

ОТРАБОТКА МЕХАНИЗМОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОНУКЛИДА ^{64}Cu © 2025 А. Тиба¹, П. А. Карасев¹, Ю. С. Клочков²¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
г. Санкт-Петербург, Россия² Тюменский индустриальный университет, г. Тюмень, Россия

Статья поступила в редакцию 08.09.2025

В статье рассматривается разработка методики контроля технологии выделения радионуклида ^{64}Cu путем химического выделения природной смеси изотопов никеля. Для оценки эффективности разработанной технологии выделения были проведены работы с неактивным раствором ионов меди, кобальта и никеля в соотношении близком к реальному радиоактивному раствору. Результаты исследования осадка методом рентгеновского энергодисперсионного анализа с помощью электронного микроскопа показали, что разработанная технология выделения способна эффективно отделять никель и кобальт от меди. Также выполнена очистка растворов природного никеля с радиоактивными метками изотопов ^{63}Ni и ^{57}Co . Основываясь на результатах спектрометрических анализов активности исходных и разделенных растворов показано, что в конечном растворе отсутствуют следы добавленной метки никеля, а активность метки кобальта снизилась в 2000 раз. Этого уровня достаточно для практического применения в изготовлении радиофармпрепаратов. Предложена разработанная технология выделения радионуклида ^{64}Cu из раствора фольг природной смеси изотопов никеля, подвергнутого облучению протонами, позволяющая существенно увеличить выход продукта и понизить его загрязнение никелем и радиоактивными изотопами кобальта.

Ключевые слова: радионуклид ^{64}Cu , никель, разработка, технология выделения, контроль качества, оценка.

DOI: 10.37313/1990-5378-2025-27-5-5-13

EDN: KSGDCQ

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина основана на использовании высококачественных молекул и радионуклидов в качестве радиофармпрепаратов для лечения и/или диагностики. Радиофармпрепараты либо для лечения, либо для диагностики часто вводятся внутривенно. После введения, такие радиофармпрепараты попадают в кровоток и в конечном итоге достигают к месту заболевания. Цель ядерной медицины — доставить радионуклиды к месту заболевания без какого-либо риска для нормальных тканей, подвергая эти клетки воздействию высоких доз ионизирующего излучения и повреждая их. Направленная радионуклидная терапия является одним из широко распространенных подходов к лечению рака. Такой терапевтический подход основан на доставке максимально возможной дозы излучения в опухоль с минимальной дозой, получаемой при этом нормальными тканями. Одно из главных преимуществ изотопов меди по сравнению с другими радиоактивными металлами, представляющими интерес для радионуклидной терапии, является доступность различных хелаторов, образующих радиофармпрепараты с высокой кинетической стабильностью в физиологических условиях [4, 6].

Известно, что радионуклиды, используемые в медицине, должны соответствовать ряду физических и химических требований. Радионуклиды испускают различные виды излучения, и соответственно их применение в ядерной медицине будет отличаться. Как правило, для визуализации используются радионуклиды, испускающие гамма-излучение (ОФЭКТ), или испускающие позитроны (ПЭТ). Считается, что радионуклиды, испускающие α , β и оже-электроны, обладают наибольшим потенциалом терапевтической эффективности. Кроме того, что касается радионуклида ^{64}Cu , его максимальная энергия позитрона составляет 0.66 МэВ, аналогична энергии позитронов, излучаемых наиболее популярным в настоящее время изотопом ^{18}F , что обеспечивает высокое качество ПЭТ-изображений, получаемых на имеющихся установках. Радионуклид ^{64}Cu , наиболее часто ис-

Тиба Али. E-mail: alitiba1991@gmail.com

Карасев Платон Александрович, доктор физико-математических наук, профессор Высшей инженерно-физической школ. E-mail: platon.karaseov@spbstu.ru

Клочков Юрий Сергеевич, доктор технических наук, ректор Тюменского индустриального университета. E-mail: klochkovjs@tyuiu.ru

пользуемый среди изотопов меди, имеет схему распада, характеризующуюся тремя возможными стадиями распада, что позволяет использовать его для терапии и/или диагностики [3,11]:

- образование стабильного изотопа ^{64}Ni путем β^+ распада (17.5%, максимальная энергия 0.66 МэВ);
- захват внутреннего электрона (43.5%, энергия γ -кванта 1.35 МэВ);
- образование стабильного изотопа ^{64}Zn путем β^- распада (38.4%, максимальная энергия 0.58 МэВ).

Физический период полураспада радионуклида является важным фактором при разработке радиофармпрепаратов, поскольку он влияет на его эффективность. Период полураспада должен быть больше (хотя и незначительно), чем время, необходимое для приготовления препарата, транспортировки его в клинику, введения и локализации в месте заболевания, ну не должен быть слишком долгоживущим, чтобы избежать от радионагрузки на пациента. Период полураспада радионуклида ^{64}Cu составляет 12.7 часа. Такой длительный период полураспада обеспечивает повышенную гибкость при синтезе и распределении радиофармпрепаратов с региональных или национальных циклотронных установок. Кроме того, более длительный период полураспада совместим с кинетикой *in vivo* и биораспределением многих молекул, таких как антитела и пептиды, используемые в радионуклидной терапии [5, 6].

Радионуклиды, используемые в ядерной медицине, должны обладать высокой степенью химической и радионуклидной чистоты и не содержать примесей, сопутствующих элементов и металлов. В частности, эти примеси влияют на производственный процесс радионуклида, процесс маркировки, эффективность терапии/визуализации и вызывают нежелательную дозу пациента. Для достижения желаемой чистоты необходимо заложить требования к характеристикам как нуклида, так и к этапам его производства. При этом необходимо определить физические характеристики качества (радионуклидная чистота, фазовое состояние, активность), химические характеристики качества (наличие побочных химических продуктов). Определить требования к технологическим процессам, выявить методики контроля выполнения выбранных требований к процессам, для получения качественного готового продукта.

С экономической точки зрения, дорогостоящие радионуклиды, даже обладающие соответствующими характеристиками, имеют мало шансов найти широкое применение. Это связано с тем, что стоимость того или иного радиофармпрепарата во многом определяется стоимостью и доступностью его основного компонента – радионуклида [1,2]. Известно много реакций производства радионуклида ^{64}Cu . Среди этих реакций реакция $^{64}\text{Ni}(p,n)$ является наиболее популярной и подходящей для производственного процесса радионуклида ^{64}Cu , поскольку имеет довольно большое сечение при энергиях протонов порядка 10–15 МэВ. Чаще всего в качестве мишени используется изотопно-чистый ^{64}Ni [12]. Однако, себестоимость такой исходной мишени оказывается чрезвычайно высокой, что стимулирует дальнейшие усилия по поиску путей ее снижения. Очевидный способ – использование природной смеси изотопов никеля (высоко чистых фольг), стоимость которых существенно ниже. Но при таком подходе возникает следующее затруднение: в природных смесях изотопов в мишени при ее бомбардировке протонами, помимо, собственно, ^{64}Cu , образуются и другие изотопы меди, а также и другие элементы, в частности несколько изотопов кобальта [12, 13]. Ранее мы показали [13, 14], что при энергии протонов 13–15 МэВ наиболее существенными оказываются образование ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{58}Co , ^{57}Co , ^{55}Co . Нарботанный после облучения радионуклид ^{64}Cu необходимо выделить от никеля и других примесей для достижения требуемого качества радионуклида. Технология выделения лучше всего достигается с помощью хроматографической колонки с ионообменной смолой [12, 15]. Такой подход позволяет осуществлять селективное элюирование примесей с различными концентрациями соляной кислоты. После охлаждения растворенного целевого раствора его можно подавать непосредственно в колонку для химического выделения. На технологию выделения могут влиять несколько факторов, таких как количество смолы, скорость потока раствора и размер колонки [5-12].

Цель данной работы – отработка механизмов контроля качества радионуклида ^{64}Cu . В связи с указанной целью решались следующие задачи: 1) разработка методики контроля технологии выделения радионуклида ^{64}Cu , 2) оценка эффективности разработанной технологии выделения радионуклида ^{64}Cu и 3) выработка предложений по созданию методики контроля качества очистки получаемого препарата.

МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Получение раствора. Раствор никеля получен путем взаимодействия никелевых фольг (99.99 % чистоты, толщина 150 мкм) с соляной кислотой HCl (молярная концентрация раствора – 6 М) при 1000С. Растворение облученных протонами фольг длится около 3 часов, что приводит к существенной потере активности наработанной меди-64. Для контроля процесса растворения в качестве катализатора

применялась перекись водорода H_2O_2 . Добавление перекиси проводилось равномерно по каплям в течение всего процесса. Таким образом время растворения было сокращено до 10–15 минут.

Подготовка никелевого раствора к работе. Как отмечено выше, для разработки методики контроля технологии выделения был использован раствор из природного никеля. Поскольку основные примеси в производственном процессе радионуклида ^{64}Cu — это никель и кобальт [13], с целью оценка эффективности разработанной технологии были приведены несколько опытов с добавлением радиоактивных меток изотопов ^{63}Ni и ^{57}Co к раствору природного никеля и проведен процесс очистки от этих примесей. В один раствор была добавлена метка изотопа ^{63}Ni объемом 2 мкл и активностью $3,48.105 \text{ кБк} \pm 15\%$. В другой раствор, добавлена метка изотопа ^{57}Co объемом 20 мкл и активностью $14,5 \text{ МБк} \pm 5\%$. Растворы с разными метками не смешивались.

Так же был приготовлен раствор природного никеля для оценки разработанной технологии на неактивном растворе смеси элементов ($Ni+Co+Cu$) в соотношении близком к реальному. Раствор смеси приготовлен при добавлении меди в виде $CuCl_2$ (Cu растворен в 0.5 мл (6М) HCl) и кобальта в виде $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (Co растворен в 1.5 мл (6М) HCl) к раствору природного никеля объемом 3 мл. Отношения массы элементов к массе никеля составила 1% и 5%. В таблице 1 приведено количество проведенных опытов и массы меди и кобальта, использованные для добавления к раствору природного никеля.

Таблица 1. Массы никеля, кобальта и меди, используемые для приготовления раствора

№ опыта	Вес $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (г)	Содержание $CuCl_2$		Содержание $CoCl_2 \cdot 6H_2O$	
		(мг)	%	(мг)	%
1	0,5	5	1	5	1
2	0,76	19	5	38	5
3	0,66	3,2	1	6,4	1
4	0,7	17	5	34	5
5	0,62	3	1	6	1
6	0,55	2,8	1	5,6	1
7	0,7	3,4	1	6,8	1
8	0,64	3,2	1	6,4	1
9	0,6	15	5	30	5
10	0,6	15	5	30	5

Этапы химического выделения. Процедура химического выделения включала следующие этапы:

- взятие из лаборатории чистой пластиковой колонки, заполненной ионообменной смолой АВ-17;
- подготовка колонки с ионнообменной смолой АВ-17 свободным объемом 1 мл; промывка колонки 10-ю свободными объемами воды, 5-ю свободными объемами (6М) HCl , а затем 10-ю свободными объемами воды;
- растворение фольги из природного никеля; процесс проводили в 5 мл (6М) HCl с добавлением 4 мл H_2O_2 при $100^\circ C$ в течение 10–15 мин;
- Выпаривание раствора досуха; при $150\text{--}200^\circ C$ выпаривание раствора до сухого осадка и доведение его до комнатной температуры в течение 30–50 мин;
- растворение сухого осадка в 3 мл (6М) HCl ;
- проливание раствора через колонку; перед началом процесса колонка была промыта 2 мл (6М) HCl , затем заливка в колонку целевого раствора, после прохождения всего раствора через колонку промывка ее 20 мл (6М) HCl в течение 60–120 мин;
- выгонка содержания колонки; промывка колонку 1 мл воды, 1 мл (0,5М) HCl с повторением три раза или 5 мл (0,5М) HCl в течение 15–30 мин;
- выпаривание полученного раствора; раствор, выгнанный из колонки, выпаривается досуха при $200^\circ C$, полученный осадок используется для спектрометрического анализа.
- Завершение работы. Промывка колонки 5 мл воды и уборка на хранение.

Для проведения эксперимента по определению наличия элементов методом рентгеновского энергодисперсионного анализа, полученный раствор по каплям добавлялся на нагретую кремниевую пластину и производилось его выпаривание.

Спектрометрический анализ. Для определения активности конечного раствора при работе с меткой изотопа ^{63}Ni использован жидкостной сцинтилляционный спектрометрический комплекс (тип СКС-07П-Б11). При работе с раствором, содержащим метку изотопа ^{57}Co , использован полупроводниковый детектор на основе сверхчистого германия серии GEM-FX5825 с многоканальным цифровым анализатором типа DSPec-50. Для определения состава осадка, полученного после вы-

паривания неактивного раствора содержания колонки на кремниевой пластине был проведен рентгеновский энергодисперсионный анализ с использованием электронного микроскопа Supra S25 (энергия пучка 5 кэВ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально было проведено несколько опытов с использованием смолы АВ-17 с различными размерами зерна для контроля качества технологии выделения и очистки радионуклида ^{64}Cu от примесей.

Во-первых, использована смола АВ-17 (150 μ). Время образования одной капли в этом случае составляло 12 минут. Такое медленное прокапывание раствора фатально увеличит потери активности радионуклида. Поэтому было принято решение увеличить размер зерна для увеличения скорости прокапывания.



Рис. 1. Осадок, полученный после выпаривания полученного из колонки раствора при работе со смолой АВ-17 (14/32 μ)

из колонки, по зеленому цвету осадка видно, что раствор содержит очень мало никеля и такой размер зерна смолы эффективен для очистки и химического выделения.

Во-вторых, была использована смола размером зерна (14/32 μ). После завершения описанных этапов химического выделения и выпаривания полученного раствора (рис. 1) видно, что осадок окрашен в желтый цвет, а это означает, что раствор содержит много никеля, и колонка неэффективна для процесса очистки наработанных изотопов меди от исходного никеля. Следовательно, необходимо изменение параметров работы в соответствии со следующим: использование другого размера зерна смолы и увеличение объема кислоты HCl для промывания колонки (использование 20 свободных объемов кислоты вместо 10 свободных объемов).

Следующий размер зерна был 41 μ . Рисунок 2 показывает этапы работы с раствором природного никеля. После завершения всех этапов очистки и выпаривания раствора, выгнанного

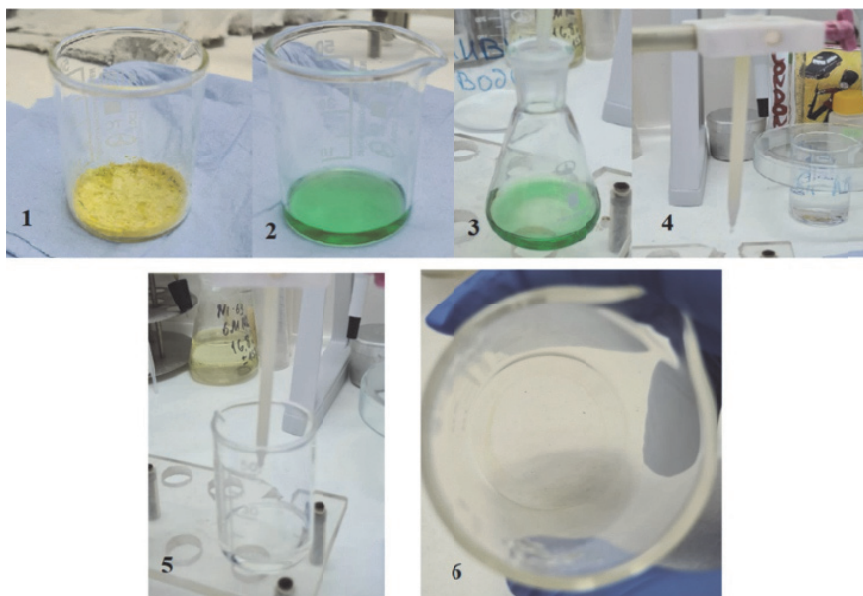


Рис. 2. Этапы контроля качества технологии химического выделения при работе со смолой размером зерна (41 μ), 1) выпаривание раствора природного никеля, 2) растворение сухого осадка, 3) после прохождения раствора природного никеля через колонку, 4) колонка, после промывания ее 20 мл (6М) HCl , 5) выгонка содержания колонки и 6) сухой остаток выгнанного раствора

Для оценки разработанной технологии выделения при присутствии радиоактивных примесей, как описано в предыдущем разделе, были приготовлены различные растворы меток и природной

смеси изотопов никеля. Начнем описание результатов с работ с активной меткой ^{63}Ni . Получаемые на разных этапах растворы показаны на рисунке 3. После окончания химического выделения и очистки от никеля проводился бета-спектрометрический анализ полученных растворов для определения их активности.

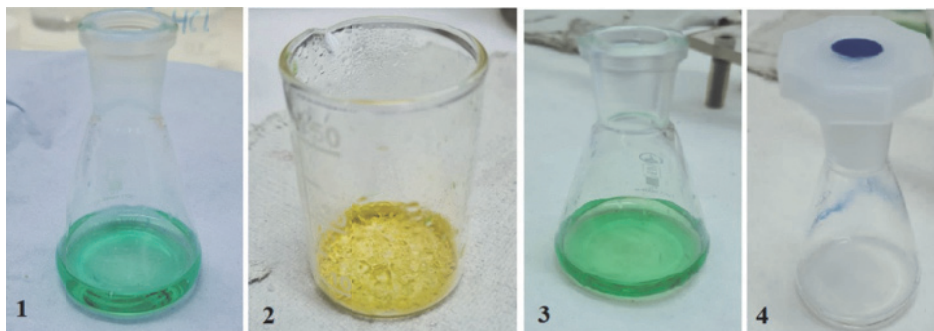


Рис. 3. Растворы, полученные в процессе очистки от метки ^{63}Ni :

- 1) раствор, полученный после растворения фольги природного никеля,
- 2) осадок после выпаривания раствора никеля досуха,
- 3) раствора никеля с меткой после пропускания его через колонку,
- 4) выгонка из колонки целевого раствора

Результаты спектрометрического анализа приведены на рисунке 4. Рисунок 4 показывает, что раствор объемом 7 мл (после проливки раствора никеля через колонку) содержал заметную активность изотопа ^{63}Ni , и она составила $174 \text{ кБк/мкл} \pm 15\%$. После очистки на колонке активность остаточного раствора менее $0,37 \text{ Бк}$.

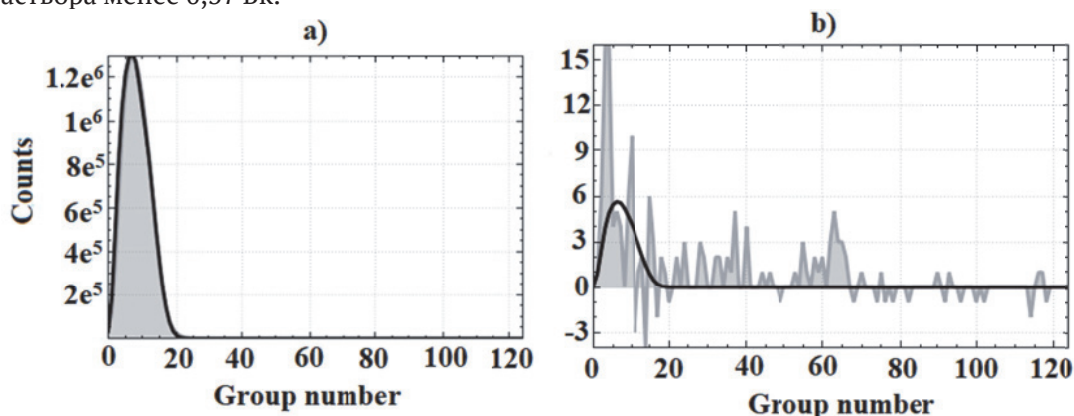


Рис. 4. Спектры, полученные при очистке от метки ^{63}Ni :

- спектр аликвоты 2 мкл, взятой после проливки раствора никеля с меткой через колонку (а)
и спектр аликвоты 1 мкл, взятой из раствора, выгнанного из колонки (б)

Спектр раствора, полученного из колонки после удаления никеля, является спектром фона, что говорит об отсутствии определяемого количества ^{63}Ni . Таким образом подтверждается эффективность метода хроматографического разделения на колонке с выбранной ионнообменной смолой, в конечном растворе не было обнаружено метки ^{63}Ni .

Основным элементом, образующимся при облучении мишеней из природного никеля протонами с энергиями 10–50 МэВ, помимо меди, является кобальт. Его изотопы обладают довольно большим периодом полураспада. Поэтому для применения наработанного изотопа медь-64 в медицинских целях необходимо проводить глубокую очистку растворов и от кобальта. Для оценки работоспособности разрабатываемого подхода был выполнен следующий эксперимент. К раствору никелевой фольги была добавлена метка кобальта ^{57}Co . На рисунке 5 представлены результаты гамма-спектрометрического анализа исходного раствора с меткой. Интенсивность линий 122 кэВ и 136 кэВ более чем на 3 порядка превышает уровень фона. Затем полученный раствор подвергся выгонке из колонки и выпаривался. Результат спектрометрического анализа осадка приведен на рисунке 6. Анализ данных позволяет получить активность осадка равную 7 кБк. Снижение активности составило более 2-х порядков.

Таким образом, по результатам спектрометрического анализа можно сделать вывод, что ионообменная смола так же эффективна при очистке от изотопа кобальта поскольку активность раствора после очистки на хроматографической колонке упала в 2000 раз.

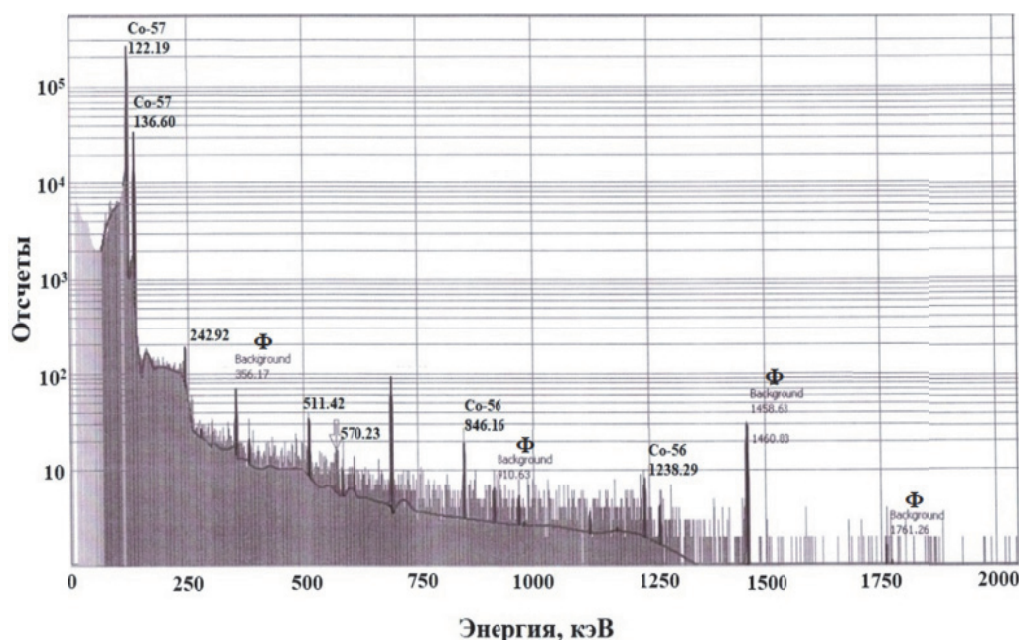


Рис. 5. Спектр раствора никеля с меткой радионуклида ^{57}Co . Φ – линии спектра естественного фона

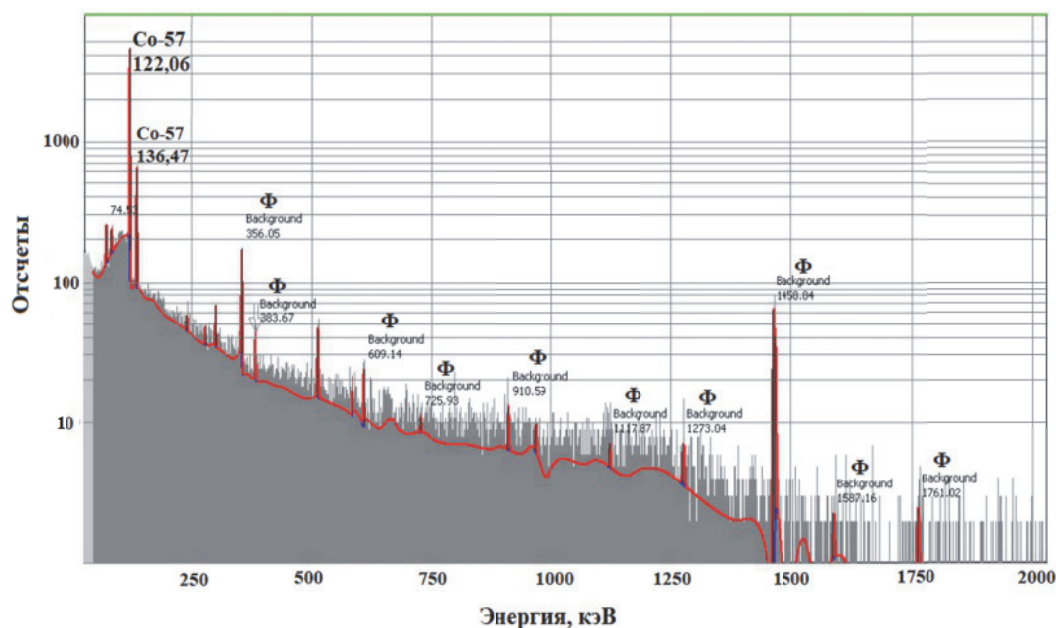


Рис. 6. Спектр гамма-излучения, полученный от осадка. Φ – фоновый спектр

Два описанных выше эксперимента показывают эффективность разработанной технологии выделения для очистки от изотопов никеля и кобальта по отдельности. В то же время нам необходимо проводить очистку одновременно, и от того, и от другого элемента. Для оценки такой возможности был приготовлен раствор ($\text{Ni}+\text{Co}+\text{Cu}$) из неактивных составляющих с концентрациями элементов, близкими к получаемым в эксперименте [13, 14]. Далее раствор был подвергнут процедуре очистки с помощью ионнообменной смолы. После выпаривания очищенной составляющей раствора на кремниевых пластинах состав осадка был изучен методом рентгеновского энергодисперсионного анализа в электронном микроскопе. Результаты анализа образцов приведены в таблице 2. Данный метод анализа не позволяет определять изотопный состав. Поэтому в таблице приведены полные концентрации всех изотопов для каждого элементов.

На основе данных результатов построены графики концентраций (рисунок 7) относительно 0% содержания примеси. Как отмечено в литературе, на результат работы технологии выделения и хроматографической колонки влияют несколько факторов, такие как тип ионообменной смолы, ионная форма смолы, размер частиц смолы и скорость потока. С практической точки зрения невозможно очистить от раствор от 100% примесей. В то же время можно указать на метод, при котором можно получить удаление вредных примесей до 99 %.

Таблица 2. Результаты анализа состава образцов, полученных после выпаривания очищенного неактивного раствора

№ образца	Процентное содержание Co (%)	Процентное содержание Ni (%)	№ образца	Процентное содержание Co (%)	Процентное содержание Ni (%)
1	6,07	0	6	2,35	1,60
2	2,34	1,03	7	1,81	8,46
3	1,13	4,92	8	2,41	0
4	1,43	0	9	5,19	0,95
5	3,17	1,77	10	1,14	1,03

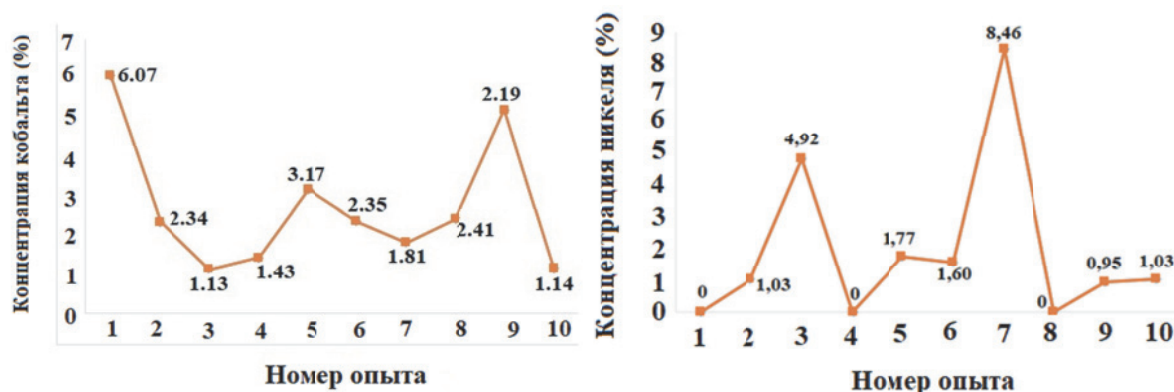


Рис. 7. Концентрация кобальта и никеля в образцах после очистки

ВЫВОДЫ

В данной статье описывается разработка методики контроля качества технологии химического выделения с помощью ионообменной смолы АВ-17. Технология выделения была разработана с использованием раствора природного никеля и разных размеров зерна смолы. Установлено, что смола с размером зерна (150μ) неэффективна для очистки. С другой стороны размер (14/32μ) является неподходящим для очистки, поскольку после процесса в конечном препарате остается видимое количество никеля.

Исходя из того, что было сказано ранее, параметры работы были изменены. Был увеличен объем кислоты, используемой для промывания колонки и изменен размер зерна на 41μ. Проведение повторного эксперимента показало, что очистка проходит в более полном объеме. При выпаривании очищенного раствора видимого количества никеля в осадке не обнаружено.

После очистки раствора природного никеля от меток изотопов ^{63}Ni и ^{57}Co и на основе результатов спектрометрического анализа, установлено, что разработанная технология выделения эффективна для очистки радионуклида ^{64}Cu , поскольку раствор после очистки на колонке от метки ^{63}Ni показал фоновые значения, а раствор с меткой ^{57}Co показал содержание активность в 2000 раз меньшую, чем начальная.

К раствору природного никеля были добавлены примеси кобальта и меди для получения раствора, близкого по составу к получаемому после облучения фольги протонами с энергией 15 МэВ. Исследования неактивного раствора на электронном микроскопе показали близость концентраций примеси к нулевому проценту. Таким образом, разработанная технология эффективна для выделения меди из смеси элементов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gudkov, S.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors / S.V. Gudkov, N.Y. Shilyagina, V.A. Vodeneev, A.V. Zvyagin // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17. – No. 1. – P. 1-19.
2. Pillai, M.R.A. Metallic radionuclides and therapeutic radiopharmaceuticals / M.R.A. Pillai, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, 2010.
3. Smith S.V. Molecular imaging with copper-64 // Inorganic Biochemistry. – 2004. – T. 98. № 11. – С. 1874-1901.
4. Morphy, J.R., Parker, D., Katak, R., Eaton, M.A.W., Millican, A.T., Alexander, R., Harrison, A., Walker, C. Towards tumor targeting with copper-radiolabelled macrocycle-antibody conjugates: synthesis, antibody linkage, and complexation behaviour // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. – 1990. – T. 2. – С. 573-584.
5. Amiot M.N., Be M.M., Branger T., Cassette P., Lepy M.C., Menesguen Y., DaSilva I. Standardization of ^{64}Cu using an improved decay scheme // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A. – 2012. – T. 684. – С. 97-104.

6. Qinghua Xie., Hua Zhu., Feng Wang., Xiangxi Meng., Qiushi Ren., Chuanqin Xia., Zhi Yang. Establishing Reliable Cu-64 Production Process: From Target Plating to Molecular Specific Tumor Micro-PET Imaging // *Molecules*. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 1-10.
7. Van So Le., Howse J., Zaw M., Pellegrini P., Katsifis A., Greguric I., Weiner R. Alternative method for ^{64}Cu radioisotope production // *Journal of Applied Radiation and Isotopes*. – 2009. – Т. 67. – № 7. – С. 1324-1331.
8. Szucs Z., Takacs S., Alirezapour B. Development of cost-effective method for production of ^{64}Cu from nat. Ni // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2014. – Т. 302. – № 2. – С. 1035-1038.
9. S. Watanabe., Y. Iida., N. Suzui., T. Katabuchi., S. Ishii., N. Kawachi., H. Hanaoka., S. Watanabe., S. Matsushashi., K. Endo., N. S. Ishioka. Production of no-carrier-added ^{64}Cu and applications to molecular imaging by PET and PETIS as a biomedical tracer // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2009. – Т. 280. – № 1. – С. 199-205.
10. Aslam M.N., Sudar S., Hussain M., Malik A.A., Shah H.A., Qaim S.M. Charged particle induced reaction cross section data for production of the emerging medically important positron emitter ^{64}Cu : A comprehensive evaluation // *Radiochimica Acta*. – 2009. – Т. 97. – № 12. – С. 669-686.
11. International atomic energy agency: IAEA Radioisotope and radiopharmaceuticals reports № 1: Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters for Medical Applications: ^{64}Cu and ^{124}I . Vienna: IAEA, – 2016.
12. International atomic energy agency: IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series № 7. Copper 64 radiopharmaceuticals: production, quality control and clinical applications/ Vienna: IAEA, – 2022.
13. Тиба, А. Оптимизация получения изотопа меди-64 из природного никеля на циклотроне / А. Тиба, Я. А. Бердников // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 81–89.
14. Тиба, А. Особенности получения изотопа ^{64}Cu на циклотроне МГЦ-20 СПбПУ / А. Тиба, П. А. Карасев, Я. А. Бердников, А. Ю. Егоров, С. Ю. Миронова // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 81–89.
15. Avila-Rodriguez, M.A., Nye, J.A., Nickles, R.J., Simultaneous production of high specific activity ^{64}Cu and ^{61}Co with 11.4 MeV protons on enriched ^{64}Ni nuclei // *Appl. Radiat. Isot.* – 2007. – Т. 65. – № 10. – С. 1115.

DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL MECHANISMS FOR RADIONUCLIDE ^{64}Cu

© 2025 A. Tiba¹, P.A. Karasev¹, Yu.S. Klochkov²

¹ St. Petersburg Polytechnic University of Peter the Great, St. Petersburg, Russia

² Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia

The paper deals with the development of a methodology for controlling the technology of ^{64}Cu radionuclide isolation by chemical isolation of a natural mixture of nickel isotopes. To evaluate the effectiveness of the developed isolation technology, work was carried out with an inactive solution of copper, cobalt and nickel ions in a ratio close to a real radioactive solution. The results of the sediment study by X-ray energy dispersion analysis using an electron microscope showed that the developed separation technology is able to effectively separate nickel and cobalt from copper. Purification of natural nickel solutions with radioactive isotope labels ^{63}Ni and ^{57}Co was also performed. Based on the results of spectrometric analyses of the activity of the initial and separated solutions, it is shown that there are no traces of the added nickel label in the final solution, and the activity of the cobalt label decreased by 2000 times. This level is sufficient for practical use in the manufacture of radiopharmaceuticals. A developed technology for isolating ^{64}Cu radionuclide from a foil solution of a natural mixture of nickel isotopes exposed to proton irradiation is proposed, which makes it possible to significantly increase the yield of the product and reduce its contamination with nickel and radioactive cobalt isotopes.

Keywords: radionuclide ^{64}Cu , nickel, development, isolation technology, quality control, evaluation.

DOI: 10.37313/1990-5378-2025-27-5-5-13

EDN: KSGDCQ

REFERENCES

1. Gudkov, S.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors / S.V. Gudkov, N.Y. Shilyagina, V.A. Vodenev, A.V. Zvyagin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – No. 1. – P. 1-19.
2. Pillai, M.R.A. Metallic radionuclides and therapeutic radiopharmaceuticals / M.R.A. Pillai, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, 2010.
3. Smith S.V. Molecular imaging with copper-64 // *Inorganic Biochemistry*. – 2004. – Т. 98. № 11. – С. 1874-1901.
4. Morphy, J.R., Parker, D., Katak, R., Eaton, M.A.W., Millican, A.T., Alexander, R., Harrison, A., Walker, C. Towards tumor targeting with copper-radiolabelled macrocycle-antibody conjugates: synthesis, antibody linkage, and complexation behaviour // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* – 1990. – Т. 2. – С. 573-584.
5. Amiot M.N., Be M.M., Branger T., Cassette P., Lepy M.C., Menesguen Y., DaSilva I. Standardization of ^{64}Cu using an improved decay scheme // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*. – 2012. – Т. 684. – С. 97-104.
6. Qinghua Xie., Hua Zhu., Feng Wang., Xiangxi Meng., Qiushi Ren., Chuanqin Xia., Zhi Yang. Establishing Reliable Cu-64 Production Process: From Target Plating to Molecular Specific Tumor Micro-PET Imaging // *Molecules*. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 1-10.

7. Van So Le., Howse J., Zaw M., Pellegrini P., Katsifis A., Greguric I., Weiner R. Alternative method for ^{64}Cu radioisotope production // Journal of Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – Т. 67. – № 7. – С. 1324-1331.
8. Szucs Z., Takacs S., Alirezapour B. Development of cost-effective method for production of ^{64}Cu from nat. Ni // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2014. – Т. 302. – № 2. – С. 1035-1038.
9. S. Watanabe., Y. Iida., N. Suzui., T. Katabuchi., S. Ishii., N. Kawachi., H. Hanaoka., S. Watanabe., S. Matsuhashi., K. Endo., N. S. Ishioka. Production of no-carrier-added ^{64}Cu and applications to molecular imaging by PET and PETIS as a biomedical tracer // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2009. – Т. 280. – № 1. – С. 199-205.
10. Aslam M.N., Sudár S., Hussain M., Malik A.A., Shah H.A., Qaim S.M. Charged particle induced reaction cross section data for production of the emerging medically important positron emitter ^{64}Cu : A comprehensive evaluation // Radiochimica Acta. – 2009. – Т. 97. – № 12. – С. 669-686.
11. International atomic energy agency: IAEA Radioisotope and radiopharmaceuticals reports № 1: Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters for Medical Applications: ^{64}Cu and ^{124}I . Vienna: IAEA, – 2016.
12. International atomic energy agency: IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series № 7. Copper 64 radiopharmaceuticals: production, quality control and clinical applications/ Vienna: IAEA, – 2022.
13. Tiba, A. Optimizaciya polucheniya izotopa medi-64 iz prirodnogo nikelya na ciklotrone / A. Tiba, Ya. A. Berdnikov // Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. Fiziko-matematicheskie nauki. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 81–89.
14. Tiba, A. Osobennosti polucheniya izotopa ^{64}Cu na ciklotrone MGC-20 SPbPU / A. Tiba, P. A. Karasev, Ya. A. Berdnikov, A. Yu. Egorov, S. Yu. Mironova // Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. Fiziko-matematicheskie nauki. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 81–89.
15. Avila-Rodriguez, M.A., Nye, J.A., Nickles, R.J., Simultaneous production of high specific activity ^{64}Cu and ^{61}Co with 11.4 MeV protons on enriched ^{64}Ni nuclei // Appl. Radiat. Isot. – 2007. – Т. 65. – № 10. – С.1115.

Tiba Ali. E-mail: alitiba1991@gmail.com

Karasev Platon Aleksandrovich, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor of the Higher Engineering Physics School. E-mail: platon.karaseov@spbstu.ru

Klochkov Yuri Sergeevich, Doctor of Technical Sciences, Rector of Tyumen Industrial University. E-mail: klochkovjs@tyuiu.ru