	244 сут	2,194	2,510	2,513
Zn <sup>69m</sup>	13,7 ч	2,723	3,205	4,220
Zn <sup>62</sup>	9,2 ч	28,91	37,74	69,34

Аналогичные данные для энергии электронов в диапазоне 48...80 МэВ приведены на Рис.12.

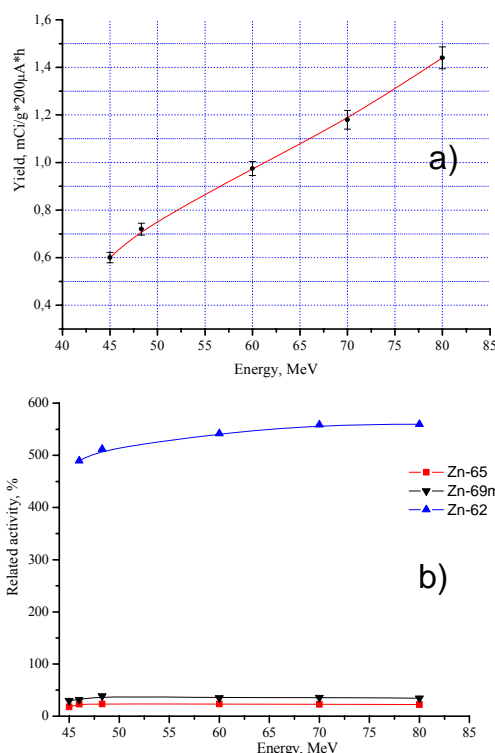


Рис.12. Зависимость выхода <sup>67</sup>Cu - (а) и <sup>65</sup>Zn, <sup>69m</sup>Zn, <sup>62</sup>Zn - (б) от энергии электронов

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Табл.4 приведены данные, характеризующие производство Cu-67 разными методами.

Как видно из полученных данных, использование ускорителя электронов с реальными параметрами обеспечивает лучшие условия получения Cu-67 по выходу изотопного продукта, относительному уровню и количеству радионуклидов-примесей. Причем последними являются изотопы цинка, от которых можно избавиться известными радиохимическими методами с получением изотопного продукта без носителя [1].

Следует также указать, что приведенные результаты относятся к мишени из естественного цинка. Более целесообразным является использование материала, обогащенного по изотопу Zn-68. В этом

случае выход Cu-67 возрастает еще приблизительно в 5 раз, и нарабатанной за сутки активности достаточно для терапии 10-12 пациентов.

**Таблица 4. Сравнительные характеристики методов производства Cu-67**

Рад. установка	Выход, мКи/день	Осн. примеси	Относ. активн. примесей, $A_{ад}/A_{Cu-67}$
Реактор [10]	3.42	Cu-64 Co-60	6.2 следы
Ускоритель протонов [11]	55.3	Cu-64 Ni-57 Co-57 Co-58 Ga-67 Zn-62 Zn-65 Zn-69	36.4 0.17 0.04 0.4 3.43 57.2 0.78 0.52
Ускор. $e^-$ (40 МэВ, 200 мкА)	127.8 (цилиндр 2х2, природный цинк)	Zn-65 Zn-69m Zn-62	0.18 0.30 5.0

Кроме того, устраняются каналы генерации большинства указанных в таблице примесей. Вместе с тем возникает необходимость восстановления изотопной мишени после каждого выделения Cu-67, учитывая довольно высокую цену обогащенного цинка [1]. Недостатком фотоядерного метода является также необходимость обращения с мишенью значительной массы ( $\geq 10$  г) при ее относительно небольшой удельной активности (в случае Cu-67  $\sim 10$  мКи/г).

Работа выполнена при поддержке НТЦУ, контракты №3151 и №P228.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. L.F. Mausner, et al. Radionuclide Development at BNL for Nuclear Therapy // *Appl. Radiat. Isot.* 1998, v.49, N4, p.285-294.

2. А.В. Малинин, Л.Н. Курчатова и др. Образование  $^{67}\text{Cu}$  по реакции  $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$  на тормозном пучке электронного ускорителя с энергией 25 МэВ // *Радиохимия*. 1970. т.12, №5, с.780-782.

3. M. Yagi, K. Kondo. Preparation of Carrier – Free Cu-67 by the  $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$  Reaction // *Int. J. Appl. Rad. Isot.* 1978, v.29, p.757-759.

4. P. Polak, J. Gerads, et al. Photonuclear Production of Cu-67 from ZnO Targets // *Radiochimica Acta*. 1986, v.40, p.169-173.

5. V.L. Uvarov, N.P. Dikiy, A.N. Dovbnnya, V.I. Nikiforov. Conception of Medical Isotope Production at Electron Accelerator // *Proc. of the 10-th Europ. Part. Accel. Conf. EPAC 2006, Edinburgh, Scotland*. 2006, p.2343-2345.

6. F. Salvat, J.M. Fernandez-Varea and J. Sempau. “PENELOPE-2006 A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport” (*OECD Nuclear Energy Agency, Issyles-Moulineaux, France, 2006*).

7. A.N. Dovbnnya, V.I. Nikiforov, V.L. Uvarov. Modeling and Optimization of Electron Linac Exit Systems for Nuclear Technologies // *NIM*. 2006, A558, p.199-201.

8. M.I. Ayzatskiy, E.Z. Biller, V.N. Boriskin, et al. High-Power Electron S-band Linac for Industrial Purposes // *Proc. of the 2003 PAC, Portland, Oregon, USA*. 2003, p.2878-2880.

9. K.I. Antipov, M.I. Ayzatskiy, Yu.I. Akchurin, et al. S-Band Electron Linac with Beam Energy of 30...100 MeV // *Problems of Atomic Science and Technology, Ser. “Nuclear Physics Investigation”*. 2004, №5, p.135-138.

10. Jr.H.A. O’Brien. The Preparation of Cu-67 from Zn-67 in nuclear reactor // *Int. J. Appl. Rad. Isot.* 1969, v.20, p.121-129.

11. R. Schwarzbach, et al. Development of a Simple and Selective Separation of  $^{67}\text{Cu}$  from Irradiated Zinc for Use in Antibody Labelling: A Comparison of Methods // *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1995, v.46, №5, p.329-336.

#### FEATURES OF Cu-67 PHOTONUCLEAR PRODUCTION

*N.I. Ayzatskiy, N.P. Dikiy, A.N. Dovbnnya, Yu.V. Lyashko, V.I. Nikiforov, A.Eh. Tenishev, A.V. Torgovkin, V.L. Uvarov, B.I. Shramenko, D. Ehst*

The isotope Cu-67 is considered as one of the most promising for tumour radiotherapy with monoclonal antibodies. At the same time, available methods for its production using high-flux reactors and cyclotrons do not meet potential market need. The report contains the technological fundamentals of the Cu-67 manufacturing at the electron accelerator through the reaction  $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$ . Study and optimisation of the Cu-67 yield in the Zn and ZnO targets as well as of the radiation energy absorption in the bremsstrahlung converter and isotope target were conducted by means of computer simulation. The dependence specific activity of the Cu-67 and admixtures in the target of natural zinc from electron energy in the range of 30...80 MeV has been obtained in the experiment. Comparative analysis of different methods for Cu-67 production is carried out.

#### ОСОБЛИВОСТІ ФОТОЯДЕРНОГО ВИРОБНИЦТВА Cu-67

*М.І. Айзацький, М.П. Дикий, А.М. Довбня, Ю.В. Ляшко, В.І. Нікіфоров, А.Е. Тенішев, А.В. Торговкін, В.Л. Уваров, Б.І. Шраменко, Д. Ехст*

Ізотоп Cu-67 вважається одним з найбільш перспективних для радіотерапії пухлин моноклональними антитілами. Разом з тим, існуючі методи його виробництва на високопоточних реакторах і циклотронах не забезпечують потенційні запити ринку. У статті викладені технологічні основи фотоядерного виробництва ізотопу за реакцією  $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$ . Методом комп'ютерного моделювання проведені дослідження й оптимізація виходу Cu-67 у мішенях з цинку і його оксиду, вивчені особливості радіаційного енерговиділення в елементах конвертера гальмівного випромінювання і мішені. Експериментально досліджена залежність питомої активності Cu-67, а також домішок у мішенях з природного цинку від енергії електронів у діапазоні 30...80 MeV. Проведено порівняння ефективності виробництва Cu-67 різними методами.