

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Алиев Рамиз Автандилович

**Новые методы получения медицинских
радиоизотопов редкоземельных элементов**

1.4.13. Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов Курчатовского комплекса нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных природоподобных технологий (КК НБИКС-пт) Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт».

Официальные оппоненты

Баулин Владимир Евгеньевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Институт физиологически активных веществ, заведующий лабораторией фосфорорганических соединений, главный научный сотрудник

Станжевский Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Эпштейн Наталья Борисовна, доктор фармацевтических наук, доцент, Фармацевтический центр практического обучения и компетенций Обнинского института атомной энергетики — филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», начальник центра

Защита диссертации состоится «18» декабря 2024 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А. В. Северин, учёный секретарь диссертационного совета МГУ.014.6), aliev_ra@nrcki.ru (Р. А. Алиев, соискатель).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3128>

Автореферат разослан «___» октября 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



А. В. Северин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. В мире ежегодно проводится около 40 млн. медицинских процедур с использованием радиофармпрепаратов (РФЛП). Радионуклид, как правило, связанный с биологически активной молекулой, играет роль радиоактивной метки (если речь идет о диагностике заболеваний), либо поражающего фактора (терапия). Диагностические РФЛП применяют во многих областях медицины – в кардиологии, онкологии, неврологии. Терапевтические чаще всего используют для уничтожения раковых опухолей, отдельных клеток и их конгломератов. Но, несмотря на почти вековую историю, ядерная медицина базируется на узком круге радионуклидов, ядро которого составляют ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{177}Lu и ^{223}Ra . За последние десятилетия были значительно усовершенствованы средства адресной доставки лекарств, шагнули вперед ядерные технологии, и были открыты новые химические реакции (в частности, “click-chemistry”), значительно расширившие возможности ядерной медицины. А значит, пришло время дополнить круг медицинских радионуклидов с учетом открывшихся горизонтов.

Тенденцией развития ядерной медицины является широкое применение таргетных РФЛП, содержащих радиоактивные металлы. Все чаще происходит совмещение диагностической и терапевтической функций в одном препарате. Этот подход называют тераностикой. Для этого используют радионуклиды, сочетающие корпускулярное и электромагнитное излучение (^{64}Cu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$), либо пары изотопов ($^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$) или близких по химическим свойствам радионуклидов ($^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, $^{68}\text{Ga}/^{225}\text{Ac}$). Для применения в таргетных РФЛП необходимы радионуклиды с высокой удельной активностью, по возможности без носителя, поскольку количество рецепторов на поверхности клеток ограничено.

По мере совершенствования адресной доставки растет роль локально действующих агентов, в том числе альфа-излучателей и излучателей Оже-электронов, наравне с уже используемыми бета-излучателями. Широкое применение в терапии радионуклидов, распадающихся путем электронного захвата, приводит к повышению роли ускорительных путей получения. На пике интереса находятся радиоизотопы РЗЭ – лутеция, скандия, тербия. Это связано как с благоприятными ядерными свойствами, так и со способностью этих элементов образовывать устойчивые комплексы с распространенными типами хелаторов. Однако применение новых перспективных радионуклидов во многом сдерживается сложностями, связанными с их производством. Настоящее исследование направлено на разработку новых

методов получения медицинских радиоизотопов РЗЭ, что создаст условия для более широкого их применения.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, связанные новыми медицинскими изотопами РЗЭ, ведутся во многих ведущих научных центрах. В частности, в Институте Пауля Шеррера в Швейцарии совместно с университетской клиникой Берна проводятся работы по получению изотопов тербия для медицины. В работе используются пучки протонов низкой (^{155}Tb) и высокой энергии ($^{149,152}\text{Tb}$), а также реакции под действием нейтронов (^{161}Tb). Эксперименты на пучках протонов высокой энергии проводятся на синхротроне Юлихского исследовательского центра в Германии и в рамках проекта CERN MEDICS. Этот проект предусматривает получение целого ряда радиоизотопов РЗЭ без носителя - ^{149}Tb , ^{155}Tb , ^{165}Tm , ^{169}Er , ^{175}Yb . Для получения нейтронодефицитных изотопов тербия хорошо разработаны методы, связанные с облучением тяжелых мишеней (Ta, U) высокоэнергетическими протонами с последующей онлайн масс-сепарацией продуктов реакции (CERN, Швейцария, TRIUMF, Канада). Однако существуют лишь единичные установки, на которых они могут быть реализованы. Метод получения ^{161}Tb путем облучения ^{160}Gd в реакторе хорошо разработан, и реализуется, в частности, на реакторах FRM-II (Мюнхен, Германия), BER II (Берлин, Германия), RHF (Гренобль, Франция), SAFARI-1, (ЮАР), TRIGA 2000 (Индонезия) и на спалляционном источнике нейтронов SINQ (Швейцария). Работы по фотоядерному получению медицинских радиоизотопов проводятся в Национальном научном центре «Харьковский физико-технический институт» (Украина), Ереванском Физическом институте (Армения), университете Айдахо, Аргоннской национальной лаборатории (США), Университете Киото (Япония) и других. Анализ имеющихся ядерных данных показывает, что реакции под действием ионов гелия исследованы недостаточно, особенно в области средних энергий (в частности, 40-100 МэВ). Также наблюдается нехватка данных по фотоядерным экспериментам.

Разделение соседних РЗЭ реализовано с середины прошлого века, но оно по-прежнему сопряжено с рядом сложностей, и является предметом многих современных исследований. Особенно это касается выделения радионуклидов из облученных мишеней, когда один элемент находится в макроколичествах, а другой – в лучшем случае, в количестве микрограммов. При получении радионуклидов для ядерной медицины требуются высокие коэффициенты очистки от материала мишени (на уровне 10^5 - 10^6), низкое содержание посторонних примесей, как металлов, так и органических соединений, отсутствие в системе анионов, мешающих

комплексобразованию (например, оксалатов) или неподходящих для применения в физиологических средах (например, нитратов). Кроме того, разделение должно проведено с минимальным количеством потерь из-за высокой стоимости облученных материалов, и в кратчайшие сроки, чтобы минимизировать потери из-за радиоактивного распада. Это означает, что методы выделения РЗЭ из облученных мишеней нуждаются в дальнейшем развитии.

Цели и задачи исследования. Цель работы состояла в создании новых методов получения перспективных медицинских радиоизотопов РЗЭ (^{47}Sc , $^{149,152,155,161}\text{Tb}$, ^{167}Tm , ^{177}Lu), включающих облучение мишеней заряженными частицами, нейтронами, гамма-квантами и последующее радиохимическое выделение продуктов реакций. В рамках этой цели решались следующие задачи:

1. измерение сечений ядерных реакций, протекающих под действием ионов гелия, выбор условий облучения, приводящих к оптимальному соотношению количества продукта и его чистоты;
2. измерение выходов фотоядерных реакций;
3. разработка радиохимических методик выделения радиоизотопов из облученных мишеней;
4. оценка наработанной активности, радиоизотопной и химической чистоты продуктов.

Научная новизна.

Впервые измерены сечения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},x)^{149,150,151,152}\text{Tb}$ в интервале энергий $70 \rightarrow 12$ МэВ; $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)^{149,150,151,152,153}\text{Tb}$ ($60 \rightarrow 19$ МэВ); $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{154g,154m1,154m2}\text{Tb}$, $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{159}\text{Gd}$ (59-20 МэВ); $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)^{153,155,156}\text{Tb}$ ($54 \rightarrow 33$ МэВ). Полученные данные по сечениям реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{153,155,156}\text{Tb}$ расширяют ранее исследованный диапазон энергий.

Реализован новый метод получения ^{149}Tb путем облучения мишеней из ^{151}Eu ионами ^3He , ускоренными до 70 МэВ по реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$, и разработана радиохимическая методика выделения радиоизотопов тербия из облученных европиевых мишеней, основанная на осаждении EuSO_4 и очистке ^{149}Tb на сорбенте LN Resin.

Реализован новый метод получения ^{152}Tb облучением ^{151}Eu альфа-частицами по реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$.

Впервые реализован метод получения ^{155}Tb через промежуточное выделение ^{155}Dy по схеме $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,xn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$.

Реализовано одновременное получение ^{152}Tb и ^{155}Tb на тандемной мишени, состоящей из последовательно размещенных слоев ^{151}Eu и ^{155}Gd .

Разработан метод фотоядерного получения ^{47}Sc облучением титана фотонами энергией 55 МэВ с последующим экстракционно-хроматографическим выделением на сорбенте DGA Resin. Разработан метод фотоядерного получения ^{167}Tm облучением иттербия. Реализован фотоядерный метод получения ^{177}Lu облучением гафния фотонами, с последующим экстракционно-хроматографическим выделением на сорбенте LN Resin во фторидно-нитратных средах. Реализован фотоядерный метод получения $^{155,161}\text{Tb}$ облучением диспрозия. Измерены выходы исследованных фотоядерных реакций при 55 МэВ.

Разработан способ получения ^{161}Tb облучением ^{160}Gd в реакторе с последующим экстракционно-хроматографическим выделением на сорбентах DGA Resin, LN Resin и Prefilter.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в работе новые ядерные данные являются фундаментальной основой для создания технологий производства медицинских радионуклидов ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb ^{47}Sc . Экспериментально измеренные сечения являются необходимыми данными для совершенствования моделей ядра. Измеренные в настоящей работе величины внесены в базу данных EXFOR. Разработанные методы получения и выделения радионуклидов из облученных мишеней могут быть использованы для их наработки в количествах достаточных для доклинических исследований, а в перспективе масштабированы для медицинского применения. Разработанные подходы повышают доступность важных для тераностики радионуклидов. Так, предложенные методы получения ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb по соотношению нарабатываемого количества, чистоты продукта и простоты реализации имеют преимущество в сравнении с большинством существующих. Это открывает путь к созданию нового поколения тераностических препаратов, превышающих по возможностям применяемы сегодня таргетные препараты на основе бета-излучателей.

Разработан лабораторный технологический регламент получения ^{161}Tb в НИЦ «Курчатовский институт» в количествах до 1 ГБк, выделенные препараты были использованы для экспериментов на животных в НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ им. Б.П. Константинова.

Методология и методы исследования. Исследования ядерных реакций под действием заряженных частиц проводили на изохронном циклотроне У-150 (НИЦ «Курчатовский институт»), позволяющем получать пучки альфа-

частиц энергией до 63 МэВ и ^3He энергией до 70 МэВ. Сечения определяли активационным методом, используя стандартную методику стопок фольг. Она заключается в одновременном облучении серии тонких мишеней и фольг-мониторов (Al, Ti, Cu), при этом на каждой мишени энергия взаимодействующих частиц задается толщиной дегрейдера. Для уточнения параметров облучения использовали мониторные реакции, рекомендованные МАГАТЭ $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{24}\text{Na}$; $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},x)^{48}\text{V}$; $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{65}\text{Zn}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{66}\text{Ga}$; $^{27}\text{Al}(\alpha,x)^{24}\text{Na}$, $^{27}\text{Al}(\alpha,x)^{22}\text{Na}$, $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{65}\text{Zn}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{66}\text{Ga}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{67}\text{Ga}$. Расчет энергетических потерь проводили с помощью программного обеспечения SRIM. Эксперименты по определению выходов продуктов фотоядерных реакций проводили на разрезном микротроне НИИЯФ МГУ с использованием мониторов Cu и Co. Облучение мишеней ^{160}Gd нейтронами для получения ^{161}Tb проводили на реакторе ИР-8 НИЦ «Курчатовский институт». Мониторинг нейтронного поля проводили с помощью нейтронно-активационных индикаторов (НАИ), используя реакции $^{54}\text{Fe}(n,p)^{54}\text{Mn}$, $^{58}\text{Ni}(n,p)^{58}\text{Co}$, $^{93}\text{Nb}(n,n')^{93\text{m}}\text{Nb}$, $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$, $^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$. Измерение активности проводили гамма-спектрометрическим методом, в отдельных экспериментах для измерения активности ^{149}Tb и ^{151}Tb использовали альфа-спектрометрию. Для анализа спектров использовали стандартное программное обеспечение (Genie 2000, SpectraLine). Калибровку детекторов по эффективности проводили с помощью сертифицированных образцовых спектрометрических источников гамма-излучения. Радиохимическое выделение целевых продуктов ядерных реакций в большинстве экспериментов проводили методом экстракционной хроматографии. Для определения коэффициентов распределения проводили сорбционные эксперименты в статических условиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментально измерены сечения образования продуктов реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},x)$, $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)$, $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$, $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$, которые являются необходимыми ядерными данными для оптимизации условий наработки медицинских радиоизотопов тербия $^{149,152,155}\text{Tb}$.
2. Метод получения ^{149}Tb , основанный на реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$, и последующем быстром двухстадийном экстракционно-хроматографическом выделении из мишени, обеспечивает получение активности, достаточной для медицинского применения.
3. Метод получения ^{152}Tb по реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)$ позволяет получить ПЭТ-радионуклид ^{152}Tb , диагностическую пару к ^{177}Lu и ^{161}Tb , в достаточном для клинического использования количестве.

4. Метод получения ^{155}Tb через промежуточное экстракционно-хроматографическое выделение ^{155}Dy по схеме $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x) ^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ или $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n) ^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ позволяет получить продукт с высокой радионуклидной чистотой и в количестве достаточном для медицинского применения.
5. Различие в положении максимумов функций возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, 3n)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)$ позволяет одновременно производить ^{152}Tb и ^{155}Tb на ускорителе альфа-частиц, используя тандемную мишень $^{151}\text{Eu}/^{155}\text{Gd}$.
6. Измеренные выходы фотоядерных реакций свидетельствуют о пригодности фотоядерного метода для получения медицинских радиоизотопов РЗЭ в количестве, достаточном для медицинского применения (^{47}Sc) либо доклинических исследований ($^{155,161}\text{Tb}$, ^{167}Tm , ^{177}Lu).
7. Метод производства ^{161}Tb облучением ^{160}Gd в реакторе с последующим экстракционно-хроматографическим выделением позволяет получить целевой продукт высокой чистоты в достаточном для медицинского применения количестве.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечена использованием высокоточных методов измерений с использованием современной аппаратуры (гамма- и альфа-спектрометрия с полупроводниковыми детекторами), применением аттестованных стандартных образцов, специализированного программного обеспечения для обработки спектров. Результаты были представлены в виде докладов на ряде российских и международных конференций, в том числе на II Всероссийском конгрессе с международным участием Ядерная медицина (Санкт-Петербург, 2023), Всероссийской конференции «Радиохимия» (2015, 2022), на конгрессе «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (2022, 2023), Всероссийском конгрессе «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине - перспективы развития» (2017), «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (2019), международной конференции Ядерная медицина (Nuclear Medicine, Бухара 2023), Международных конференциях по применению радиотрассеров и энергетических пучков в науке (International Conference on Application of Radiotracers and Energetic Beams in Sciences, ARCEBS, Калькутта, 2010, 2014, 2018), Международных конференциях по ядерной химии и радиохимии (International Conference on Nuclear and Radiochemistry NRC-9, Хельсинки 2016, NRC-8, Комо 2012, NRC-7,

Будапешт 2008), Российско-финском симпозиуме по радиохимии (Finnish-Russian Symposium on Radiochemistry, Турку, 2009).

Публикации. По теме диссертации были опубликованы 26 публикаций, из них 21 статья в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, авторское право защищено 5 патентами.

Соответствие паспорту специальности: 1.4.13. Радиохимия (химические науки):

п. 5 Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Ядерно-физические методы в радиохимии;

п. 10 Метод радиоактивных индикаторов. Химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

Личный вклад автора. В работах, лежащих в основе диссертации, личный вклад автора был определяющим. Он заключался в постановке целей и задач исследования, выборе путей их решения. Автор принимал непосредственное участие в экспериментах и обработке их результатов, анализе литературы, подготовке к публикации материалов исследований. Часть работ была выполнена в рамках кандидатских диссертаций Моисеевой А.Н. «Новые методы получения медицинских радионуклидов ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb и пептидов, меченных ^{155}Tb », Фуркиной Е.Б. «Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb », Казакова А.Г. «Новые способы получения $^{149,152,155}\text{Tb}$, ^{89}Zr и ^{177}Lu для ядерной медицины» и дипломной работы Фуркиной Е.Б. «Получение перспективных медицинских радионуклидов ^{47}Sc и ^{44}Sc ». Автор был научным руководителем всех перечисленных работ. Фотоядерные эксперименты выполнены в тесном сотрудничестве с Кузнецовым А.А., Бельшевым С.С., Ханкиным В.В., Приселковой А.Б. (НИИЯФ МГУ), Федотовой А.О. (Химический факультет МГУ).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 327 страницах, состоит из введения, шести глав, выводов и списка литературы. Диссертация содержит 175 рисунков, 46 таблиц и 344 библиографических ссылки.

Основное содержание работы

В главе 1 сформулированы общие требования к радионуклидам, применяемым для медицины, кратко описаны методы их получения и современные тренды, рассмотрено применение радиоизотопов РЗЭ в медицине, проведен краткий обзор методов выделения радиоизотопов РЗЭ из облученных мишеней.

В главе 2 описаны использованные материалы и оборудование, приведены характеристики ядерно-физических установок, описаны общие экспериментальные подходы, в том числе изготовление и облучение мишеней, измерение активности, радиохимические методики.

В главе 3 обсуждаются экспериментальные исследования реакций под действием альфа-частиц и ионов ^3He на ядрах ^{151}Eu , приводящих к медицинским радионуклидам ^{149}Tb и ^{152}Tb , описана методика выделения радиоизотопов тербия из облученных европиевых мишеней.

В главе 4 обсуждаются экспериментальные исследования реакций под действием альфа-частиц на ядрах $^{\text{nat}}\text{Gd}$ и ^{155}Gd , приводящих к медицинскому радионуклиду ^{155}Tb , описана методика получения ^{155}Tb через промежуточное выделение ^{155}Dy , описана одновременная наработка ^{152}Tb и ^{155}Tb на тандемной мишени.

В главе 5 описаны экспериментальные исследования фотоядерного получения ^{47}Sc облучением $^{\text{nat}}\text{Ti}$ фотонами энергией 55 МэВ, получения ^{167}Tm облучением $^{\text{nat}}\text{Er}$, получения $^{155,161}\text{Tb}$ облучением $^{\text{nat}}\text{Dy}$, получения ^{177}Lu облучением $^{\text{nat}}\text{Hf}$, приведены соответствующие выходы фотоядерных реакций и радиохимические методики выделения из облученных мишеней.

В главе 6 описан способ получения ^{161}Tb путем облучения в реакторе мишеней ^{160}Gd и их радиохимической переработки.

Получение ^{149}Tb и ^{152}Tb в реакциях $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,xn)$

^{149}Tb является единственным альфа-излучателем среди РЗЭ, имеющим подходящий период полураспада ($T_{1/2}=4,12$ ч) для медицинского применения ($E_{\alpha}=3970$ кэВ; 16,7%). Также он распадается путем электронного захвата и испускания позитрона ($E_{\beta^{+av}} = 730$ кэВ; 7,1%), что дает возможность проводить одновременную визуализацию методом ПЭТ/КТ. В отличие от ^{225}Ac , ^{149}Tb не имеет в схеме распада дочерних альфа-излучателей, а значит эффект отдачи при радиоактивном распаде не должен приводить к избыточной дозовой нагрузке. Интерес к ^{152}Tb ($T_{1/2}=17,5$ ч) обусловлен его позитронным

излучением ($E_{\beta+av} = 1140$ кэВ; 20,3%), что позволяет использовать его в качестве диагностической пары к ^{177}Lu и ^{161}Tb . В настоящее время ни ^{149}Tb , ни ^{152}Tb в медицине не применяется, однако перспективность их подтверждается рядом доклинических исследований таргетных препаратов [^{149}Tb]Tb-DOTANOC, [^{149}Tb]Tb-PSMA-617, [^{149}Tb]Tb-ритуксимаб, [^{149}Tb]Tb-сm09, а исследованиями на пациентах ^{152}Tb -DOTATOC. Возможности применения ^{149}Tb и ^{152}Tb ограничиваются трудностями, связанными с их производством. Оба эти радионуклида нейтронодефицитные и находятся на нуклидной карте далеко от линии стабильности. Поэтому получение их возможно только на ускорителях, причем с использованием реакций, сопровождающихся отщеплением нескольких частиц. Другая сложность, связанная с получением ^{149}Tb и ^{152}Tb , заключается в большом количестве соседних радиоактивных изотопов и их метастабильных состояний с периодами полураспада в интервале от часа до нескольких суток. Поэтому результатом облучения мишеней на ускорителе, как правило, является сложная смесь изотопов.

В настоящей работе были впервые измерены сечения ядерных реакций на ^{151}Eu под действием ионов ^3He и альфа-частиц, в том числе приводящие к целевым радионуклидам: $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(\alpha,4n)^{152}\text{Tb}$. Это исследование стало развитием исследования, ранее проведенного в НИЦ КИ [1].

При облучении мишеней из ^{151}Eu частицами ^3He начальной энергией 70 МэВ и альфа-частицами 60 МэВ образуются радиоизотопы тербия и гадолиния, показанные на фрагменте нуклидной карты (рисунок 1).

^{147}Tb 1,38 мин 1,64 ч	^{148}Tb 2,20 мин 60 мин	^{149}Tb 4,17 мин 4,12 ч	^{150}Tb 5,8 мин 3,48 ч	^{151}Tb 25 с 17,6 ч	^{152}Tb 4,2 мин 17,5 ч	^{153}Tb 2,34 сут	^{154}Tb 22,7 ч 9,4 ч 21,5 ч	^{155}Tb 5,32 сут	^{156}Tb 5,3 ч 24,4 ч 5,35 сут	^{157}Tb 71 г
^{146}Gd 48,27сут	^{147}Gd 38,06 ч	^{148}Gd 71,1 г	^{149}Gd 9,28 сут	^{150}Gd 1,8 10^6 г	^{151}Gd 123,9 сут	^{152}Gd 0,20%	^{153}Gd 240,4 сут	^{154}Gd 2,18%	^{155}Gd 14,8%	^{156}Gd 20,47%
^{145}Eu 5,93 сут	^{146}Eu 4,61 сут	^{147}Eu 24,1 сут	^{148}Eu 54,5 сут	^{149}Eu 93,1 сут	^{150}Eu 12,8 ч 36,9 г	^{151}Eu 47,81%	^{152}Eu 96 мин 9,31 ч 13,52 г	^{153}Eu 52,19%	^{154}Eu 8,6 г	^{155}Eu 4,75 г

Рисунок 1 – Фрагмент нуклидной карты, включающий радионуклиды, образующиеся по реакциям $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},x)$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)$, жирным контуром выделены целевые продукты

Активационным методом были измерены функции возбуждения исследуемых реакций. На их основании были рассчитаны выходы ^{149}Tb и

^{152}Tb , а также побочных продуктов. На рисунке 2 приведены экспериментальные функции возбуждения для реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)$, а на рисунке 3 – соответствующие выходы на толстой мишени.

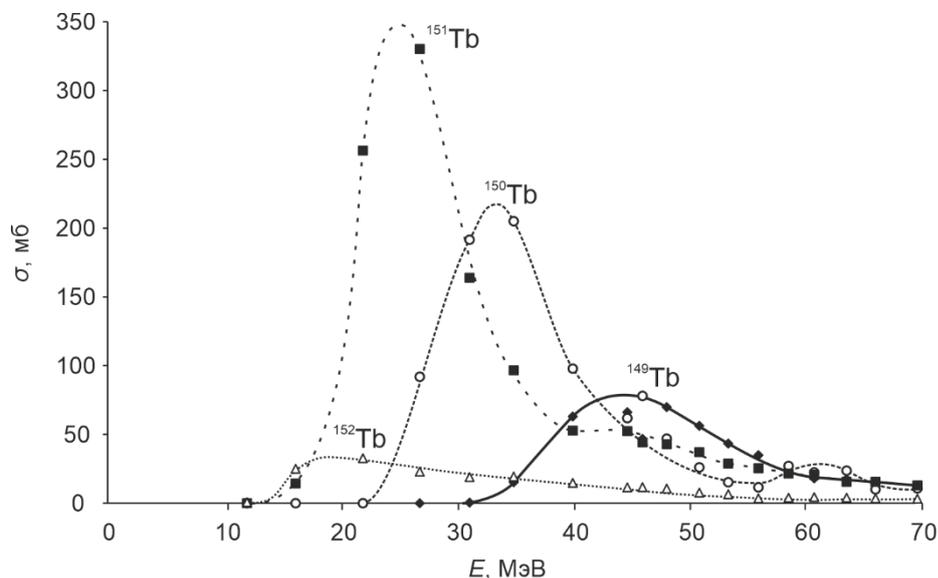


Рисунок 2 – Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)^{154-x}\text{Tb}$

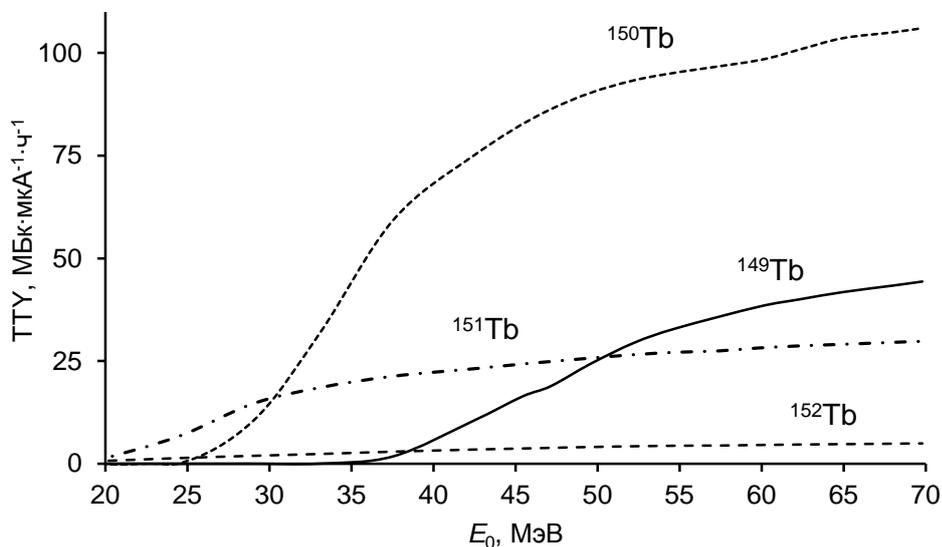


Рисунок 3 – Зависимость выхода продуктов реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)^{154-x}\text{Tb}$ на толстой мишени от энергии пучка

Из рисунка 2 видно, что в любом энергетическом диапазоне одновременно с ^{149}Tb образуются также $^{150,151,152}\text{Tb}$. При сужении диапазона энергии количество примесей будет снижаться, но одновременно будет уменьшаться и наработка ^{149}Tb .

Диапазон 70→40 МэВ выглядит как разумный компромисс между количеством и чистотой ^{149}Tb . При этом общее содержание примесей снижается более чем в два раза по сравнению с диапазоном 70→30 МэВ. Этот метод, как и другие, за исключением масс-сепарации, не позволяет получить ^{149}Tb свободным от примесей соседних радиоизотопов. Но все же, продукт полученный таким путем может быть использован. Терапевтические дозы альфа-излучателей как правило значительно, часто на порядки меньше, чем излучателей электронов. Это означает, что соизмеримая по активности примесь ^{150}Tb и ^{151}Tb будет оказывать при адресной доставке значительно меньший поражающий биологический эффект. Следует также отметить, что полученный изотопный состав ^{149}Tb соответствует обогащению материала мишени, равному 97,5%. Повышение степени обогащения приведет к заметному повышению радиоизотопной чистоты, за счет уменьшения влияния реакций $^{153}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{151}\text{Tb}$ и $^{153}\text{Eu}(^3\text{He},6n)^{150}\text{Tb}$. К сожалению, отсутствие ядерных данных по этим процессам не позволяет оценить их вклад количественно, а имеющиеся теоретические данные из библиотеки TENDL-2021 для реакций под действием ^3He дают неверный результат.

Таким образом, реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$ позволяет наработать $\sim 44,4 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ ^{149}Tb или $264 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}$ при насыщении в диапазоне энергий ^3He 70→0 МэВ. В оптимальном диапазоне 70→40 МэВ может быть получено $\sim 38,9 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ или $\sim 231 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}$ при насыщении, что достаточно для терапевтических целей. Основными примесями при этом являются ^{150}Tb ($\sim 90\%$ по активности при 8-часовом облучении) и ^{151}Tb ($\sim 30\%$). Радиоизотопная чистота может быть несколько увеличена за счет повышения степени обогащения материала мишени.

Предложенный метод уступает применяемым в CERN реакциям скалывания на тантале под действием протонов высоких энергий (1,4 ГэВ) [2] и по производительности, и по радиоизотопной чистоте. В то же время он существенно проще в практической реализации, так как не требует высокоэнергетических ускорителей и онлайн масс-сепарации. Еще один рассматриваемый способ – облучение протонами средней энергии ^{152}Gd по реакции $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$ дает большой выход ($2600 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ при 70→30 МэВ) при сопоставимом количестве примесей [3]. Однако существенным недостатком такого подхода является крайне высокая стоимость обогащенного ^{152}Gd .

Что касается возможностей получения ^{152}Tb рассмотренным методом, то выходы являются невысокими, а количество примесей недопустимо большим. По реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$ можно наработать $\sim 5 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$

^{152}Tb в диапазоне энергий ^3He $70 \rightarrow 10$ МэВ и ~ 3 в диапазоне $38 \rightarrow 12$ МэВ. Выход ^{152}Tb при насыщении составляет $76 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1}$ и $\sim 21 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1}$ ^{152}Tb при 8-часовом облучении ($38 \rightarrow 12$ МэВ).

Более перспективным путем получения ^{152}Tb является реакция под действием альфа-частиц. На рисунке 4 приведены функции возбуждения для реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)$, а на рисунке 5 – выходы на толстой мишени. Видно, что в случае альфа-частиц выход ^{152}Tb на порядок больше, чем для ^3He .

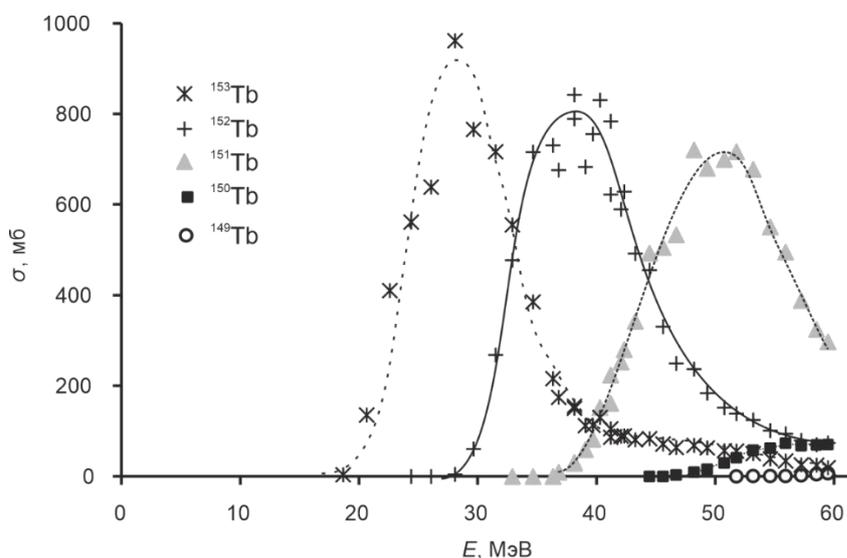


Рисунок 4 – Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-x}\text{Tb}$

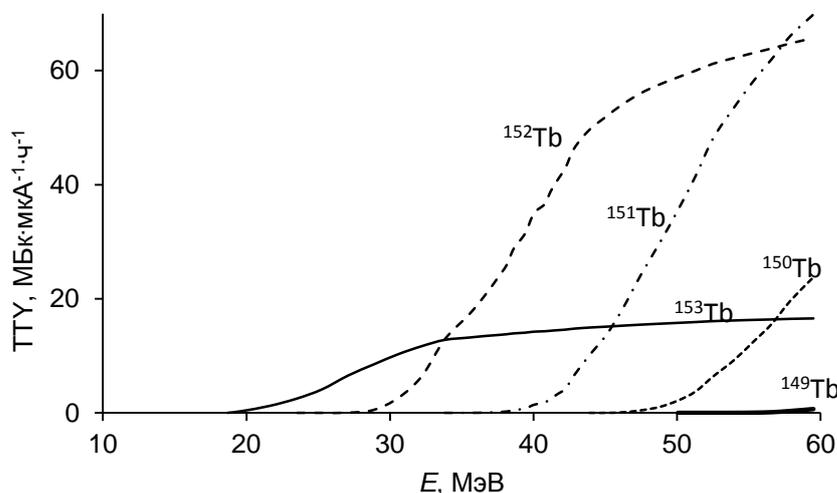


Рисунок 5 – Зависимость выхода радиоизотопов тербия от энергии альфа-частиц на толстой мишени ^{151}Eu

Минимизировать количество примесей можно, подобрав оптимальную энергию налетающих частиц. При этом увеличение чистоты ^{152}Tb достигается за счет сокращения выхода (рисунок 6).

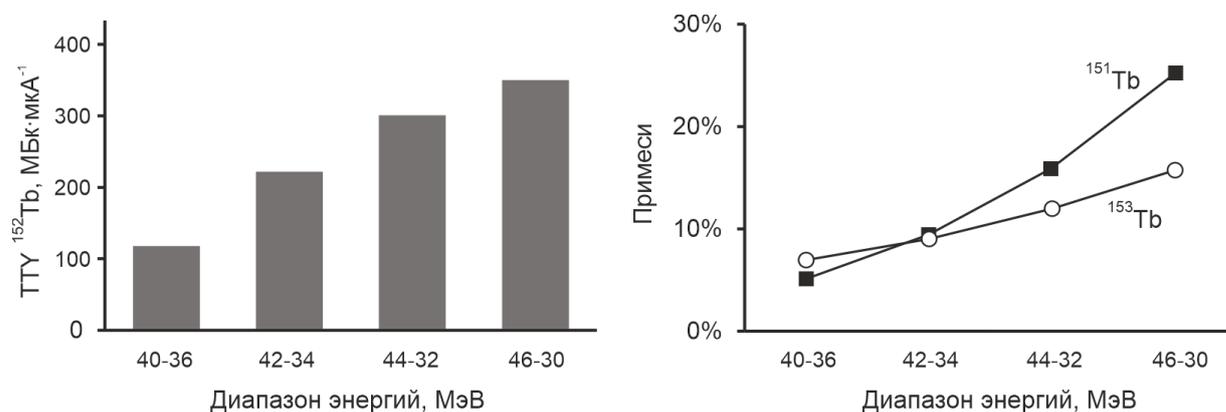


Рисунок 6 – Влияние энергетического диапазона налетающих альфа-частиц на выход (слева) и радиоизотопную чистоту (справа) ^{152}Tb , получаемого при облучении мишени ^{151}Eu в течение 8 часов

Выход ^{152}Tb на толстой мишени в диапазоне 60→28 МэВ составляет ~ 65,7 МБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$. При использовании диапазона 42→34 МэВ выход ^{152}Tb на толстой мишени составит 30 МБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ или ~220 МБк·мкА $^{-1}$ при 8-мичасовом облучении. Таким образом можно легко наработать активность, достаточную для клинического применения. При этом суммарное содержание радиоизотопных примесей составит менее 20%. Предложенный метод несколько уступает по выходу реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ [4], однако этот путь трудно реализуем из-за низкой доступности обогащенного ^{152}Gd . Реакция $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{155}\text{Tb}$ имеет значительно более высокий выход [3], однако приводит к большому количеству радиоизотопных примесей.

Для практической реализации методов получения ^{149}Tb и ^{152}Tb была разработана быстрая методика выделения радиоизотопов из облученных европиевых мишеней. Для отделения основной массы европия была использована его способность к восстановлению до двухвалентного состояния и образованию нерастворимого сульфата EuSO_4 . Эксперименты, проведенные с разными восстановителями в разных условиях, показали, что оптимальным является восстановление металлическим цинком в 3-4 М HCl в присутствии $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. При этом цинк в виде пыли брался в 20-кратном избытке по отношению к европию, а сульфат – в 3-кратном. Эффективность осаждения Eu составила $98\pm 1\%$ при массе до 150 мг. Для дальнейшей очистки радиоизотопов Tb от следов Eu и возможной примеси радиоизотопов Gd использовали экстракционную хроматографию на сорбенте LN Resin. На рисунке 7 показан профиль элюирования Eu , Tb , Gd в азотнокислой среде. Оптимальные концентрации HNO_3 были установлены в серии предварительных экспериментов.

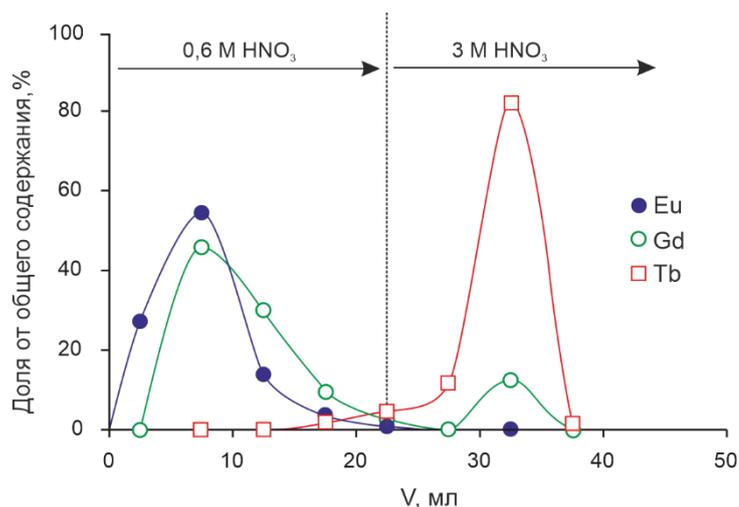


Рисунок 7 – Экстракционно-хроматографическое отделение Tb от Eu и Gd, колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

На рисунке 8 показана схема процедуры выделения $^{149,152}\text{Tb}$ из облученных мишеней ^{151}Eu .

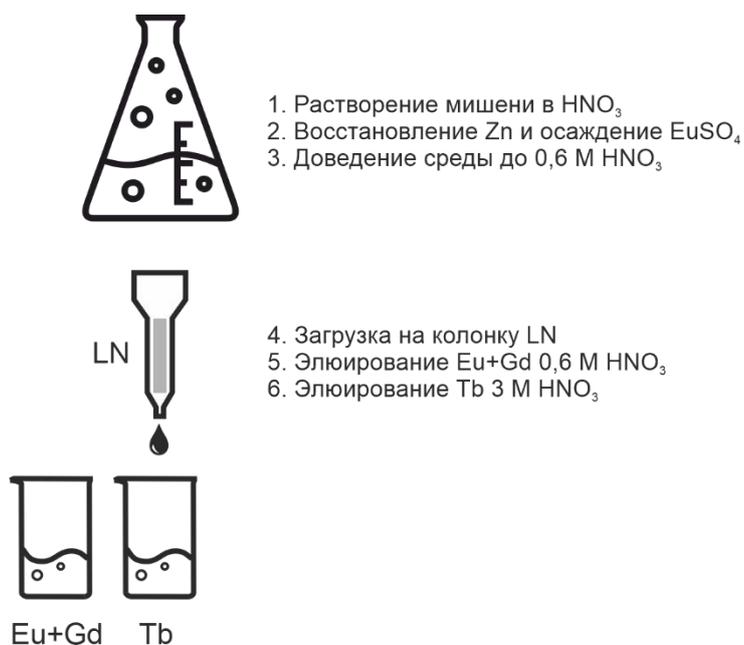


Рисунок 8 – Схематическое изображение процедуры выделения радиоизотопов тербия из облученной альфа-частицами европиевой мишени

Суммарный радиохимический выход Tb(III) за две стадии (осаждение сульфата европия и экстракционная хроматография) составил $90 \pm 1\%$. Коэффициент разделения Tb/Eu, определенный гамма-спектрометрически, составил $\sim 5 \cdot 10^5$. Вся процедура занимает не более 2 часов.

Получение ^{155}Tb в реакциях $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)$

Благодаря испусканию Оже-электронов, ^{155}Tb ($T_{1/2}=5,32$ сут) может рассматриваться как тераностический агент. Также он может быть применен в качестве ОФЭКТ-аналога терапевтических изотопов РЗЭ ^{177}Lu , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{166}Ho . Тербий-155 образуется в реакциях под действием протонов и дейтронов на изотопах гадолиния; альфа-частиц на изотопах европия. Однако эти пути приводят к смеси радиоизотопов тербия, поэтому был рассмотрен косвенный путь получения ^{155}Tb , через промежуточное образование ^{155}Dy . Для его реализации были исследованы реакции под действием альфа-частиц на $^{\text{nat}}\text{Gd}$ и ^{155}Gd , приводящие к образованию ^{155}Dy .

На рисунке 9 показан фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий основные процессы, протекающие при облучении $^{\text{nat}}\text{Gd}$ и ^{155}Gd альфа-частицами энергией до 60 МэВ.

^{153}Dy 6,4 ч	^{154}Dy 3,0 10^6 г	^{155}Dy 9,9 ч	^{156}Dy 0,056%	^{157}Dy 8,14 ч	^{158}Dy 0,095%	^{159}Dy 144,4 сут	^{160}Dy 2,33%	^{161}Dy 18,89%	^{162}Dy 25,48%	^{163}Dy 24,90%	^{164}Dy 28,26%
^{152}Tb 4,2 мин 17,5 ч	^{153}Tb 2,34 сут	^{154}Tb 22,7 ч 9,4 ч 21,5 ч	^{155}Tb 5,32 сут	^{156}Tb 5,3 ч 24,4 ч 5,35 сут	^{157}Tb 71 г	^{158}Tb 180 г	^{159}Tb 100%	^{160}Tb 72,3 сут	^{161}Tb 6,89 сут	^{162}Tb 7,6 мин	^{163}Tb 19,5 мин
^{151}Gd 123,9 сут	^{152}Gd 0,20%	^{153}Gd 240,4 сут	^{154}Gd 2,18%	^{155}Gd 14,80%	^{156}Gd 20,47%	^{157}Gd 15,65%	^{158}Gd 24,84%	^{159}Gd 18,48 ч	^{160}Gd 21,86%	^{161}Gd 3,66 мин	^{162}Gd 8,4 мин

Рисунок 9 – Фрагмент нуклидной карты, включающий радионуклиды, образующиеся при облучении $^{\text{nat}}\text{Gd}$ и ^{155}Gd альфа-частицами энергией до 60 МэВ, жирным контуром выделены целевые нуклиды

Измеренные в результате эксперимента функции возбуждения реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x)$ приведены на рисунке 10.

Экспериментальные сечения в целом согласуются с полученными ранее, а также с результатами моделирования TENDL-2021. На рисунке 11 приведено сравнение полученных сечений для ^{155}Tb с имеющимися экспериментальными данными и результатами расчетов.

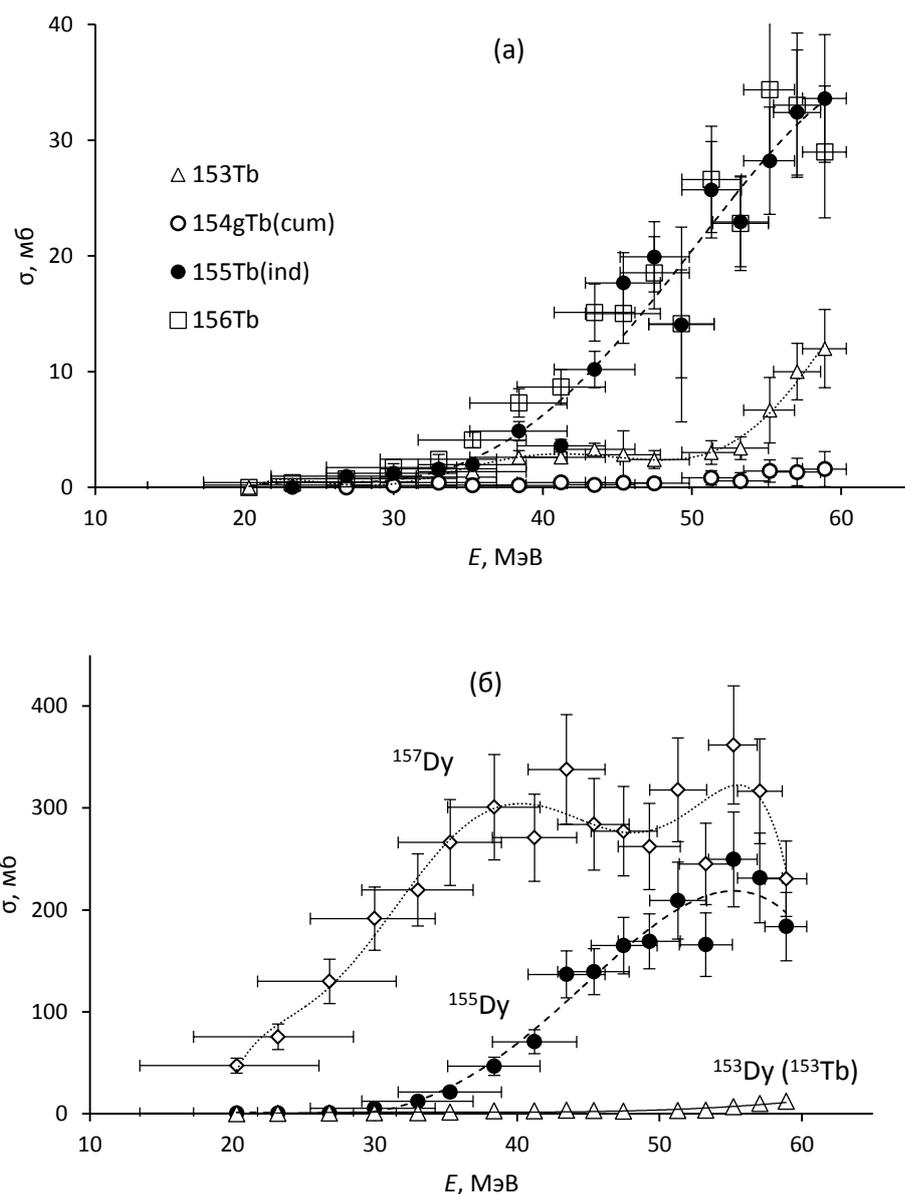


Рисунок 10 – Сечения образования изотопов (а) тербия и (б) диспрозия при облучении альфа-частицами гадолиния естественного изотопного состава. В качестве приближения сечения образования ^{153}Dy для взята величина ^{153}Tb (верхняя оценка)

Таким образом, ^{155}Tb преимущественно образуется косвенным путем с промежуточным образованием ^{155}Dy . Прямым путем его образуется примерно на порядок меньше. Основной вклад в образование ^{155}Dy вносят реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha,4n)^{155}\text{Dy}$ (максимальное сечение при 45 МэВ) и $^{156}\text{Gd}(\alpha,5n)^{155}\text{Dy}$ (максимальное сечение при 60 МэВ). Последняя отвечает за рост функции возбуждения после 45 МэВ.

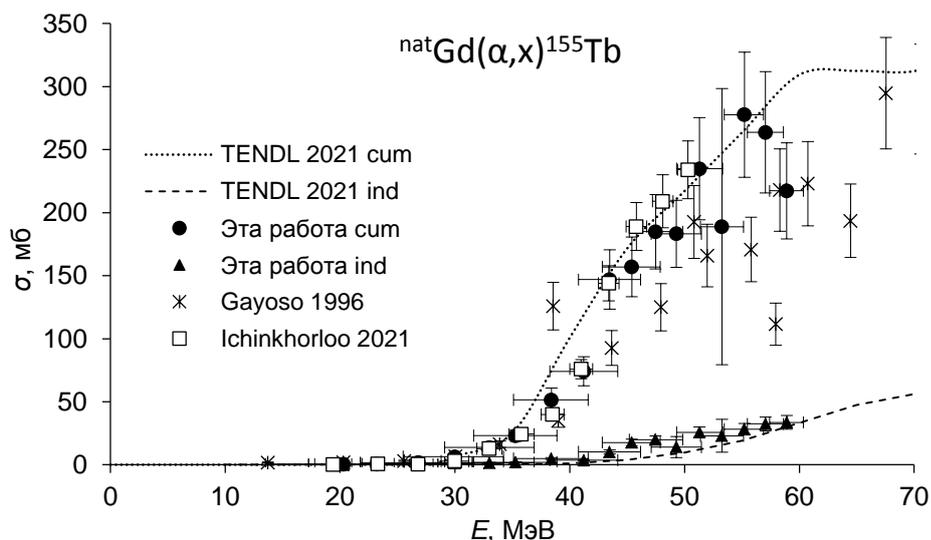


Рисунок 11 – Сечения ядерной реакции $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с предыдущими исследованиями [5] и [6] и с результатами моделирования

Вклад в образование ^{157}Dy вносит в основном четыре реакции: $^{155}\text{Gd}(\alpha, 2n)$, $^{156}\text{Gd}(\alpha, 3n)$, $^{157}\text{Gd}(\alpha, 4n)$, $^{158}\text{Gd}(\alpha, 5n)$. Моделирование приводит к функции возбуждения с тремя максимумами - 24, 38 и 55 МэВ, соответствующим преобладанию процессов с отщеплением 2, 3 и 5 нейтронов. Полученные в настоящей работе результаты в целом хорошо согласуются с результатами моделирования (рисунок 12) и несколько ниже полученных ранее.

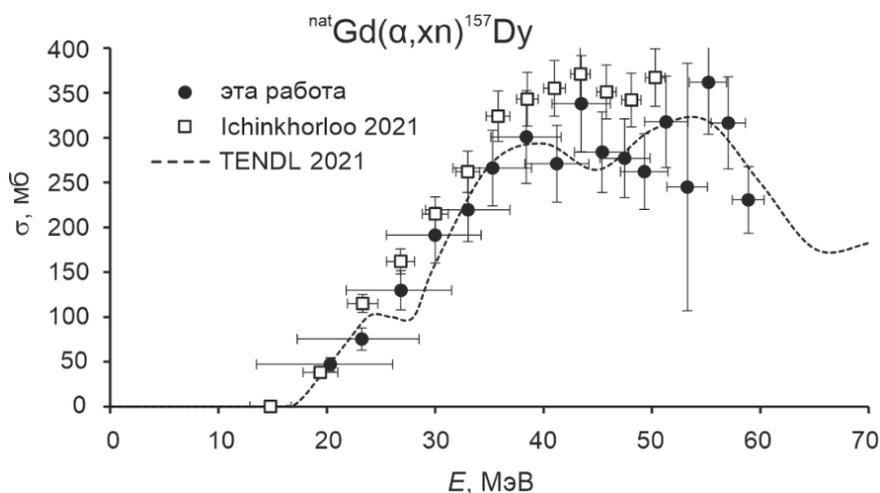


Рисунок 12 – Сечения ядерной реакции $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{157}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования и с литературными данными

На основании рассчитанных сечений реакций на гадолинии естественного изотопного состава были рассчитаны выходы радионуклидов на толстой мишени, результаты представлены на рисунке 13.

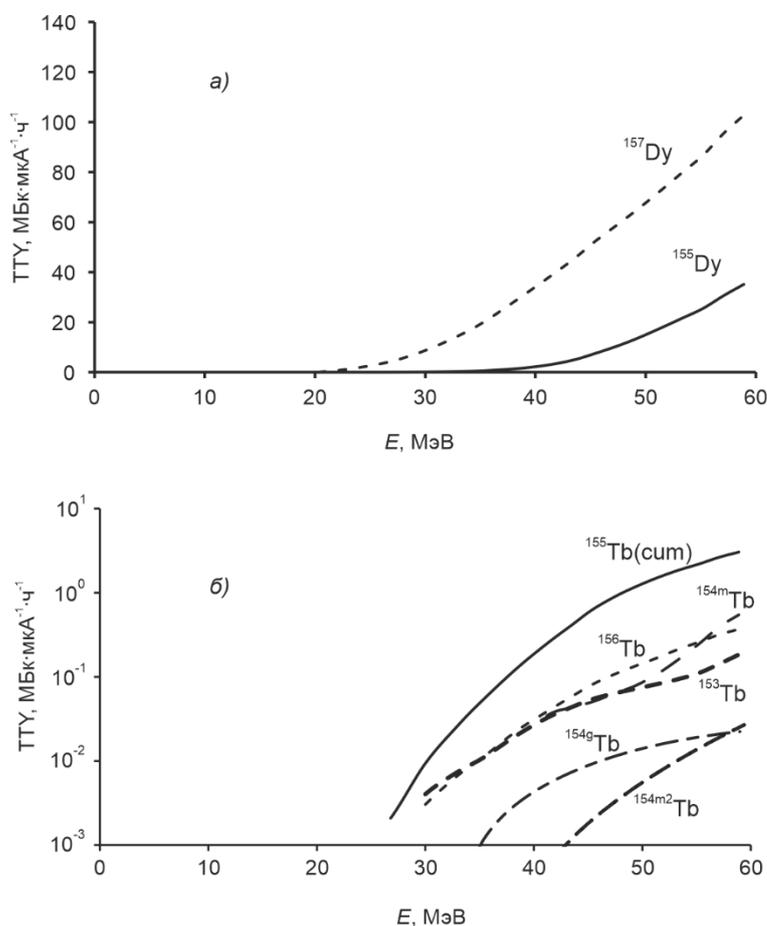


Рисунок 13 – Выход изотопов (а) диспрозия и (б) тербия на толстой мишени из гадолиния естественного изотопного состава

Выход ^{155}Dy и кумулятивный выход ^{155}Tb растет с ростом энергии пучка альфа-частиц во всем исследованном диапазоне энергий. Одновременно растет и содержание других примесей. Важной примесью является ^{156}Tb , которого образуется до 12% по активности. Присутствие этого радионуклида нежелательно, так как он имеет период полураспада, соизмеримый с ^{155}Tb , и в то же время испускает жесткое гамма-излучение.

Существенно сократить количество примесей можно, если использовать промежуточное радиохимическое выделение ^{155}Dy . Максимальное накопление ^{155}Tb в препарате ^{155}Dy наблюдается через ~40 часов. Промежуточным выделением ^{155}Dy можно избавиться от примесей ^{156}Tb и изомеров $^{154,154m1,154m2}\text{Tb}$. Но, к сожалению, это не избавляет от присутствия нечетных изотопов тербия – ^{153}Tb и ^{157}Tb , которые образуются при распаде ^{153}Dy и ^{157}Dy , соответственно. Однако доля ^{153}Tb невелика (около

5% по активности) и с течением времени уменьшается из-за более короткого периода полураспада ^{153}Tb в сравнении с ^{155}Tb .

Активность образующегося ^{157}Tb ($T_{1/2}=71$ г.) крайне невелика из-за большого периода полураспада, и не будет вносить заметного вклада в дозовую нагрузку при медицинском применении ^{155}Tb . В то же время, примесь, выраженная в количестве ядер, составляет ~280% от ^{155}Tb при 60 МэВ. Это почти в 4 раза снижает удельную активность, и как следствие, может понизить эффективность целевых РФЛП.

На основании полученных выходов были оценены практические возможности метода. Выход ^{155}Dy на толстой мишени из природного гадолиния при 59 МэВ составляет $35,1 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, что дает $500 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1}$ при насыщении. При максимальном накоплении (через 40 ч) из этого количества можно выделить $31,3 \text{ МБк} \text{ }^{155}\text{Tb}$. Единственной существенной радиоактивной примесью является ^{153}Tb ($T_{1/2}=2,34$ сут.) в количестве 5,4%. Таких количеств вполне достаточно для проведения и доклинических, и клинических исследований.

Однако с целью дальнейшего увеличения выхода и радиоизотопной чистоты были проведены исследования ядерных реакций на ^{155}Gd . Был использован обогащенный материал следующего изотопного состава (в %): $^{152}\text{Gd} < 0,01$; $^{154}\text{Gd} 0,18$; $^{155}\text{Gd} 90,40 \pm 0,40$; $^{156}\text{Gd} 7,43$; $^{157}\text{Gd} 0,95$; $^{158}\text{Gd} 0,69$; $^{160}\text{Gd} 0,35$. Измеренные функции возбуждения приведены на рисунке 14.

Как видно из рисунка 14, прямое образование ^{155}Tb играет несущественную роль в сравнении с образованием через ^{155}Dy .

^{157}Dy может образовываться как на основном изотопе ^{155}Gd , так и на более тяжелых примесях $^{156,157,158}\text{Gd}$. Экспериментальные данные и результаты расчетов сечений образования ^{157}Dy представлены на рисунке 15. Экспериментально измеренные сечения значительно отличаются от результатов моделирования.

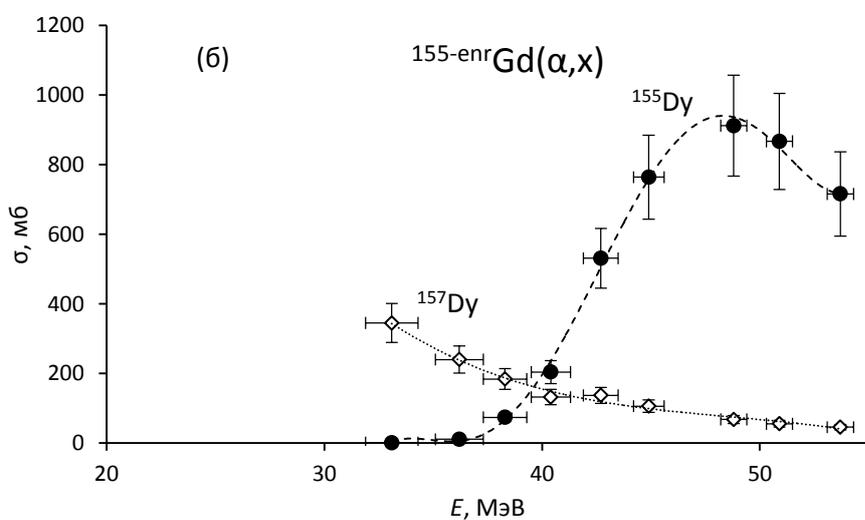
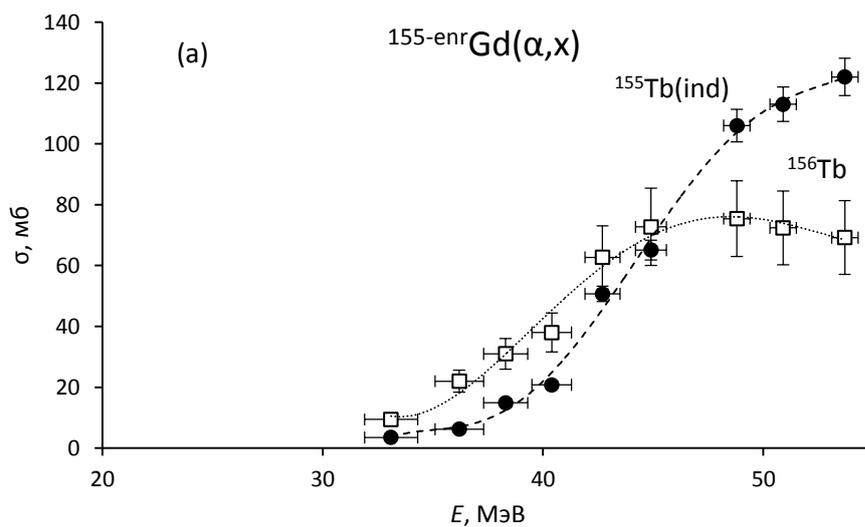


Рисунок 14 – Сечения образования изотопов (а) тербия и (б) диспрозия при облучении альфа-частицами гадолиния, обогащенного по изотопу 155

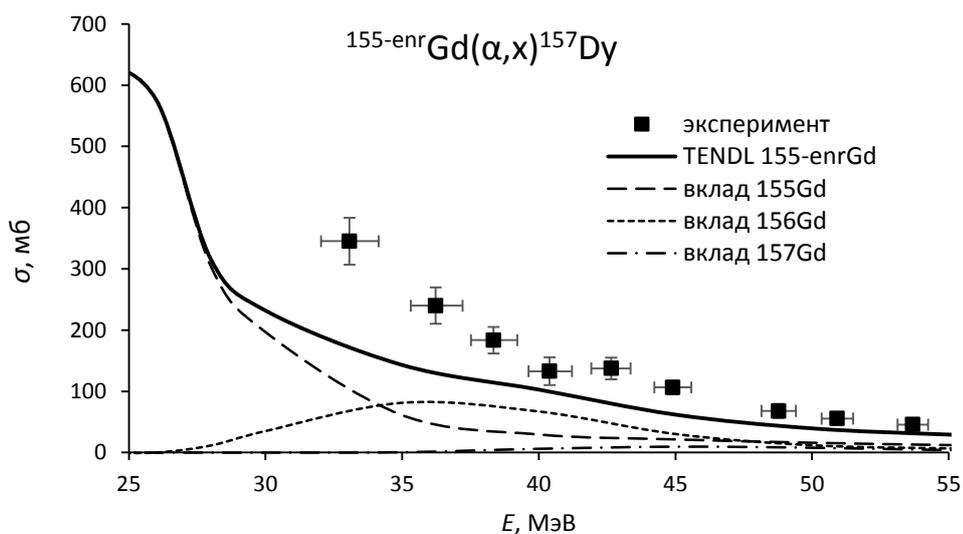


Рисунок 15 – Сечения ядерной реакции $^{155}\text{-enrGd}(\alpha, x)^{157}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования

Образование ^{157}Dy может влиять на радиоизотопную чистоту конечного продукта. Этот радионуклид имеет период полураспада 8,14 ч, и распадается в ^{157}Tb . К сожалению, данные TENDL-2021 не позволяют корректно оценить вклад отдельных реакций в образование ^{157}Dy . Однако можно предположить, что повышение степени обогащения и снижение доли ^{156}Tb увеличит чистоту продукта.

На основании измеренных сечений реакций на обогащенном материале были также рассчитаны выходы на толстой мишени целевого продукта и радиоизотопных примесей, результаты представлены на рисунке 16.

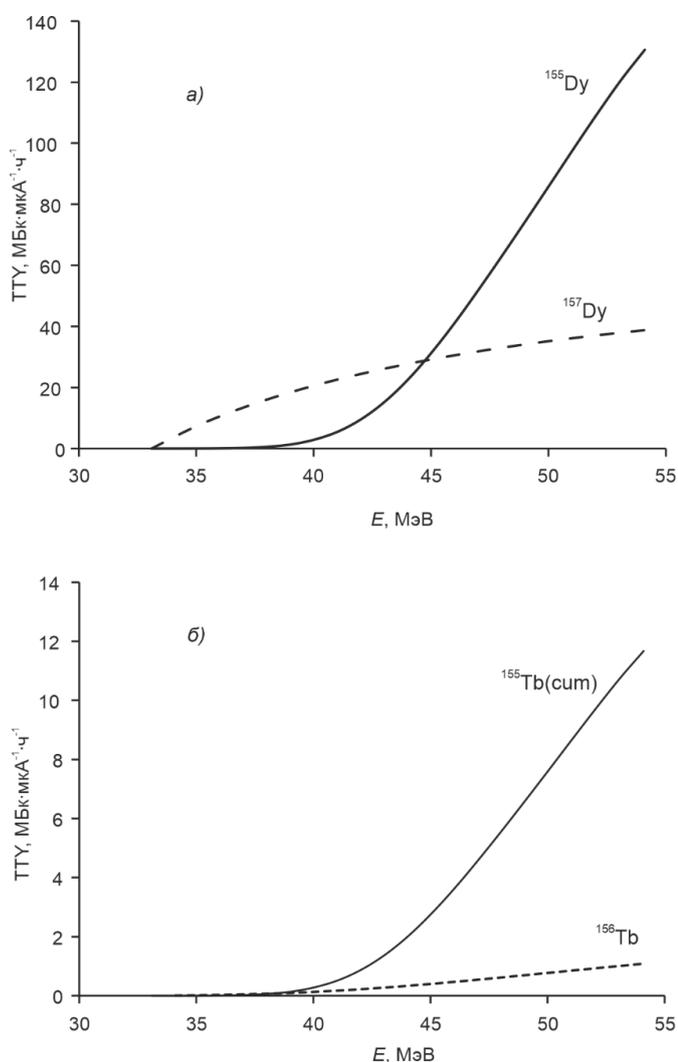


Рисунок 16 – Выход на толстой мишени $^{155}\text{-enr Gd}$ радионуклидов (а) диспрозия и (б) тербия в области энергий от 33 МэВ

Сравнение рисунков 16 (а) и 13 (а) показывает, что выход ^{155}Dy на обогащенной мишени существенно выше ($118 \text{ MBk}\cdot\text{mKA}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ при 54 МэВ

против $35 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при 59 МэВ). При этом выход принципиально важной примеси ^{157}Dy значительно сокращается (39 против 103 в тех же условиях). Другая важная примесь – ^{153}Tb при использовании обогащенной мишени в значимых количествах не образуется. Метод имеет преимущество перед другими реакциями, как по выходу, так и по радиоизотопной чистоте. Реакция $^{155}\text{Gd}(p,n)$ также выглядит привлекательно, однако выход ее несколько меньше [7] и для практической реализации требуется материал со степенью обогащения не менее 98% [8].

Предложенная концепция получения ^{155}Tb по реакции $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ с выделением промежуточного продукта ^{155}Dy была реализована практически. Для этого гадолиний, диспрозий и тербий были разделены хроматографически на колонке с сорбентом LN Resin. Процедура хроматографического разделения приведена на рисунке 17.

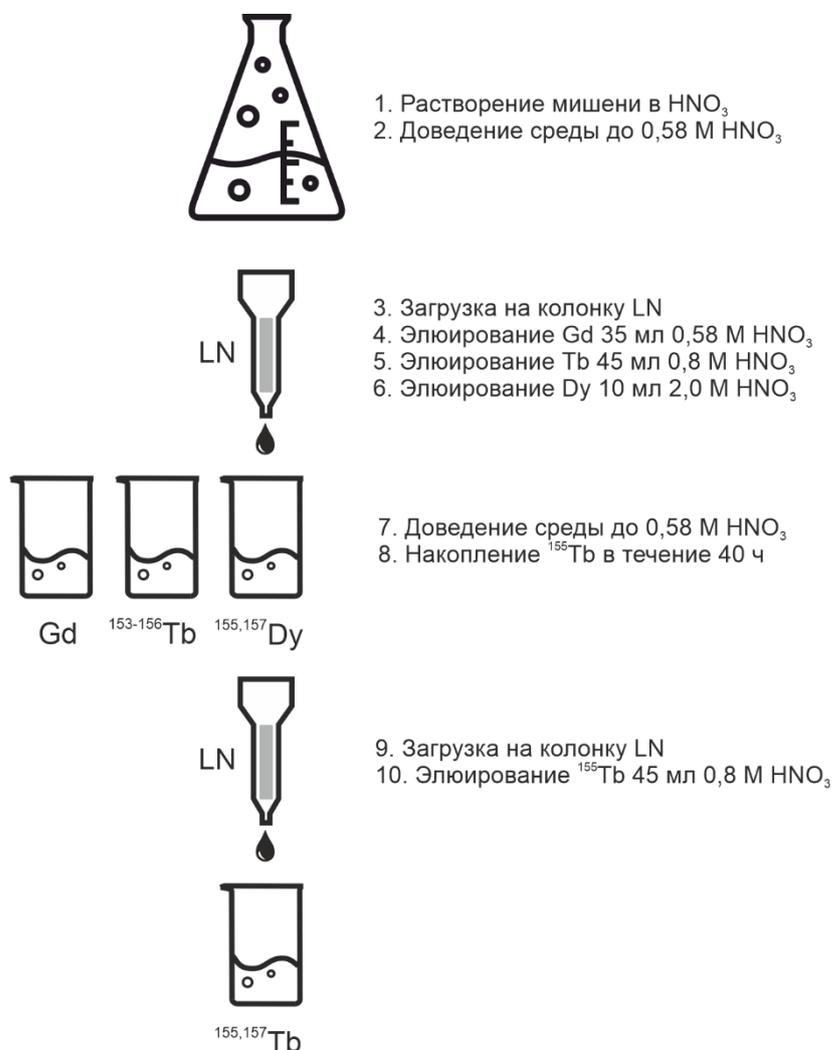


Рисунок 17 – Схема выделения ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy из облученной гадолиниевой мишени

При массе Gd до 20 мг/г сорбента наблюдается эффективное разделение Gd, Tb, Dy на колонке h=7 см, d=7 мм. Выход диспрозия при загрузках до 20 мг/г составляет $97\pm 2\%$, при 40 мг/г он уменьшается до $93\pm 2\%$. Радиоизотопов Gd и Tb в диспрозиевой фракции обнаружено не было, за исключением $^{153,155}\text{Tb}$, образующихся при распаде $^{153,155}\text{Dy}$. Для содержания тербия в диспрозиевой фракции была получена верхняя оценка $<0,1\%$ от исходного количества. Содержание гадолиния должно быть при этом еще ниже, так как он выходит первым по мере увеличения концентрации кислоты.

На рисунке 18 приведены спектры гамма-излучения облученной мишени, диспрозиевой фракции после первого хроматографического разделения, и тербиевой фракции после второго разделения.

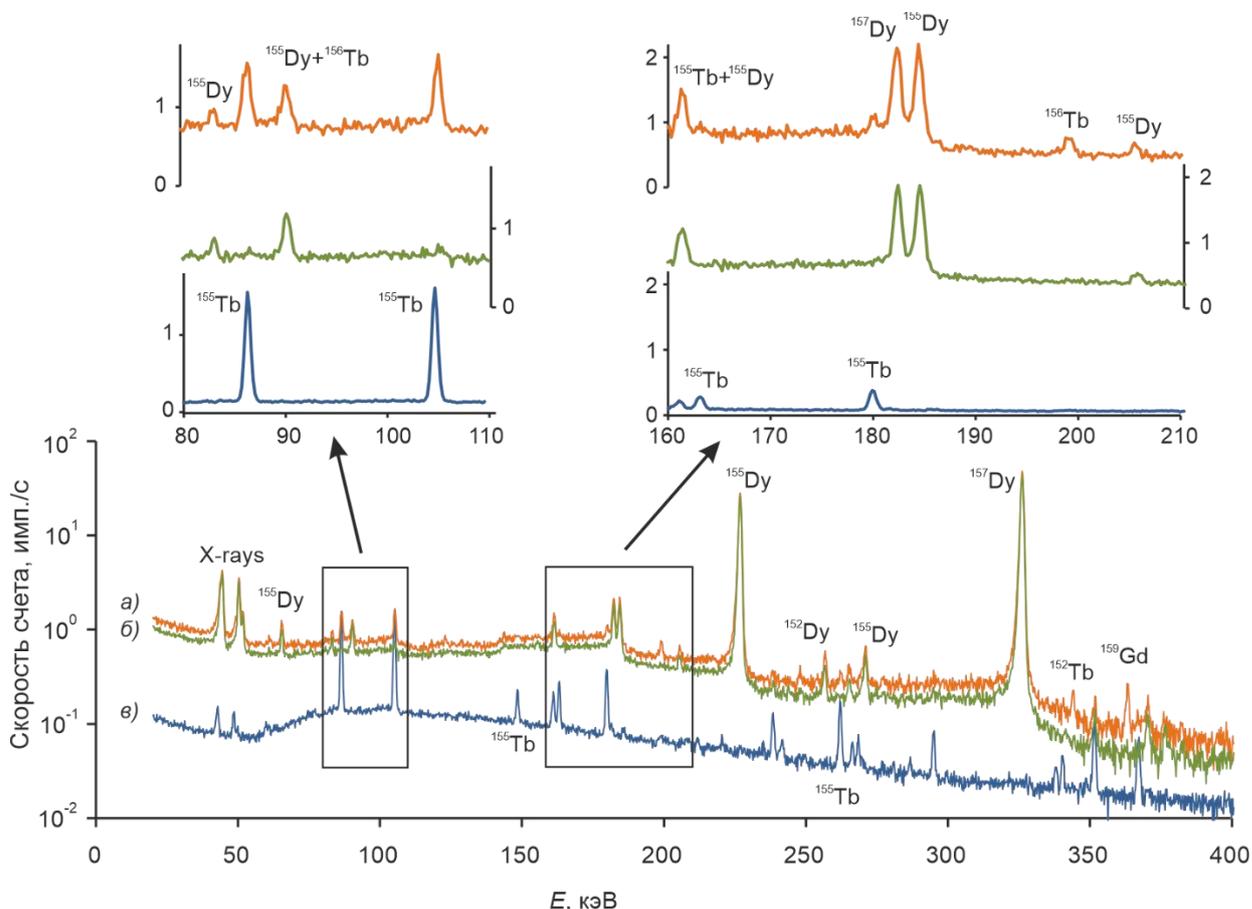


Рисунок 18 – Фрагменты гамма-спектров (а) образца облученной мишени (энергия альфа-частиц 49,3 МэВ); (б) диспрозиевой фракции; и (в) препарата ^{155}Tb . Время измерения ~ 400 с, 700 с и 3600 с, соответственно. Спектр образца облученной мишени и диспрозиевой фракции получен через 6 ч после ЕОВ, спектр препарата ^{155}Tb через 2 суток после ЕОВ

Видно, промежуточное выделение ^{155}Dy значительно уменьшает количество радиоизотопных примесей, в первую очередь, ^{156}Tb . Гамма-линии

этого радионуклида хорошо видны в исходном спектре облученной мишени, в спектре конечного продукта их нет.

Процедура растворения мишени и хроматографического разделения занимает около 1,5 ч, что позволяет выделить ~ 90% от максимально возможной активности ^{155}Dy .

Одновременное получение ^{152}Tb и ^{155}Tb

Максимум функции возбуждения реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy}$ находится в области энергий ~49 МэВ, большая часть функции возбуждения находится в области >40 МэВ, что позволяет дополнительно использовать область с меньшей энергией. Поскольку ^{152}Tb является тераностической парой к ^{155}Tb и другим изотопом тербия, была исследована возможность одновременной наработки ^{152}Tb и ^{155}Tb . Для получения ^{152}Tb была выбрана ранее исследованная реакция $^{151}\text{Eu}(\alpha, 3n)^{152}\text{Tb}$ с максимумом сечения при ~38 МэВ.

Для практической реализации концепции было изготовлено две мишени толщиной 21,4 мг/см² для $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ и 21,7 мг/см² для $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$. Между ними был установлен алюминиевый дегрейдер, так, чтобы энергия пучка в каждой из мишеней примерно соответствовала максимумам функций возбуждения соответствующих ядерных реакций (рисунок 19).

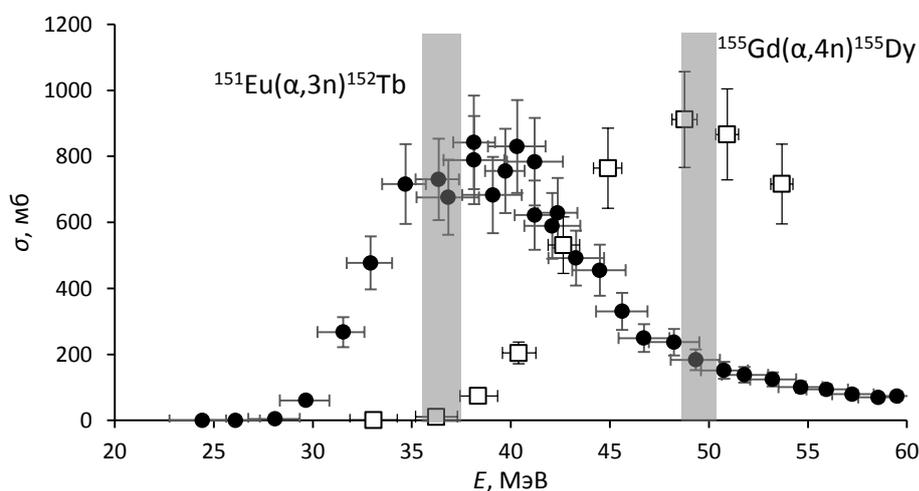


Рисунок 19 – Диапазоны энергии пучка, соответствующие энергии альфа-частиц в мишенях из $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$ и $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$. Также на рисунке показаны функции возбуждения соответствующих ядерных реакций

Выделение радионуклидов из мишеней проводилось по ранее описанным методикам. Поскольку масса материала мишени была невелика

(~15 мг в пересчете на металл), то предварительное отделение основной массы европия путем восстановления-осаждения не проводилось, и разделение вели в одну стадию путем экстракционной хроматографии на LN Resin. Характеристики выделенных препаратов сведены в таблице 1. Химическая чистота проверялась методом ICP-AES.

Таблица 1 – Результат переработки тандемной мишени (время облучения 2,5 ч, ток 0,15 мкА)

Продукт	¹⁵⁵ Tb	¹⁵² Tb
Энергия пучка, МэВ	50,2→48,5	37,6→35,5
A (EOS), кБк	70,1±2,2	774±16
Примеси, % на EOS	¹⁵⁶ Tb<0,26 ¹⁵⁷ Tb<0,0015	¹⁵¹ Tb 4,2 ¹⁵³ Tb 7
Химические примеси, ppm	Gd 0,22±0,017 Dy 0,082±0,06	Eu 0,339±0,025 Gd 0,227±0,017
Выход, %	95	90

Фотоядерное получение радиоизотопов редкоземельных элементов

Фотоядерные реакции исследуются на протяжении десятилетий, однако до недавнего времени они не применялись для производства медицинских радионуклидов. В то же время сложности с получением таких важных радионуклидов как ²²⁵Ac, ⁶⁷Cu, ⁴⁷Sc и потенциальные риски, связанные с перебоями в поставках ⁹⁹Mo, заставили искать альтернативные способы. Сейчас созданы коммерческие ускорители электронов, специально предназначенные для производства радионуклидов, и уже проводится наработка ⁶⁷Cu фотоядерным способом.

Экспериментальное измерение сечений фотоядерных реакций проводить в экспериментах на пучке тормозного излучения затруднительно из-за непрерывного спектра фотонов. В качестве интегральной характеристики для оценки наработки можно использовать непосредственно измеряемую величину – выход радионуклида Y (Бк·мкА⁻¹·ч⁻¹·г⁻¹·см²). Выход будет представлять собой свертку тормозного спектра $N_{\gamma}(E, E_e)$ и функции возбуждения $\sigma(E)$.

$$Y = \lambda \frac{1}{Q_e} \frac{N_a}{M} \eta \int_0^{E_e} \sigma(E) \cdot N_{\gamma}(E, E_e) dE \quad (1),$$

здесь λ – постоянная распада, с⁻¹, Q_e – заряд электрона, мкА·ч, $N_A=6,02 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹ – число Авогадро, M – молярная масса материала мишени, г/моль, η – доля соответствующего изотопа в материале мишени.

Определенный таким образом выход зависит от характеристик облучаемой мишени и конвертора, так как они определяют спектр фотонного излучения в конкретной точке мишени. Значит, приводя выход, следует также указывать условия, в которых он был измерен.

Получение ^{47}Sc . Для исследования возможности фотоядерного получения ^{47}Sc была облучена титановая фольга на разрезном микротроне НИИЯФ МГУ тормозным пучком фотонов с границей спектра 55 МэВ. В гамма-спектре облученной мишени наблюдаются линии радиоактивных изотопов титана и скандия (рисунок 20), выход продуктов приведен в таблице 2.

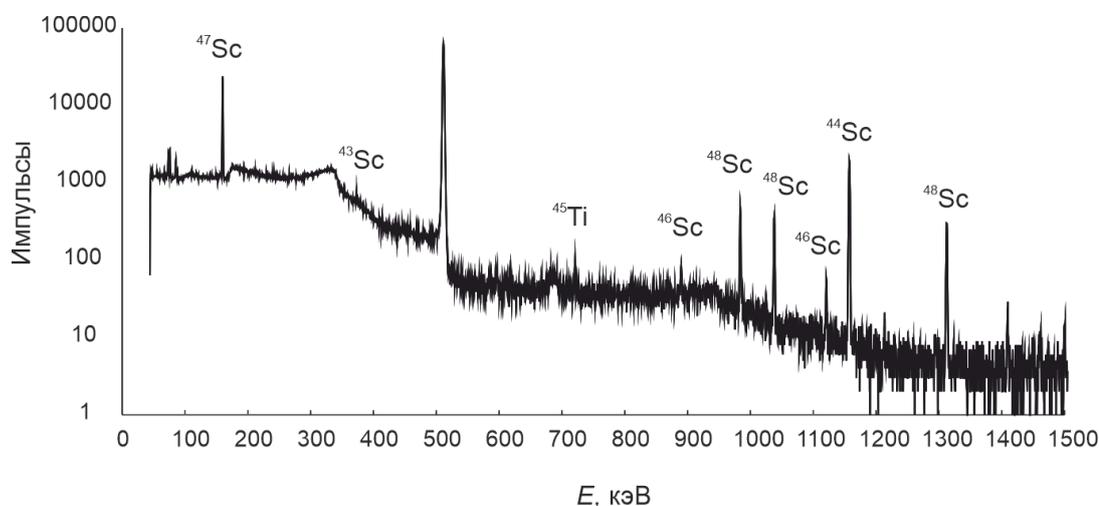


Рисунок 20 – Гамма-спектр мишени из $^{\text{nat}}\text{Ti}$, облученной тормозными фотонами энергией до 55 МэВ, измеренный вскоре после ЕОВ

Таблица 2 – Экспериментально измеренные выходы и сечения фотоядерных реакций на титане естественного изотопного состава

Нуклид	$T_{1/2}$	Гамма-линия, кэВ (%)	Основные каналы	Выход, Бк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹ ·г ⁻¹ ·см ²
^{43}Sc	2,89 ч	372,9 (22,5)	$^{46}\text{Ti}(\gamma, 2n\text{p})$	$(2,10 \pm 0,25) \cdot 10^4$
^{44}Sc	3,93 ч	1157,0 (99,9)	$^{46}\text{Ti}(\gamma, n\text{p})$	$(1,88 \pm 0,11) \cdot 10^5$
$^{44\text{m}}\text{Sc}$	58,6 ч	271,3 (86,7)	$^{46}\text{Ti}(\gamma, n\text{p})$	$(0,89 \pm 0,05) \cdot 10^3$
^{46}Sc	83,8 сут	889,3 (100)	$^{47}\text{Ti}(\gamma, p)$	$(3,59 \pm 0,20) \cdot 10^3$
		1120,5 (100)	$^{48}\text{Ti}(\gamma, n\text{p})$	
^{47}Sc	3,35 сут	159,4 (68,3)	$^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$	$(2,97 \pm 0,17) \cdot 10^5$
^{48}Sc	43,7 сут	983,5 (100)	$^{49}\text{Ti}(\gamma, p)$	$(2,79 \pm 0,19) \cdot 10^4$
		1037,5 (97,5)	$^{50}\text{Ti}(\gamma, n\text{p})$	
		1312,1 (100)		
^{45}Ti	3,08 ч	719,6 (0,154)	$^{46}\text{Ti}(\gamma, n)$ $^{47}\text{Ti}(\gamma, 2n)$	$(2,12 \pm 0,31) \cdot 10^4$

Мишень растворяли в концентрированной соляной кислоте, затем добавляли азотную кислоту для окисления титана до Ti(IV). Большая часть Ti отделялась осаждением в виде $TiO_2 \cdot xH_2O$ при разбавлении концентрированного азотнокислого раствора. Потери скандия на этой стадии составляли менее 3%. Для дальнейшего разделения Ti и Sc была использована смола DGA Resin. Коэффициент распределения Sc растет с ростом концентрации кислоты, превышая 10^2 уже в 0,5 М HCl и 0,1 М HNO_3 , в то время как Ti не удерживается ни в соляной, ни в азотной кислотах. Для определения ^{47}Sc использовали гамма-спектрометрию. Титан определяли спектрофотометрически в виде пероксидного комплекса следующим образом. Профили элюирования титана (IV) и скандия (III) представлены на рисунке 21.

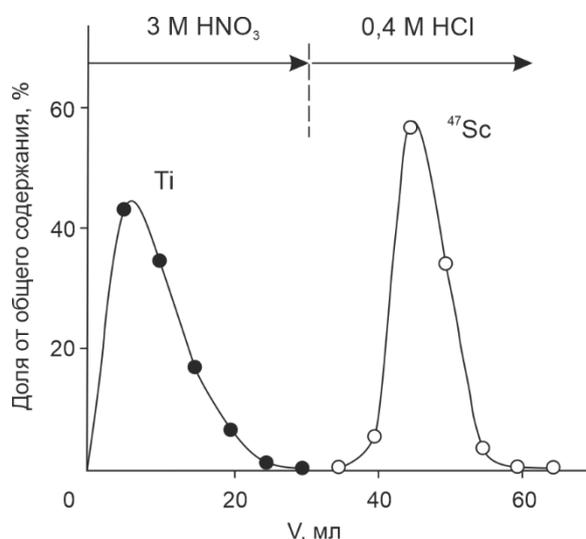


Рисунок 21 – Профили элюирования титана и скандия на сорбенте DGA Resin (100-150 мкм), колонка 8 см, объем 2,8 мл

Радиохимический выход Sc составил 97%, коэффициент разделения Ti и Sc $>10^6$. Нарботка ^{47}Sc может быть увеличена по сравнению с величинами, приведенными в таблице 2, путем использования обогащенной мишени ^{48}Ti , а также увеличения толщины конвертора до оптимальной (2 мм). В этом случае на относительно небольшой мишени (1 см^3) при токе пучка 0,1 мА и энергии 45 МэВ может быть получено $11\text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Это соответствует наработке 23 ГБк при суточном облучении, то есть нескольким терапевтическим дозам. Фотоядерный метод дает более чистый продукт, чем облучение титана и, тем более кальция протонами. Облучение ванадия протонами или ^{47}Ti быстрыми нейтронами может дать продукт сравнимой

чистоты. Таким образом, фотоядерный метод является конкурентоспособным при производстве ^{47}Sc для медицины.

Получение ^{177}Lu . Для фотоядерного получения ^{177}Lu и измерения выходов фотоядерных реакций была облучена тонкая цилиндрическая мишень из $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$ фотонами, образующимися при торможении электронного пучка энергией 55 МэВ. В гамма-спектре облученной мишени (рисунок 22) видны пики, соответствующие распаду радиоактивных изотопов гафния и лютеция, выход продуктов приведен в таблице 3.

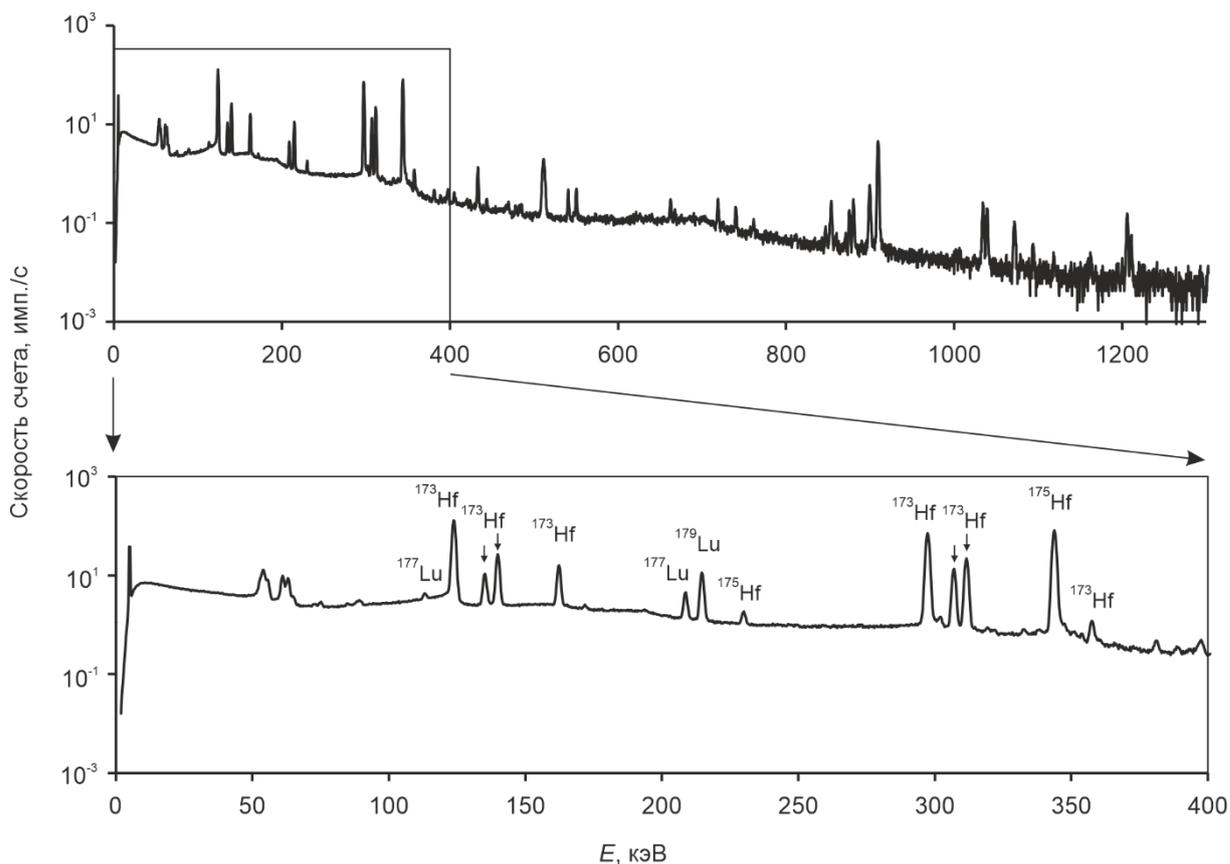


Рисунок 22 – Гамма-спектр мишени из $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$, облученной тормозными фотонами энергией до 55 МэВ, измеренный через 20 ч после ЕОВ. Время набора спектра – 20 минут

Таблица 3 – Экспериментально измеренные выходы фотоядерных реакций на оксиде гафния естественного изотопного состава.

Нукл ид	$T_{1/2}$	Гамма-линии, кэВ (%)	Основные каналы	Порог реакции, МэВ	Выход, Бк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹ ·г ⁻¹ ·см ²
¹⁷⁵ Hf	70 сут	343,4 (84); 89,4 (2,4); 433,0 (1,44)	¹⁷⁶ Hf(γ,n) ¹⁷⁷ Hf(γ,2n) ¹⁷⁸ Hf(γ,3n)	8,16 14,55 22,17	(1,21±0,07)·10 ⁴
¹⁷³ Hf	23,6 ч	123,7 (83) 297,0 (33,9) 139,6 (12,7)	¹⁷⁴ Hf(γ,n) ¹⁷⁶ Hf(γ,3n) ¹⁷⁷ Hf(γ,4n) ¹⁷⁸ Hf(γ,5n)	14,9 23,38 29,76 37,39	(5,06±0,03)·10 ⁴
¹⁷⁹ Lu	4,59 ч	214,3 (12)	¹⁸⁰ Hf(γ,p)	8,0	(2,28±0,02)·10 ⁵
¹⁷⁸ Lu	28,4 мин	93,2 (6); 1340,8 (3,4); 1309,9 (1,1)	¹⁷⁹ Hf(γ,p) ¹⁸⁰ Hf(γ,pn)	7,42 12,6	(2,27±0,08)·10 ⁵
^{178m} Lu	23,1 мин	426,4 (97,0); 325,6 (94,1); 213,4 (81,4)	¹⁷⁹ Hf(γ,p) ¹⁸⁰ Hf(γ,pn)	7,54 12,7	(8,6±0,1)·10 ⁴
¹⁷⁷ Lu	6,647 сут	208,4 (10,4); 112,9 (6,23)	¹⁷⁸ Hf(γ,p) ¹⁷⁹ Hf(γ,pn) ¹⁸⁰ Hf(γ,p2n)	7,34 11,2 12,3	(3,54±0,01)·10 ³
^{176m} Lu	3,664 ч	88,4 (8,9)	¹⁷⁷ Hf(γ,p) ¹⁷⁸ Hf(γ,pn) ¹⁷⁹ Hf(γ,p2n)	6,79 14,42 20,52	(1,22±0,01)·10 ⁵
¹⁷² Lu	6,7 сут	1093,6 (63) 900,7 (29,8) 181,5 (20,6)	¹⁷⁴ Hf(γ,pn)	14,47	(1,74±0,01)·10 ³
¹⁷¹ Lu	8,247 сут	739,8 (48,3) 667,4 (11,2) 75,9 (6,19)	¹⁷⁴ Hf(γ,p2n)	21,45	(3,71±0,02)·10 ²

Путем длительного измерения гамма-спектра (2 месяца экспозиции) была проведена верхняя оценка содержания долгоживущего изомера ^{177m}Lu ($T_{1/2} = 160,4$ сут, β^- 77,3%, IT 22,7%), являющегося основной мешающей примесью при получении ¹⁷⁷Lu, она составила для отношения $^{177m}\text{Lu}/^{177}\text{Lu} < 1,3 \cdot 10^{-2}\%$. Моделирование, проведенное с использованием полученных в настоящей работе выходов показало [9], что при облучении цилиндрической мишени из ^{nat}HfO₂ объемом 1 см³ (~ 10 г) пучком тормозных фотонов энергией до 45 МэВ можно получить до 0,12±0,01 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹. Это означает, что при 10-дневном облучении током 100 мкА можно получить около 1,8 ГБк ¹⁷⁷Lu. Можно предположить, что при облучении обогащенной мишени выход вырастет пропорционально доле ¹⁷⁸Hf в природной смеси изотопов, то есть примерно до 6 ГБк. Этого недостаточно для клинического применения. Таким образом фотоядерный метод получения ¹⁷⁷Lu можно

рассматривать как применимый в тех случаях, когда речь идет об относительно невысоких активностях, например, в опытах на животных.

Также была разработана методика выделения ^{177}Lu из облученных HfO_2 мишеней. Для этого HfO_2 растворяли в 28 М HF при кипячении, затем добавляли 15-кратный объем 1 М HNO_3 и пропускали раствор через колонку с сорбентом LN Resin. При этом Lu задерживался на колонке, а Hf элюировался во фторидной среде (рисунок 23).

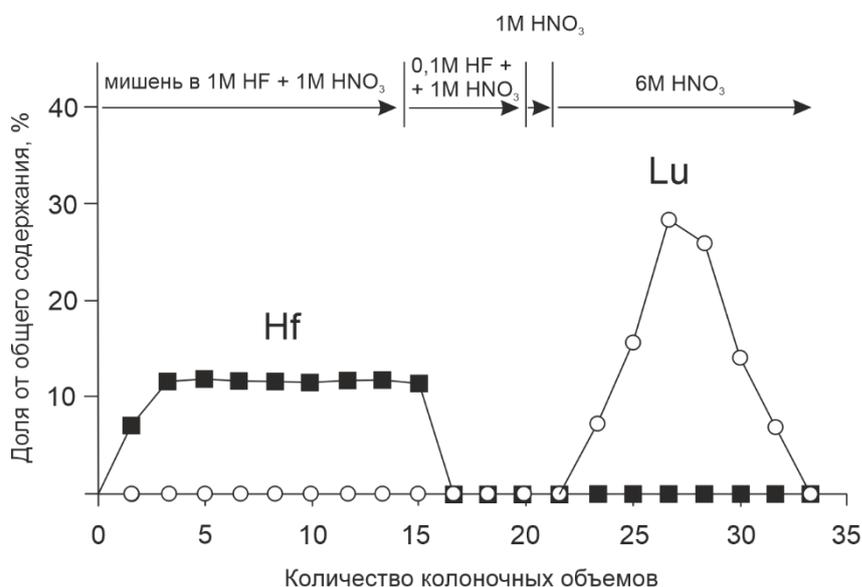


Рисунок 23 – Профили элюирования Hf(IV) и Lu(III) на сорбенте Ln Resin
Объем колонки 3 мл, диаметр 0,8 см, масса Hf 1,1 г

Было получено значение коэффициента разделения $\text{Lu}/\text{Hf} > 10^5$, выход составил более 95%.

Получение ^{167}Tm . Для определения выхода фотоядерных реакций тонкая мишень из $^{nat}\text{Yb}_2\text{O}_3$ была облучена на тормозном пучке разрезного микротрона НИИЯФ МГУ тормозными гамма-квантами с границей спектра 55 МэВ. В гамма-спектре облученной мишени видны пики, соответствующие изотопам иттербия и тулия (рисунок 24), выходы продуктов приведены в таблице 4.

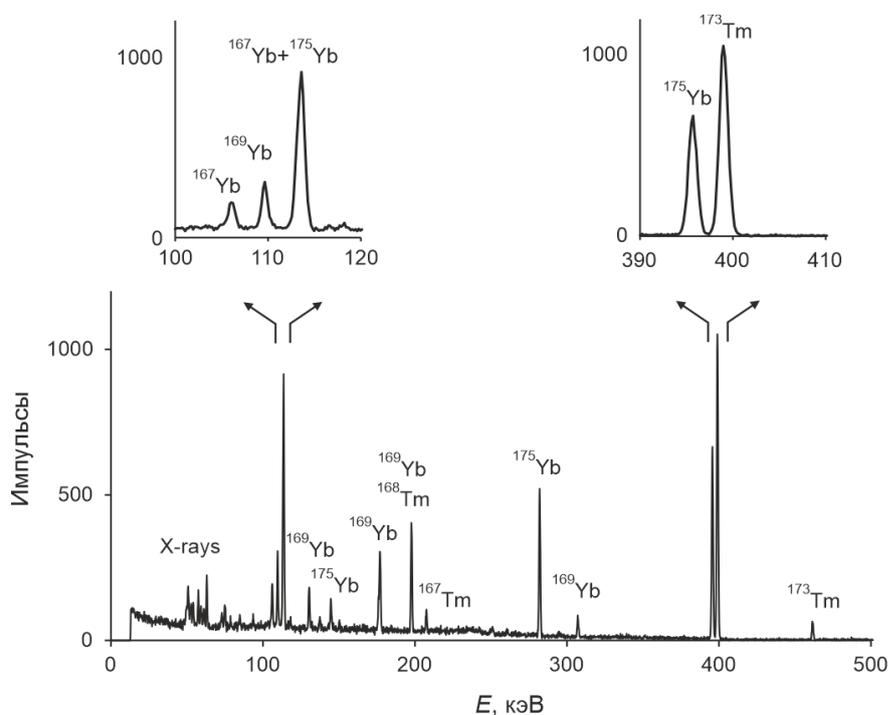


Рисунок 24 – Гамма-спектр облученной мишени. Получен через ~6000 с после ЕОВ. Длительность измерения ~1500 с, расстояние от источника до детектора 6 см. Относительная эффективность детектора 12,8%

Таблица 4 – Радионуклиды, идентифицированные в мишени

Радионуклид	$T_{1/2}$	Пути образования	Гамма-линии, кэВ (%)	Выход, $\text{Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \Gamma_{\text{Yb}}^{-1}$
^{167}Yb	17,5 мин	$^{168}\text{Yb}(\gamma, n)$ $^{170}\text{Yb}(\gamma, 3n)$ $^{171}\text{Yb}(\gamma, 4n)$	106,2 (22,4)	$(1,55 \pm 0,16) \cdot 10^7$
^{169}Yb	32,0 сут	$^{170}\text{Yb}(\gamma, n)$ $^{171}\text{Yb}(\gamma, 2n)$ $^{172}\text{Yb}(\gamma, 3n)$ $^{173}\text{Yb}(\gamma, 4n)$	109,8 (17,4); 118,2 (1,87); 130,5 (11,4); 177,2 (22,3); 198,0 (35,9); 307,7 (10,1)	$(5,88 \pm 0,80) \cdot 10^4$
^{175}Yb	4,19 сут	$^{176}\text{Yb}(\gamma, n)$	137,7 (0,235); 144,9 (0,672); 282,5 (6,13); 396,3 (13,2)	$(6,71 \pm 0,25) \cdot 10^5$
^{167}Tm	9,25 сут	$^{168}\text{Yb}(\gamma, p)$ $^{167}\text{Yb}(\epsilon)$	207,8 (42)	$(8,92 \pm 1,26) \cdot 10^3$
^{168}Tm	93,1 сут	$^{170}\text{Yb}(\gamma, pn)$ $^{171}\text{Yb}(\gamma, p2n)$	184,3 (18,2); 198,3 (54,5); 447,5 (24,0); 631,7 (9,26); 720,4 (12,2); 741,3 (12,8); 816,0 (51,0); 821,2 (12,0)	$(6,93 \pm 1,00) \cdot 10^1$
^{172}Tm	63,6 ч	$^{173}\text{Yb}(\gamma, p)$ $^{174}\text{Yb}(\gamma, pn)$	181,5 (2,8); 912,1 (1,42); 1093,6 (6,0); 1387,1 (5,6); 1465,9 (4,5); 1470,3 (1,87)	$(1,04 \pm 0,15) \cdot 10^4$
^{173}Tm	8,24 ч	$^{174}\text{Yb}(\gamma, p)$	398,9 (87,9); 461,4 (6,9)	$(1,79 \pm 0,15) \cdot 10^5$

Сравнительно небольшой выход ^{167}Tm связан с тем, что он образуется в основном по реакции $^{168}\text{Yb}(\gamma, n)^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$, а доля ^{168}Yb в природной смеси составляет лишь 0,13%. Можно ожидать, что при использовании изотопно обогащенного материала выход увеличится пропорционально, и составит $\sim 6 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}^{-1}$. При облучении токами в сотни мкА в течение нескольких суток этого будет достаточно для наработки терапевтических количеств ^{167}Tm .

Для выделения тулия из облученной иттербиевой мишени использовали сорбент LN Resin. Было установлено, что эффективность разделения сильно зависит от массы иттербия (рисунок 25).

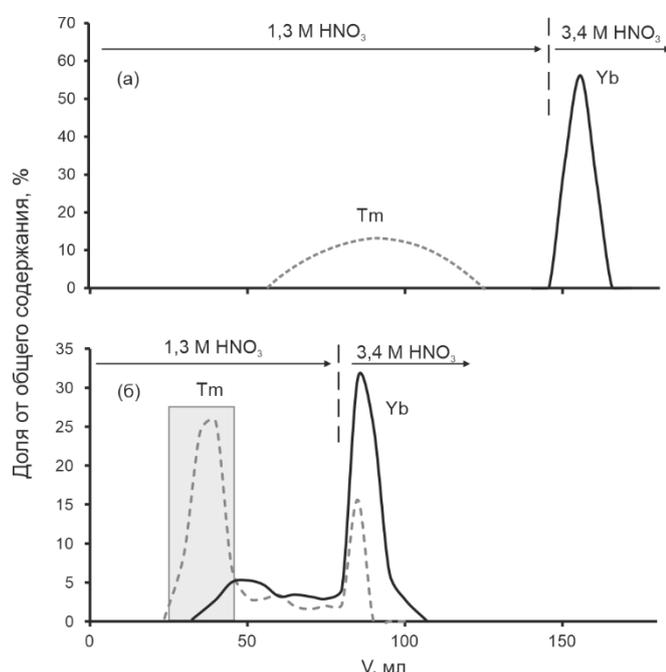


Рисунок 25 – Профиль элюирования Yb и Tm при массе Yb 2,8 мг (а) и 16,9 мг (б). Серым прямоугольником показана фракция Tm, использованная для дальнейшей очистки

Для разделения использовали мишень массой 16,9 мг в пересчете на металл. Добиться разделения за одну стадию при такой массе мишени на небольшой колонке не удастся. Поэтому на первой стадии была собрана фракция, содержащая 68% тулия и 9% иттербия (1,5 мг) и разделение было повторено. По гамма-спектрам был оценен верхний предел содержания ^{169}Yb в 0,12% от активности ^{167}Tm . Это соответствует фактору разделения не меньше, чем $5,6 \cdot 10^3$. Основной долгоживущей радиоизотопной примесью является ^{168}Tm в количестве $\sim 0,8\%$ на ЕОВ.

Получение ^{161}Tb и ^{155}Tb . Для фотоядерного получения ^{161}Tb была облучена тонкая мишень $^{\text{nat}}\text{Dy}_2\text{O}_3$ пучком тормозных фотонов с максимальной энергией 55 МэВ на разрезном микротроне RTM-55 в НИИЯФ МГУ. В гамма-спектре облученной мишени идентифицированы пики, соответствующие радионуклидам диспрозия и тербия (рисунок 26), выход продуктов приведен в таблице 5.

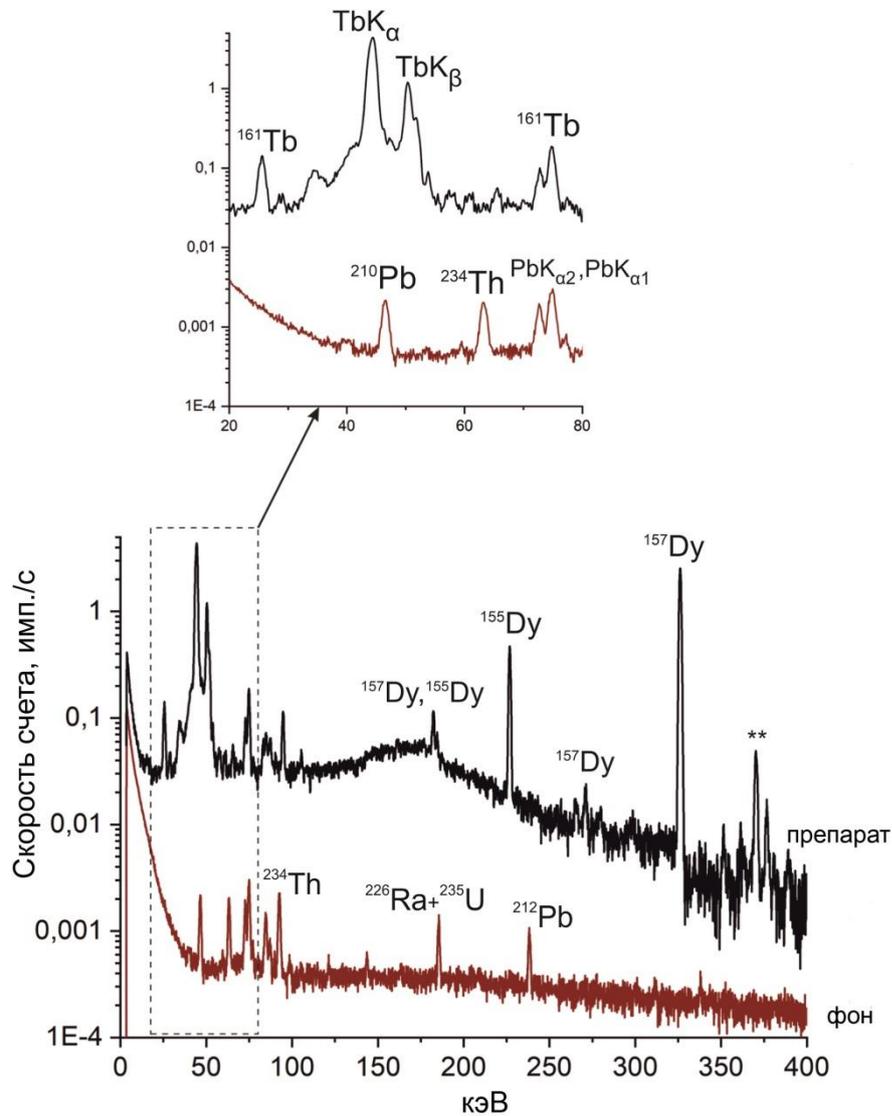


Рисунок 26 – Гамма-спектр облученной мишени. Звездочками обозначены пики суммирования гамма и рентгеновских квантов: 326,3 кэВ (^{157}Dy) + ~44 кэВ (TbK_α) и 326,3 кэВ (^{157}Dy) + ~50 кэВ (TbK_β). Время после EOB – 1,5 ч. Длительность измерения – 1500 с

Таблица 5 – Радионуклиды, идентифицированные в мишени $^{nat}\text{Dy}_2\text{O}_3$, облученной 55 МэВ гамма-квантами, их активности и выходы

Радионуклид	$T_{1/2}$	Пути образования	Гамма-линии, кэВ (%)	Выход, $\text{кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy2O3}}^{-1}$
^{155}Dy	9,9 ч	$^{156}\text{Dy}(\gamma, n)$ $^{158}\text{Dy}(\gamma, 3n)$	226,9 (68,7); 184,6 (3,39); 905,8 (2,46); 999,7 (2,45); 664,2 (2,25); 1155,5 (2,10); 498,6 (1,76); 1166,2 (1,70)	25±4
^{157}Dy	8,14 ч	$^{158}\text{Dy}(\gamma, n)$ $^{160}\text{Dy}(\gamma, 3n)$	326,3 (93); 182,4 (1,33); 265,5 (0,17)	249±15
^{155}Tb	5,32 сут	$^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{156}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{158}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	105,3 (25,1)	1,6±0,3*
^{160}Tb	72,3 сут	$^{161}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{162}\text{Dy}(\gamma, pn)$ $^{163}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	879,4 (30,1); 298,6 (26,1); 966,2 (25,1)	1,0±0,1
^{161}Tb	6,89 сут	$^{162}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{163}\text{Dy}(\gamma, pn)$ $^{164}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	25,7 (23,2); 74,6 (10,2)	14,4±0.3
^{163}Tb	19,5 мин	$^{164}\text{Dy}(\gamma, p)$	351,2 (26); 389,8 (24); 494,5 (22,5); 421,9 (11,5); 533,0 (9,5); 316,4 (8,3); 250,8 (6,7); 347,8 (6,2); 338.5 (4,5)	2200±300

* Активность ^{155}Tb рассчитана на 40 часов после ЕОВ, когда накопление ^{155}Tb из ^{155}Dy проходит через максимум, исходя из выхода ^{155}Dy

В настоящей работе показана принципиальная возможность получения ^{161}Tb и ^{155}Tb фотоядерным методом. Выход (γ, p)-реакций на тяжелых ядрах невысокий из-за кулоновского барьера, и $^{162}\text{Dy}(\gamma, p)$ не является исключением. В условиях эксперимента (тонкая мишень и тонкий конвертер) он составил для ^{161}Tb $14,4 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy2O3}}^{-1}$. Использование мишени естественного изотопного состава не позволяет добиться высокой изотопной чистоты. Содержание долгоживущей примеси ^{160}Tb составило 7,3% по активности от ^{161}Tb на ЕОВ, что несколько меньше, чем при использовании дейтронов. Можно ожидать, что использование обогащенной по ^{162}Dy мишени и оптимизация энергии пучка позволит увеличить радиоизотопную чистоту, поскольку (γ, p)-реакции, как правило, имеют значительно более высокие сечения, чем (γ, pn). Настоящий метод вряд ли может быть перспективен для наработки ^{161}Tb в медицинских количествах, однако может быть полезен для

получения небольших количеств для опытов *in vitro* и клинических испытаний в тех случаях, когда реакторный ^{161}Tb не доступен.

Выход ^{155}Dy составил $25 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}_{\text{Dy2O3}}^{-1}$, что при распаде дает $1,6 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}_{\text{Dy2O3}}^{-1}$ ^{155}Tb на момент максимального накопления (40 ч после ЕОВ). В случае с ^{155}Tb переход к изотопно обогащенной мишени (^{156}Dy) может дать значительный положительный эффект, так как образование этого радионуклида идет по каналу (γ, n) через промежуточное образование ^{155}Dy . Причем период полураспада ^{155}Dy позволяет провести радиохимическое выделение промежуточного продукта, и тем самым избавиться от возможных изотопных примесей, образующихся по (γ, pxn)-каналам. Проблемой, ограничивающей практическое использование предлагаемого метода, является низкое содержание ^{156}Dy (0,056%) в природной смеси изотопов.

Выделение радиоизотопов тербия из диспрозиевой мишени проводили методом экстракционной хроматографии на сорбенте LN Resin. Возможность разделения проверяли при двух разных массах, загружаемых на колонку: 2 и 20 мг в пересчете на металлический диспрозий. В первом разделении использовали раствор, содержащий 2 мг диспрозия (рисунок 27).

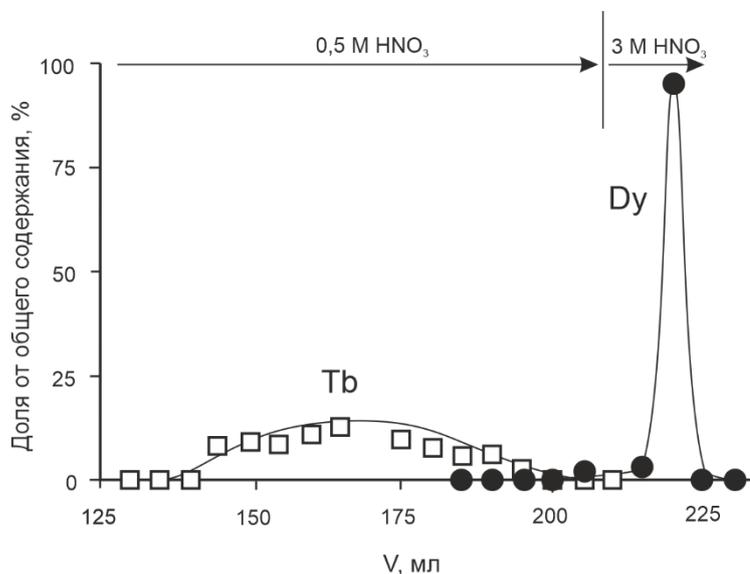


Рисунок 27 – Хроматограмма выделения ^{161}Tb при загрузке 2 мг диспрозия (в пересчете на металл)

Было показано, что при загрузке 2 мг Dy разделение проходит успешно. С увеличением массы диспрозия до 20 мг хроматографическое поведение как макро-, так и микрокомпонентов резко меняется и разделение диспрозия и тербия ухудшается, что может быть связано с превышением максимальной емкости смолы.

Получение ^{161}Tb облучением в реакторе ^{160}Gd

В настоящей работе был использован реакторный метод получения ^{161}Tb из гадолиния, обогащенного по изотопу ^{160}Gd , впервые описанный Лехенбергер с коллегами [10] (рисунок 28). Тербий-161 рассматривается как аналог ^{177}Lu , и получается в реакторе без носителя по аналогичной схеме. Затраты на производство ^{161}Tb не превышают соответствующие для ^{177}Lu , получаемого из ^{176}Yb . Выход обоих радионуклидов в реакторе соизмерим, стоимость исходного сырья в случае тербия даже ниже. При этом благодаря наличию Оже- и конверсионных электронов в спектре, ^{161}Tb более эффективно поражает раковые клетки.

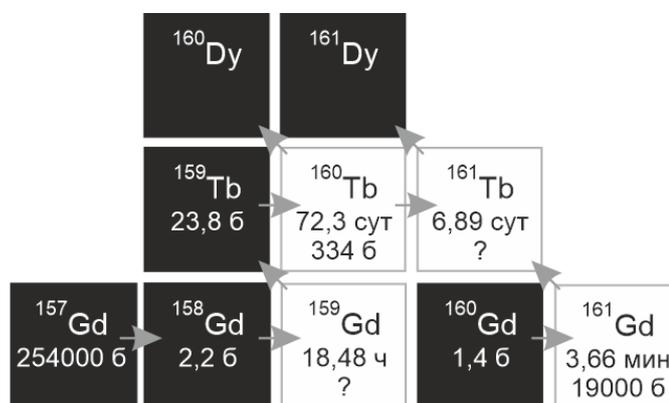


Рисунок 28 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующие получение ^{161}Tb в реакторе без носителя

Для получения ^{161}Tb облучали $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ в кварцевой ампуле, масса материала составляла ~ 10 мг в пересчете на металл. Для контроля параметров облучения в алюминиевое ампульное устройство сверху и снизу ампулы помещали мониторы нейтронного потока Nb, Co(Al), Fe, Ni, Au(Al). На основании приведенной активности были рассчитаны характеристики нейтронного поля в месте облучения ампулы (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристики поля нейтронов, действовавших на образец при облучении

Энергетический диапазон	Плотность потока, $\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{МВт}^{-1}$
От 10^{-5} до 0,625 эВ	$1,7\cdot 10^{13}$
от 0,625 эВ до 5,5 кэВ	$9,3\cdot 10^{12}$
От 5,5 кэВ до 3,0 МэВ	$4,5\cdot 10^{12}$
От 3,0 МэВ до 17 МэВ	$6,8\cdot 10^{11}$

Облученную ампулу вскрывали, $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ растворяли при небольшом нагревании в 4 М HNO_3 . Для отделения Tb от Gd раствор последовательно пропускали через четыре хроматографические колонки, заполненные соответственно DGA Resin, LN Resin, DGA и Resin Prefilter, меняя среду раствора, как это показано на рисунке 29.

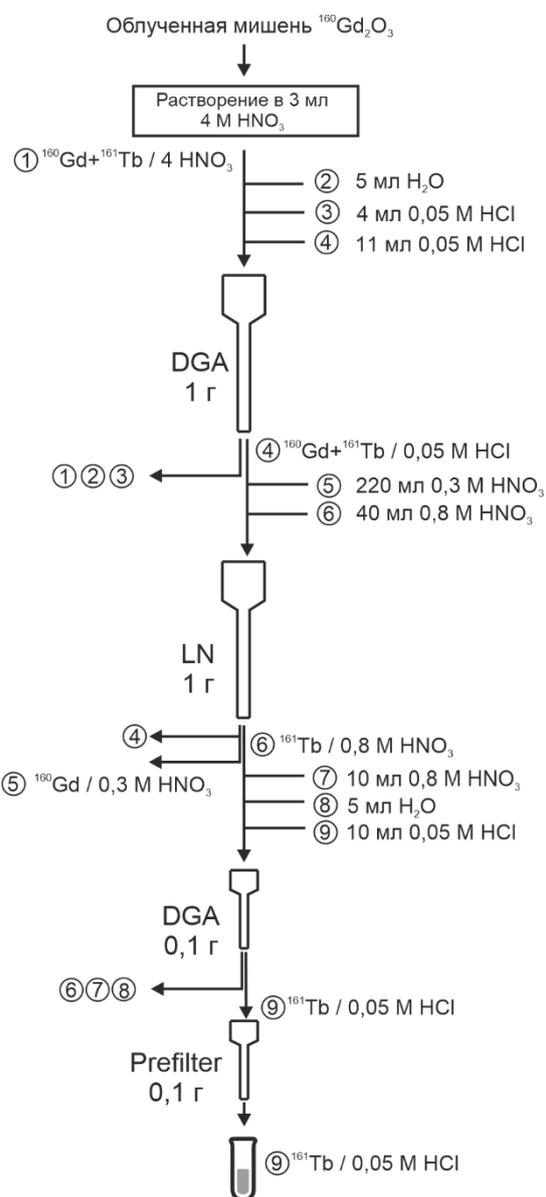


Рисунок 29 – Схема выделения ^{161}Tb из облученной нейтронами ^{160}Gd мишени

Первая колонка, заполненная DGA Resin, предназначалась для смены среды с 4 М HNO_3 на 0,05 HCl , в которой можно осуществить сорбцию на LN Resin. В крепкой азотной кислоте оба металла прочно сорбируются на DGA Resin. В 0,05 М HCl оба смываются, но Gd чуть легче, что позволяет на этой

стадии сбросить около 30% Gd, потеряв не более 3% Tb (рисунок 30). Уменьшение массы Gd в системе улучшает дальнейшее разделение Gd и Tb на LN Resin.

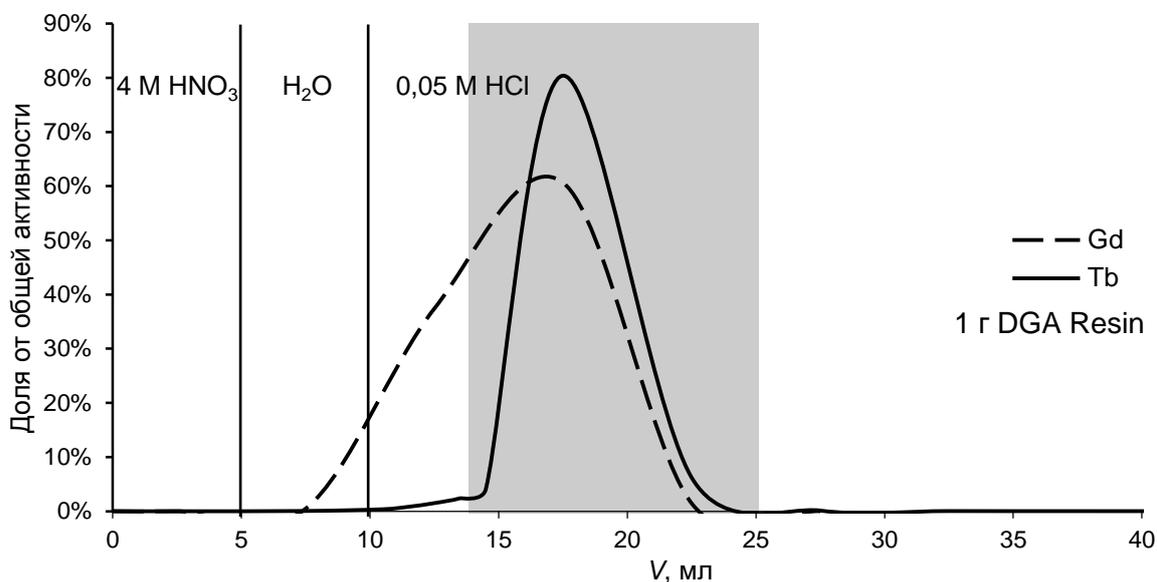


Рисунок 30 – Профиль элюирования Gd и ¹⁶¹Tb на DGA Resin, длина колонки 24 см, масса сорбента 1 г. Прямоугольником отмечена собранная фракция тербия

Основной этап разделения Tb и Gd происходит на следующей стадии на колонке LN Resin. Эффективность разделения существенно зависят от массы Gd, загруженного на колонку. Было проведено дополнительное исследование коэффициентов распределения Tb и Gd в зависимости от введенной массы гадолиния (рисунок 31).

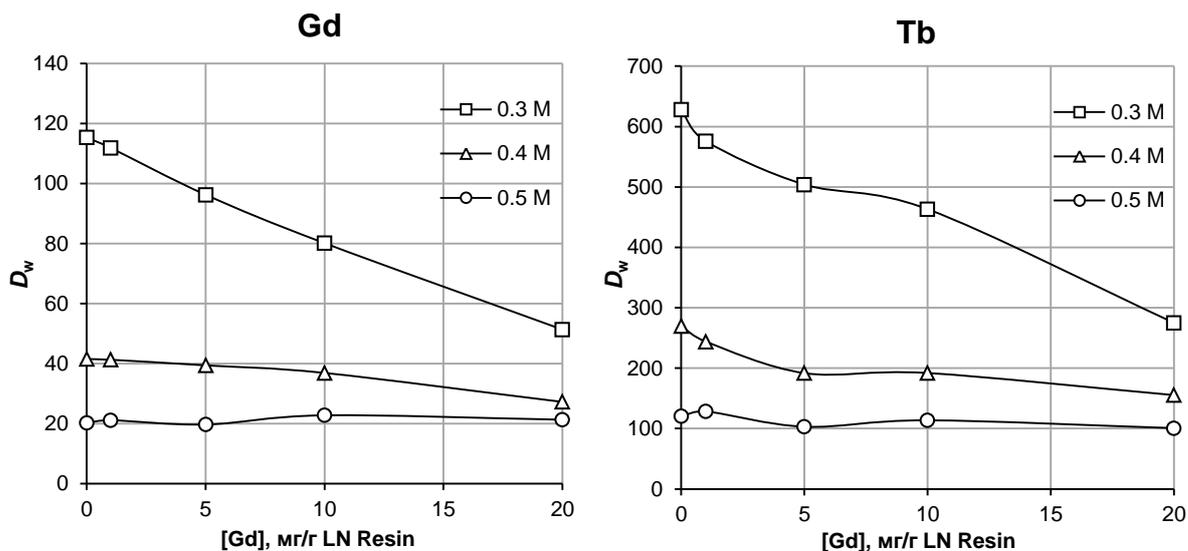


Рисунок 31 – Коэффициенты распределения Gd и Tb в присутствии макроколичеств Gd в среде HNO_3 на LN Resin

На основании полученных значений D_w было решено смывать Gd 0,3 M HNO_3 , поскольку в этой области наблюдается наибольшее различие между Gd и Tb. Для элюирования тербия использовали 0,7 M HNO_3 , более крепкие растворы смывают тербий быстрее, но одновременно будут смывать и диспрозий, который может присутствовать в виде примеси, а также образуется при радиоактивном распаде ^{161}Tb . Профиль элюирования приведен на рисунке 32.

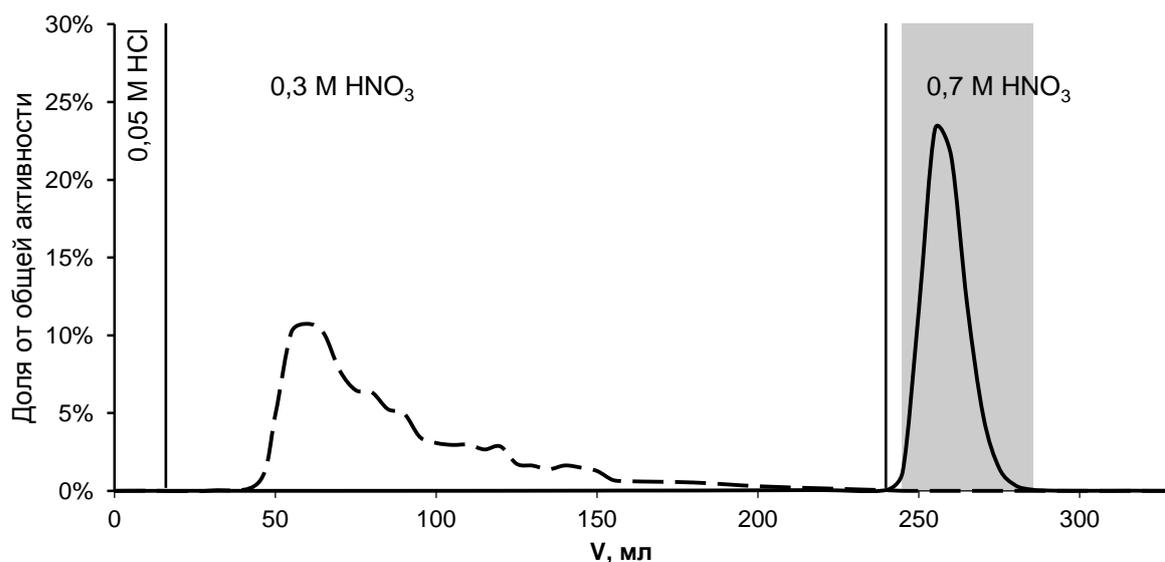


Рисунок 32 – Профиль элюирования Gd и ^{161}Tb на колонке LN Resin массой 1 г, масса ^{160}Gd 11,7 мг

На следующем этапе ^{161}Tb снова концентрировали на небольшой колонке DGA Resin, и переводили в солянокислую форму, подходящую для получения меченых соединений. Чтобы избежать загрязнения продукта органическими примесями с колонки, проводили дополнительную очистку на смоле Prefilter. Радионуклидную чистоту продукта определяли гамма-спектрометрически. Доля ^{160}Tb составила $8,3 \cdot 10^{-5}\%$ на момент отправки. Содержание Gd в продукте, определенное методом ICP-AES составило 0,5-50 ppb.

Заключение

На основании измеренных в работе сечений показано, что ядерные реакции под действием альфа-частиц и ^3He являются эффективным способом получения $^{149,152,155}\text{Tb}$ в количествах, достаточных для медицинского применения и с приемлемой радиоизотопной чистотой. Измеренные выходы фотоядерных реакций позволяют сделать вывод, что фотоядерный метод получения эффективен для ^{47}Sc , тогда как (γ, p) -реакции на тяжелых ядрах имеют невысокие выходы, и могут быть использованы лишь для получения небольших количеств ^{177}Lu , ^{167}Tm , ^{161}Tb . Экстракционная хроматография позволяет эффективно выделить радиоактивные изотопы РЗЭ из облученных мишеней. Партии ^{161}Tb активностью в сотни МБк были произведены на реакторе ИР-8 путем облучения ^{160}Gd и последующего экстракционно-хроматографического разделения. Процесс может быть масштабирован по меньшей мере на порядок без существенных изменений технологии. Полученные в работе экспериментальные результаты и разработанные подходы могут стать научной базой для промышленного получения медицинских радиоизотопов.

Выводы

1. Экспериментально измерены сечения реакций на ядрах ^{151}Eu , $^{\text{nat}}\text{Gd}$, ^{155}Gd под действием альфа-частиц в диапазоне энергий до ~ 60 МэВ и на ^{151}Eu под действием ^3He в диапазоне энергий до ~ 70 МэВ. Большая часть этих данных получена впервые.
2. Разработан новый метод получения ^{149}Tb , включающий облучение мишени ^{151}Eu частицами ^3He и двухстадийное радиохимическое выделение ^{149}Tb . В оптимальном диапазоне $70 \rightarrow 40$ МэВ может быть получено $\sim 38,9$ МБк \cdot мкА $^{-1}\cdot$ ч $^{-1}$ или ~ 231 МБк \cdot мкА $^{-1}$ при насыщении, что достаточно для терапевтических целей.

3. Разработан метод получения ^{152}Tb , включающий облучение мишени ^{151}Eu альфа-частицами и радиохимическое выделение ^{152}Tb . В оптимальном диапазоне 42→34 МэВ выход составит 30 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ или ~220 МБк·мкА⁻¹ при 8-часовом облучении. Этой активности достаточно для применения в медицине.
4. Разработан новый метод получения ^{155}Tb через промежуточное выделение ^{155}Dy , основанный на облучении $^{\text{nat}}\text{Gd}$ или ^{155}Gd альфа-частицами. Метод позволяет получить 118 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ ^{155}Dy при 54 МэВ на обогащенной до 90% мишени с высокой радиоизотопной чистотой, что приводит к получению 105 МБк·мкА⁻¹ ^{155}Tb при длительном облучении мишени и переработке через 40 ч после ЕОВ. Этой активности достаточно для применения в медицине.
5. Предложен способ одновременной наработки ^{155}Tb и ^{152}Tb на пучке альфа-частиц энергией 60 МэВ с использованием тандемной мишени $^{155}\text{Gd}/^{151}\text{Eu}$, что позволяет более эффективно использовать пучок.
6. Реализовано фотоядерное получение ^{47}Sc из $^{\text{nat}}\text{Ti}$, $^{155,161}\text{Tb}$ из $^{\text{nat}}\text{Dy}$, ^{177}Lu из $^{\text{nat}}\text{Hf}$, ^{167}Tm из $^{\text{nat}}\text{Yb}$. Измерены выходы реакций, разработаны радиохимические методики выделения. Показана перспективность фотоядерного метода для получения ^{47}Sc .
7. Реализован способ получения ^{161}Tb , включающий облучение мишени ^{160}Gd на реакторе ИР-8 и экстракционно-хроматографическое выделение продукта. Получены и охарактеризованы пробные партии продукта активностью до 300 МБк. Обоснована возможность получения терапевтических доз ^{161}Tb .

Список сокращений, использованных в тексте

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты

РЗЭ – редкоземельные элементы

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография

EOS – Время окончания разделения (End of separation)

ЕОВ – Время окончания облучения (End of bombardment)

ICP-AES – Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой

TTY – Выход на толстой мишени (thick target yield)

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, и входящих в ядро РИНЦ

1. Moiseeva A.N. Co-production of ^{155}Tb and ^{152}Tb irradiating $^{155}\text{Gd}/^{151}\text{Eu}$ tandem target with a medium energy α -particle beam / A.N. Moiseeva, K.A. Makoveeva, E.B. Furkina, E.V. Artyushova, M.N. German, I.A. Khomenko, A.L. Konevega, E.S. Kormazeva, V.I. Novikov, N.V. Aksenov, N.S. Gustova, **R.A. Aliev** // Nuclear Medicine and Biology. – 2023. – V. 126–127 – P. 108389. (WoS, JIF 3,6; 1 п.л./50%)
2. Moiseeva A.N. New method for production of ^{155}Tb via ^{155}Dy by irradiation of $^{\text{nat}}\text{Gd}$ by medium energy alpha particles / A.N. Moiseeva, **R.A. Aliev**, E.B. Furkina, V.I. Novikov, V.N. Unezhev // Nuclear Medicine and Biology. – 2022. – V. 106–107. – P. 52–61. (WoS, JIF 3,6; 1 п.л./50%)
3. Moiseeva A.N. Cross section measurements of $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$ reaction: new opportunities for medical alpha emitter ^{149}Tb production / A.N. Moiseeva, **R.A. Aliev**, V.N. Unezhev, V.A. Zagryadskiy, S.T. Latushkin, N.V. Aksenov, N.S. Gustova, M.G. Voronuk, G.Y. Starodub, A.A. Ogloblin // Scientific Reports. – 2020. – V. 10. – P. 508. (WoS, JIF 3,8; 0,5 п.л./50%)
4. Kazakov A.G. Separation of radioisotopes of terbium from a europium target irradiated by 27 MeV α -particles / A.G. Kazakov, **R.A. Aliev**, A.Y. Bodrov, A.B. Priselkova, S.N. Kalmykov // Radiochimica Acta. – 2018. – V. 106, №2. – P. 135–140. (WoS, JIF 1,4; 0,7 п.л./50%)
5. **Aliev R.A.** Production of medical radioisotope ^{167}Tm by photonuclear reactions on natural ytterbium / **R.A. Aliev**, A.B. Priselkova, V.V. Khankin, V.G. Petrov, S.S. Belyshev, A.A. Kuznetsov // Nuclear Instruments Methods in Physics Research Section B – Beam Interaction with Materials and Atoms. – 2021. – V. 508. – P. 19–23. (WoS, JIF 1,4; 0,6 п.л./75%)
6. **Aliev R.A.** Photonuclear production of medically relevant radionuclide ^{47}Sc / **R.A. Aliev**, S.S. Belyshev, E.B. Furkina, V.V. Khankin, A.A. Kuznetsov, L.Z. Dzhilavyan, A.B. Priselkova, B.S. Ishkhanov // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2020. – V. 326. – P. 1099–1106. (WoS, JIF 1,5; 0,7 п.л./60%)
7. **Алиев Р.А.** Использование ускоренных ионов гелия для производства радионуклидов: нужны ли нам пучки альфа-частиц? / **Р.А. Алиев**, А.Н. Моисеева, К.А. Сергунова, Е.С. Кормазева // Российские нанотехнологии. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 520-527. (РИНЦ ИФ 0,661) (**Aliev R.A.** On the Use of Accelerated Helium Ions for Radionuclide Production: are Beams of Alpha Particles Needed? / **R.A. Aliev**, A.N. Moiseeva, K.A. Sergunova, E.S. Kormazeva //

Nanobiotechnology Reports. – 2023. – V. 18. – P. 598–605. (WoS, JIF 0,5; 1,1 п.л./70%)

8. Моисеева А.Н. Получение короткого аналога соматостатина, меченного ^{155}Tb / А.Н. Моисеева, **Р.А. Алиев**, В.Н. Осипов, Д.С. Хачатрян // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 9. – С. 2249-2253. (РИНЦ ИФ 1,406) (Moiseeva A.N. Preparation of ^{155}Tb -labeled short somatostatin analog / A.N. Moiseeva, **R.A. Aliev**, V.N. Osipov, D.S. Khachatryan // Russian Chemical Bulletin. – 2023. – V. 72 – P. 2249-2254. (WoS, JIF 1,7; 0,8 п.л./30%)

9. Fedotova A.O. Photonuclear production of medical radioisotopes ^{161}Tb and ^{155}Tb / A.O. Fedotova, **R.A. Aliev**, B.V. Egorova, E.S. Kormazeva, A.L. Konevega, S.S. Belyshev, V.V. Khankin, A.A. Kuznetsov, S.N. Kalmykov // Applied Radiation and Isotopes. – 2023. – V. 198. – P. 110840. (WoS, JIF 1,6; 0,8 п.л./50%)

10. Fedotova A.O. [^{161}Tb]Tb-Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA: A potential radiopharmaceutical for the treatment of neuroendocrine tumors / A.O. Fedotova, B.V. Egorova, G.Yu. Aleshin, L.S. Zamurueva, **R.A. Aliev**, G.A. Posypanova, A.B. Priselkova, A.V. Kolotaev, D.S. Khachatryan, V.N. Osipov, S.N. Kalmykov // Mendeleev Communications. – 2023. – V. 33 – P. 469-471. (WoS, JIF 1,8; 0,8 п.л./30%)

11. **Алиев Р.А.** Получение короткоживущего терапевтического α -эмиттера ^{149}Tb облучением европия α -частицами энергией 63 МэВ. / **Р.А. Алиев**, В.А. Загрядский, С.Т. Латушкин, А.Н. Моисеева, В.И. Новиков, В.Н. Унежев, А.Г. Казаков // Атомная энергия. – 2020. – Т. 129, № 6. – С. 326-328. (РИНЦ ИФ 0,434) (**Aliev R.A.** Production of a Short-Lived Therapeutic α -Emitter ^{149}Tb by Irradiation of Europium by 63 MeV α -Particles / **R.A. Aliev**, V.A. Zagryadskiy, S.T. Latushkin, A.N. Moiseeva, V.I. Novikov, V.N. Unezhev, A.G. Kazakov // Atomic Energy. – 2021. – V. 129 – P. 337–340. (WoS, JIF 0,4; 0,2 п.л./60%)

12. Moiseeva A.N. Alpha particle induced reactions on ^{151}Eu : Possibility of production of ^{152}Tb radioisotope for PET imaging / A.N. Moiseeva, **R.A. Aliev**, V.N. Unezhev, N.S. Gustova, A.S. Madumarov, N.V. Aksenov, V.A. Zagryadskiy // Nuclear Instruments Methods in Physics Research Section B – Beam Interaction with Materials and Atoms. – 2021. – V. 497. – P. 59–64. (WoS, JIF 1,4; 0,7 п.л./50%)

13. **Aliev R.A.** Separation of ^{167}Tm , ^{165}Er and ^{169}Yb from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles / **R.A. Aliev**, I.A. Khomenko, E.S. Kormazeva // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2021. – V. 329. – P. 983–989. (WoS, JIF 1,5; 0,8 п.л./70%)

14. Kazakov A.G. Production of ^{177}Lu by hafnium irradiation using 55-MeV bremsstrahlung photons / A.G. Kazakov, S.S. Belyshev, T.Y. Ekatoeva, V.V. Khankin,

- A.A. Kuznetsov, **R.A. Aliev** // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2018. – V. 317. – P. 1469–1476. (WoS, JIF 1,5; 0,7 п.л./50%)
15. Соболев А.С. Радионуклиды, испускающие частицы с коротким пробегом, и модульные нанотранспортеры для их доставки в раковые клетки-мишени. / А.С. Соболев, **Р.А. Алиев**, С.Н. Калмыков // Успехи химии. – 2016. – Т. 85, № 9. – С. 901-1032. (РИНЦ ИФ 4,394) (Sobolev A.S. Radionuclides emitting short-range particles and modular nanotransporters for their delivery to target cancer cells / A.S. Sobolev, **R.A. Aliev**, S.N. Kalmykov // Russian Chemical Review. – 2016. – V. 85. P. 1011–1032. (WoS, JIF 7; 3 п.л./40%)
16. Krasikova R.N. The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals labeled with non-conventional radionuclides / R.N. Krasikova, **R.A. Aliev**, S.N. Kalmykov // Mendeleev Communications. – 2016. V. 26 – P. 85–94. (WoS, JIF 1,8; 2 п.л./40%)
17. Ostapenko V.S. Extraction chromatographic behavior of actinium and REE on DGA, Ln and TRU resins in nitric acid solutions / V.S. Ostapenko, A.N. Vasiliev, E.V. Lapshina, S.V. Ermolaev, **R.A. Aliev**, Y. Totstkiy, B.L. Zhuikov, S.N. Kalmykov // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2015. – V. 306. – P. 707–711. (WoS, JIF 1,5; 0,7 п.л./30%)
18. **Aliev R.A.** Isolation of Medicine-Applicable Actinium-225 from Thorium Targets Irradiated by Medium-Energy Protons / **R.A. Aliev**, S.V. Ermolaev, A.N. Vasiliev, V.S. Ostapenko, E.V. Lapshina, B.L. Zhuikov, N.V. Zakharov, V.V. Pozdeev, V.M. Kokhanyuk, B.F. Myasoedov, S.N. Kalmykov // Solvent Extraction and Ion Exchange. – 2014. – V. 32. – P. 468–477. (WoS, JIF 1,8; 0,7 п.л./50%)
19. Ermolaev S.V. Production of actinium, thorium and radium isotopes from natural thorium irradiated with protons up to 141 MeV / S.V. Ermolaev, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, S.N. Kalmykov, **R.A. Aliev**, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov // Radiochimica Acta. – 2012. – V. 100. – P. 223–229. (WoS, JIF 1,4; 0,8 п.л./30%)
20. Жуйков Б.Л. Получение актиния-225 и радия 223 при облучении тория ускоренными протонами / Б.Л. Жуйков, С.Н. Калмыков, С.В. Ермолаев, **Р.А. Алиев**, В.М. Коханюк, В.Л. Матушко, И.Г. Тананаев, Б.Ф. Мясоедов // Радиохимия. – 2011. – Т. 53, № 1. – С. 66-72. (РИНЦ ИФ 0,909) (Zhuikov B.L. Production of ²²⁵Ac and ²²³Ra by irradiation of Th with accelerated protons / B.L. Zhuikov, S.N. Kalmykov, S.V. Ermolaev, **R.A. Aliev**, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov // Radiochemistry. – 2011. – V. 53. – P. 73–80. (WoS, JIF 0,9; 0,8 п.л./20%)
21. Ковальчук М.В. Распределенный центр ядерной медицины НИЦ “Курчатовский институт”: история, современное состояние и перспективы

развития / М.В. Ковальчук, О.С. Нарайкин, К.А. Сергунова, Ю.А. Дьякова, А.Н. Черных, **Р.А. Алиев**, В.И. Максимов, С.В. Иванов, Н.Е. Тюрин, А.П. Солдатов, Г.И. Кленов, В.С. Хорошков // Кристаллография. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 801-817. (РИНЦ ИФ 0,839) (Kovalchuk M.V. Distributed Center for Nuclear Medicine of the NRC “Kurchatov Institute”: Historical Background, Current Status, and Evolution Outlook / M.V. Kovalchuk, O.S. Naraikin, K.A. Sergunova, Y.A. Dyakova, A.N. Chernykh, **R.A. Aliyev**, V.I. Maksimov, S.V. Ivanov, N.E. Tyurin, A.P. Soldatov, G.I. Klenov, V.S. Khoroshkov // Crystallography Reports. – 2022. – V. 67. – P. 745-759. (WoS, JIF 0,6; 1 п.л./10%))

Прочие публикации и патенты

22. Способ получения радиоизотопа Тербий-161. **Алиев Р.А.**, Загрядский В.А., Коневега А.Л., Курочкин А.В., Маковеева К.А., Моисеева А.Н., Фуркина Е.Б. Патент РФ #RU 2 803 641 С1, 19 сентября 2023 (50%)
23. Способ получения радиоизотопов тербий-154 и тербий-155. Загрядский В.А., **Алиев Р.А.**, Коневега А.Л., Моисеева А.Н., Скобелин И.И. Патент РФ #RU 2793294, 31 марта 2023 (20%)
24. Способ получения актиния-225 и изотопов радия и мишень для его осуществления (варианты). Жуйков Б.Л., Калмыков С.Н., **Алиев Р.А.**, Ермолаев С.В., Коханюк В.М., Коняхин Н.А., Тананаев И.Г., Мясоедов Б.Ф. Патент РФ #RU 2373589 С1, 20 ноября 2009 (30%)
25. Method for producing actinium-225 and isotopes of radium and target for implementing same. Zhuikov B.L., Kalmykov S.N., **Aliyev R.A.**, Ermolaev S.V., Kokhanyuk V.M., Koniakhin N.A., Tananaev I.G., Myasoedov B.F. US Patent #US9058908 B2, 16 June 2015 (30%)
26. Method for producing actinium-225 and isotopes of radium and target for implementing same. Zhuikov B.L., Kalmykov S.N., **Aliyev R.A.**, Ermolaev S.V., Kokhanyuk V.M., Koniakhin N.A., Tananaev I.G., Myasoedov B.F. Canadian Patent #CA 2,738,308, 18 March 2014 (30%)

Список литературы

1. Zagryadskii V.A. et al. Measurement of Terbium Isotopes Yield in Irradiation of ^{151}Eu Targets by ^3He Nuclei // At. Energy. 2017. Vol. 123, № 1. P. 55–58.
2. Beyer G.J. et al. Production routes of the alpha emitting ^{149}Tb for medical application // Radiochim. Acta. 2002. Vol. 90, № 5. P. 247–252.
3. Steyn G.F. et al. Cross sections of proton-induced reactions on ^{152}Gd , ^{155}Gd and ^{159}Tb with emphasis on the production of selected Tb

- radionuclides // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2014. Vol. 319. P. 128–140.
4. Challan M.B. et al. Excitation functions of radionuclides produced by proton induced reactions on gadolinium targets // Proc. 6th Conf. of Nuclear and Particle Physics / ed. Comsan M.N.H. Luxor, 2007. P. 159–168.
 5. Gayoso R.E., Sonzogni A.A., Nassiff S.J. (α ,pxn) Reactions on Natural Gadolinium // *ract.* 1996. Vol. 72, № 2. P. 55–60.
 6. Ichinkhorloo D. et al. Production cross sections of dysprosium, terbium and gadolinium radioisotopes from the alpha-particle-induced reactions on natural gadolinium up to 50 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2021. Vol. 499, № May. P. 46–52.
 7. Vermeulen C. et al. Cross sections of proton-induced reactions on natGd with special emphasis on the production possibilities of ^{152}Tb and ^{155}Tb // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2012. Vol. 275. P. 24–32.
 8. Barbaro F. et al. ^{155}Tb production by cyclotrons: what level of ^{155}Gd enrichment allows clinical applications? // *EJNMMI Phys.* 2024. Vol. 11, № 1. P. 26.
 9. Kazakov A.G. et al. Production of ^{177}Lu by hafnium irradiation using 55-MeV bremsstrahlung photons // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* Springer International Publishing, 2018. Vol. 317, № 3. P. 1469–1476.
 10. Lehenberger S. et al. The low-energy β - and electron emitter ^{161}Tb as an alternative to ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy // *Nucl. Med. Biol.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 38, № 6. P. 917–924.