

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи



Алиев Рамиз Автандилович

**Новые методы получения медицинских радиоизотопов
редкоземельных элементов**

Специальность 1.4.13. Радиохимия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2024

Оглавление

Список основных сокращений.....	6
Введение	8
Глава 1. Радионуклиды для ядерной медицины, их получение и применение	19
1.1. Роль радионуклидов в ядерной медицине.....	19
1.1.1. Таргетные радиофармпрепараты	19
1.1.2. Виды испускаемого излучения и масштаб его воздействия.....	21
1.1.3. Концепция тераностики	25
1.1.4. Предварительное нацеливание (претаргетинг)	26
1.1.5. Радиоактивный распад и химические связи	27
1.1.6. Важность химических свойств радионуклида	28
1.2. Методы производства радионуклидов	29
1.2.1. Реакции под действием нейтронов	29
1.2.2. Реакции под действием протонов	34
1.2.3. Реакции под действием альфа-частиц и ионов ^3He	39
1.2.4. Реакции под действием фотонов.....	41
1.3. Медицинские радиоизотопы РЗЭ	44
1.3.1. Общая характеристика радиоизотопов РЗЭ	44
1.3.2. Бета-излучатели	46
1.3.3. Нейтронодефицитные радиоизотопы – излучатели позитронов, конверсионных и Оже-электронов	52
1.3.4. Альфа-излучатели.....	59
1.3.5. Ex vivo и in vivo генераторные системы	60
1.4. Современные тенденции в применении РЗЭ в ядерной медицине.....	64
1.4.1. Радиоиммунотерапия	64
1.4.2. Препараты, нацеленные на соматостатиновые рецепторы	65
1.4.3. Препараты, нацеленные на хемокиновые рецепторы	71
1.4.4. Лиганды фолатных рецепторов.....	72
1.4.5. Лиганды бомбезиновых рецепторов.....	73
1.4.6. Препараты для лечения рака предстательной железы	74
1.4.7. Препараты, нацеленные на белок активации фибробластов	78
1.5. Новые тренды в получении медицинских радиоизотопов РЗЭ	81
1.5.1. Онлайн масс-сепарация	81
1.5.2. Офлайн масс-сепарация.....	83
1.5.3. Реакции под действием ионов с $Z = 3-10$	83
1.5.4. Выделение из мишеней – поглотителей пучка.....	84
1.6. Выделение радиоизотопов РЗЭ из облученных мишеней	85

1.6.1. Катионообменная хроматография	86
1.6.2. Жидкостная экстракция	87
1.6.3. Экстракционная хроматография	89
1.7. Основное содержание главы 1.....	96
Глава 2. Методы исследования	99
2.1. Характеристики использованных материалов.....	99
2.1.1. Материалы мишеней	99
2.1.2. Сорбенты для хроматографии.....	100
2.1.3. Химреактивы.....	101
2.2. Измерение активности и химический анализ.....	101
2.2.1. Гамма-спектрометрический анализ.....	101
2.2.2. Альфа-спектрометрический анализ.....	104
2.2.3. Оптическая спектроскопия	105
2.2.4. Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой.....	105
2.3. Эксперименты на циклотроне	106
2.3.1. Характеристики циклотрона У-150.....	106
2.3.2. Изготовление циклотронных мишеней.....	107
2.3.3. Облучение мишеней на циклотроне и измерение сечений реакций под действием заряженных частиц.....	112
2.4. Фотоядерные эксперименты	118
2.4.1. Разрезной микротрон RTM -55.....	118
2.4.2. Мишени для облучения гамма-квантами	119
2.4.3. Облучение мишеней на разрезном микротроне и расчет выходов фотоядерных реакций....	120
2.5. Реакторные эксперименты	122
2.5.1. Исследовательский реактор ИР-8	122
2.5.2. Мишени для облучения в реакторе	124
2.5.3. Облучение мишеней в реакторе ИР-8	125
2.6. Радиохимические процедуры	127
2.6.1. Вскрытие и растворение мишеней	127
2.6.2. Восстановление европия до Eu(II).....	129
2.6.3. Определение коэффициентов распределения.....	130
2.6.4. Экстракционная хроматография	130
2.6.5. Выделение ^{47}Sc Из облученных фотонами титановых мишеней	133
2.6.6. Выделение ^{177}Lu из облученных фотонами гафниевых мишеней.....	134
2.6.7. Выделение ^{167}Tm из облученных фотонами иттербиевых мишеней.....	134
2.6.8. Выделение изотопов тербия из облученных фотонами диспрозиевых мишеней.....	135
2.6.9. Выделение ^{161}Tb из облученной в реакторе мишени ^{160}Gd	136

2.7. Основное содержание главы 2.....	137
Глава 3. Получение радиоизотопов тербия ^{149}Tb и ^{152}Tb в реакциях $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},\text{xn})$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,\text{xn})$	139
3.1. Ядерная реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},\text{xn})$ как способ получения ^{149}Tb и ^{152}Tb	140
3.1.1. Контроль параметров пучка	140
3.1.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней	142
3.1.3. Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},\text{xn})$	144
3.1.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{149}Tb и ^{152}Tb	149
3.2. Ядерная реакция $^{151}\text{Eu}(\alpha,\text{xn})$ как путь получения ^{152}Tb и ^{149}Tb	152
3.2.1. Мониторинг параметров пучка	152
3.2.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней	153
3.2.3. Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha,\text{xn})$	156
3.2.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{152}Tb и ^{149}Tb	161
3.3. Радиохимический метод выделения радиоизотопов тербия из европиевых мишеней	163
3.3.1. Восстановление европия до двухвалентного состояния и осаждение EuSO_4	163
3.3.2. Экстракционно-хроматографическое поведение европия, гадолиния и тербия на TRU resin. 165	
3.3.3. Экстракционно-хроматографическое поведение европия, гадолиния и тербия на LN resin ... 167	
3.3.4. Практическая реализация получения ^{149}Tb по реакции $^{\text{nat}}\text{Eu}(\alpha,\text{x})$	168
3.4. Сравнение реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},\text{xn})$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,\text{xn})$ с другими способами получения радиоизотопов тербия	173
3.4.1. Тербий-149	173
3.4.2. Тербий-152	176
3.5. Основное содержание главы 3.....	180
Глава 4. Получение ^{155}Tb в реакциях $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$	181
4.1. Ядерная реакция $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$ как путь получения ^{155}Tb	181
4.1.1. Мониторинг параметров пучка при облучении мишеней из $^{\text{nat}}\text{Gd}$ альфа-частицами	181
4.1.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней из $^{\text{nat}}\text{Gd}$	183
4.1.3. Функции возбуждения реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$	185
4.1.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{155}Tb на $^{\text{nat}}\text{Gd}$	195
4.2. Ядерная реакция $^{155}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$ как путь получения ^{155}Tb	199
4.2.1. Мониторинг параметров пучка при облучении мишеней из $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ альфа-частицами	199
4.2.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней из $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$	200
4.2.3. Функции возбуждения реакций $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$	200
4.2.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{155}Tb на $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$	205
4.3. Получение ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy	207
4.4. Одновременное получение ^{152}Tb и ^{155}Tb	211
4.5. Сравнение реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,\text{x})$ с другими способами получения ^{155}Tb	217
4.6. Основное содержание главы 4.....	222

Глава 5. Фотоядерное получение радиоизотопов редкоземельных элементов.....	223
5.1. Фотоядерный метод получения ^{47}Sc	223
5.1.1. Выходы ядерных реакций.....	223
5.1.2. Хроматографическое разделение титана и скандия	226
5.2. Фотоядерный метод получения ^{177}Lu	227
5.2.1. Выходы ядерных реакций.....	227
5.2.2. Хроматографическое разделение лютеция и гафния	231
5.3. Фотоядерный метод получения ^{167}Tm	235
5.3.1. Выходы ядерных реакций.....	235
5.3.2. Хроматографическое разделение иттербия и тулия	237
5.4. Фотоядерный метод получения ^{161}Tb	240
5.4.1. Выходы ядерных реакций.....	240
5.4.2. Хроматографическое разделение диспрозия и тербия	243
5.5. Сравнение фотоядерных путей получения с существующими	247
5.5.1. Скандий-47	247
5.5.2. Тулий-167.....	257
5.5.3. Тербий-161	261
5.5.4. Лютеций-177	264
5.6. Основное содержание главы 5.....	268
Глава 6. Получение ^{161}Tb облучением в реакторе ^{160}Gd	271
6.1. Облучение мишеней в реакторе	271
6.1.1. Мониторинг параметров облучения	271
6.1.2. Радионуклидный состав и активность облученных мишеней.....	275
6.2. Выделение ^{161}Tb из облученной гадолиниевой мишени.....	277
6.2.1. Общая схема разделения и последовательность стадий	277
6.2.2. Уменьшение объема и кислотности среды на колонке DGA Resin	279
6.2.3. Выделение ^{161}Tb на колонке LN Resin	280
6.2.4. Концентрирование ^{161}Tb на DGA Resin.....	283
6.2.5. Очистка ^{161}Tb на Prefilter Resin.....	284
6.3. Контроль качества	285
6.3.1. Гамма-спектрометрический анализ.....	285
6.3.2. Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой.....	287
6.4. Основное содержание главы 6.....	287
Заключение	288
Выводы	290
Список литературы	292
Благодарности	327

Список основных сокращений

- АУ – ампульное устройство
- ГДР – гигантский дипольный резонанс
- ДГА (DGA) – дигликольамид
- КМФО (CMPO) – карбамоил фосфиноксид
- КМФР – комбинированная модель фотоядерных реакций
- к.ч. – координационное число
- ЛПЭ – линейная передача энергии
- МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАИ – нейтронно-активационные индикаторы
- ОСАИ – образцовые спектрометрические источники альфа-излучения
- ос.ч. – особо чистый
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПММА – полиметилметакрилат
- ПСМА (PSMA) – простатспецифический мембранный антиген
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография
- РЗЭ – редкоземельные элементы
- РПЖ – рак предстательной железы
- РФА – рентгено-флуоресцентный анализ
- РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат
- ТБФ (TBP) – трибутилфосфат
- ч.д.а. – чистый для анализа
- ATSM – диацетил-bis(N4-метилтиосемикарбазон)
- ДТРА – diethylenetriaminepentaacetic acid / диэтилен триаминпентауксусная кислота
- DOTA – 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrayl)tetraacetic acid
- EGFR - epidermal growth factor receptor / рецепторы эпидермального фактора роста
- EOS – end of separation / время окончания разделения
- EOB – end of bombardment / время окончания облучения
- EXFOR – Experimental Nuclear Reaction Data / Экспериментальные данные по ядерным реакциям
- FAP – fibroblast activation protein / белок активации фибробластов
- FDA – Food and drug administration / Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
- FDG – fluorodeoxyglucose / 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза

GPCRs – G-protein-coupled receptors / рецепторы G-белка
HDEHP – di(2-ethylhexyl)phosphoric acid / ди-(2-этилгексил)-фосфорная кислота (Д2ЭГФК)
H[DTMPP] – bis-(2,4,4-Trimethyl-1-Pentyl) Phosphinic Acid / ди-(2,4,4-триметил-1-пентил) фосфиновая кислота
HEH[ENP] – 2-ethylhexyl (2-ethylhexyl) phosphonic acid / 2-этилгексил 2-этилгексилфосфоновая кислота
 α -HIBA – α -hydroxyisobutyric acid / гидроксиизомасляная кислота
ICP-AES – Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy / Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой
ISOL – isotope separation online / онлайн разделение изотопов
MIBG – metaiodobenzylguanidine / метайодбензилгуанидин
NOTA – 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid / 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота
ppb – part per billion / частей на миллиард
ppm – part per million / частей на миллион
SRIM – Stopping and Range of Ions in Matter / торможение и пробег ионов в веществе
SSTR2 – somatostatin receptor 2 / соматостатиновый рецептор 2-го типа
TENDL – TALYS-based evaluated nuclear data library / библиотека ядерных данных, основанная на коде TALYS
TTY – thick target yield / выход на толстой мишени

Введение

Актуальность темы исследования. В мире ежегодно проводится около 40 млн медицинских процедур с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (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. 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, распадающиеся путем электронного захвата, приводит к повышению роли ускорительных путей получения. На пике интереса находятся радиоизотопы редкоземельных элементов (РЗЭ) – лютеция, 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. Настоящая работа направлена на разработку новых методов получения медицинских радиоизотопов РЗЭ, что создаст условия для более широкого их применения. Особое внимание в работе уделяется нестандартным подходам – использованию ионов гелия и фотоядерным реакциям.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, связанные новыми медицинскими изотопами РЗЭ, ведутся во многих ведущих научных центрах. В частности, в Институте Пауля Шерпера (Paul Scherrer Institut) 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, а также реакции под действием нейтронов (^{161}Tb). Эксперименты на пучках протонов высокой энергии проводятся на синхротроне Юлихского исследовательского центра в Германии (Forschungszentrum Jülich GmbH) [1] и в рамках проекта CERN MEDICS, реализуемого Европейской организацией ядерных исследований (CERN). Этот проект предусматривает получение целого ряда радиоизотопов РЗЭ без носителя - ^{149}Tb , ^{155}Tb , ^{165}Tm , ^{169}Er , ^{175}Yb [2]. 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 [3], TRIUMF, Канада [4]).

Однако существуют лишь единичные установки, на которых он может быть реализован. Метод получения ^{161}Tb путем облучения ^{160}Gd в реакторе хорошо разработан, и реализуется, в частности, на реакторах FRM-II (Мюнхен, Германия) [5], BER II (Берлин, Германия) [5], RHF Institut Laue Langevin (Гренобль, Франция) [6], SAFARI-1, South African Nuclear Energy Corporation (ЮАР) [6], TRIGA 2000 (Bandung Institute of Technology, Индонезия) [7] и на спалляционном источнике нейтронов (SINQ, Paul Scherrer Institut [6], Швейцария). Работы по фотоядерному получению медицинских радиоизотопов проводятся в Национальном научном центре «Харьковский физико-технический институт» (Украина) [8], Ереванском Физическом институте (Армения) [9], университете Айдахо [10], Аргоннской национальной лаборатории (США) [11], Университете Киото (Япония) [12] и других. Анализ имеющихся экспериментальных ядерных данных [13] показывает, что ядерные реакции под действием ионов гелия исследованы недостаточно, особенно в области средних энергий (в частности, 40-100 МэВ). Данные по сечениям многих реакций отсутствуют, а имеющиеся зачастую фрагментарны. Также наблюдается нехватка данных по фотоядерным экспериментам.

Разделение соседних РЗЭ реализовано с середины прошлого века [14], но оно по-прежнему сопряжено с рядом сложностей, и является предметом многих современных исследований, например [15–17]. К тому же выделение радионуклидов из облученных мишеней имеет свои особенности. Как правило, один из элементов 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 проводиться 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 радионуклидов из облученных мишеней;
4. оценка наработанной активности, радионуклидной 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→12 МэВ; $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)^{149,150,151,152,153}\text{Tb}$ (60→19 МэВ); $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{154\text{g},154\text{m}1,154\text{m}2}\text{Tb}$, $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)^{159}\text{Gd}$ (59-20 МэВ); $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)^{153,155,156}\text{Tb}$ (54→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 европейских 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 (Stopping and Range of Ions in Matter) [18]. 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, Кото 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., Белышевым 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.

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 описана лабораторная технология получения ^{161}Tb путем облучения в реакторе мишеней ^{160}Gd и их радиохимической переработки.

Глава 1. Радионуклиды для ядерной медицины, их получение и применение

Возможность использования в медицине того или иного радионуклида определяется в первую очередь его ядерно-физическими свойствами – периодом полураспада, типом и энергией испускаемого излучения. Важную роль играют также химические свойства – от них зависит, можно ли прочно связать радионуклид с биомолекулой и какой путь для этого лучше выбрать. В этой главе, представляющей собой обзор современной литературы, будут рассмотрены требования к радионуклидам медицинского назначения, основные пути их производства и подходы к созданию РФЛП. Особое внимание уделено радиоизотопам РЗЭ.

1.1. Роль радионуклидов в ядерной медицине

1.1.1. Таргетные радиофармпрепараты

Первые попытки применять радиоактивные вещества для терапии относятся к началу XX века. Однако основателем практической ядерной медицины можно считать врача Джона Лоуренса, брата нобелевского лауреата Эрнеста Лоуренса, создателя первого циклотрона. Джон Лоуренс в 1938 г. применил искусственно полученный радионуклид фосфор-32 для лечения лейкемии [19,20]. После введения в организм фосфора-32 наблюдалось снижение числа лейкоцитов в крови пациента. Следующей вехой ядерной медицины стало успешное лечение аденокарциномы щитовидной железы американским эндокринологом Самуэлем Сейдлином [21] с помощью радиоактивного йода в 1946 году. Однако йод-131 так и остался одним из немногочисленных радионуклидов, применяемых в простой химической форме $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Радиофармпрепараты, составляющие основу современной ядерной

медицины, можно разделить на несколько групп: 1) небольшие органические молекулы, например, [^{18}F]FDG (2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза), [^{64}Cu]Cu-ATSM ([^{64}Cu]Cu-диацетил-bis(N4-метилтиосемикарбазон), 2) модифицированные пептиды, например [^{177}Lu]Lu-DOTATATE, 3) антитела, фрагменты антител ([^{90}Y]Y-ибритумомаб), 4) наноструктуры (липосомы, дендримеры и др). Во всех случаях поведение препарата в организме определяется преимущественно свойствами молекулы-носителя.

Адресная доставка РФЛП основана на различиях между здоровыми и опухолевыми клетками. Часто на поверхности раковых клеток присутствует больше специфических рецепторов, чем на поверхности здоровых. Так, в здоровых клетках экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) оценивается в $4 \cdot 10^4$ – $1 \cdot 10^5$ единиц на клетку, тогда как в раковых клетках наблюдается более 10^6 рецепторов [22]. Выбрав в качестве средства доставки радионуклида биомолекулу (например, пептид или антитело), способную прочно связываться с тем или иным типом рецепторов, можно обеспечить поражение опухоли при минимальном вреде для здоровых тканей.

Чем больше атомов радионуклида свяжется с клеткой, тем больше бета- или альфа-частиц пройдет через нее, соответственно тем вероятнее ее поражение. Клетка может связать ограниченное число биомолекул, поэтому для достижения биологического эффекта необходимо, чтобы возможно большая доля этих молекул была связана с радионуклидом. В реальных условиях, как правило, не удастся пометить каждую биомолекулу. Проблема состоит в том, что радионуклидный препарат, применяемый для синтеза, может состоять из смеси изотопов, в том числе стабильных. Стабильные ядра используемого элемента могут быть компонентом материала мишени или результатом побочных ядерных реакций в процессе наработки целевого изотопа. Очевидно, атомы стабильного изотопа ведут себя аналогично радиоактивным, «разбавляя» меченые молекулы,

тем самым снижая эффективность препарата. Поэтому при производстве таргетных РФЛП на первый план выходит удельная активность радионуклида, то есть активность целевого изотопа, отнесенная к массе всех ядер элемента, включая стабильные.

1.1.2. Виды испускаемого излучения и масштаб его воздействия

Электромагнитное излучение, испускаемое при радиоактивном распаде, применяют для молекулярной визуализации, в то время как корпускулярное излучение (альфа-частицы, электроны, ядра отдачи) является главным фактором, поражающим раковые клетки.

Для диагностики чаще используют радионуклиды, распадающиеся путем испускания позитрона (^{18}F , ^{68}Ga), электронного захвата (^{111}In , ^{123}I) или изомерного перехода ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). За редкими исключениями ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), они имеют дефицит нейтронов в ядре, и обычно получают в реакциях под действием заряженных частиц на ускорителях. Электронный захват часто сопровождается испусканием гамма-излучения, которое можно регистрировать методом ОФЭКТ. Некоторые нейтронодефицитные ядра распадаются с испусканием позитронов. При аннигиляции позитронов рождаются два противоположно направленных гамма-кванта энергией 511 кэВ, которые могут быть зарегистрированы с помощью ПЭТ. Регистрация пары противоположно направленных фотонов в режиме совпадений позволяет увеличить чувствительность метода на 2-3 порядка в сравнении с ОФЭКТ [23]. Как правило, аннигиляция позитрона происходит после его термализации в среде, поэтому чем ниже энергия и меньше пробег позитрона, тем выше пространственное разрешение ПЭТ. Испускание позитронов часто конкурирует с электронным захватом. Энергетически оно менее выгодно, и у тяжелых ядер встречается редко.

В качестве терапевтических агентов традиционно рассматриваются альфа- или бета-излучатели. Бета-излучатели имеют в ядре избыток нейтронов, поэтому чаще их производят на атомных реакторах. Радиус поражения биологической ткани определяется пробегом испускаемых частиц, а эффективность воздействия – линейной передачей энергии (ЛПЭ). Выбор радионуклида во многом определяется характеристиками поражаемой мишени – так, для крупных опухолей часто применяют высокоэнергетические бета-излучатели, для уничтожения отдельных клеток и микрометастазов предпочтительнее использовать альфа-излучатели. Пробег бета-частиц в ткани измеряется миллиметрами, а ЛПЭ лежит в пределах $0,1-1 \text{ кэВ}\cdot\text{мкм}^{-1}$. Пробег альфа-частиц значительно короче ($\sim 50 \text{ мкм}$), но ЛПЭ при этом примерно на два-три порядка выше ($50-230 \text{ кэВ}\cdot\text{мкм}^{-1}$) [24]. Однако по мере совершенствования средств адресной доставки лекарственных препаратов все большую роль начинают играть Оже-электроны. Электроны низких энергий (1 кэВ и менее) имеют пробег менее 100 нм, их ЛПЭ составляет $10-25 \text{ кэВ}\cdot\text{мкм}^{-1}$, что приближается к соответствующей величине для альфа-частиц ($50-200 \text{ кэВ}\cdot\text{мкм}^{-1}$) [25,26]. Другими словами, бета-частицы воздействуют на уровне ткани, альфа-частицы на клеточном, а Оже-электроны на субклеточном уровне (рисунок 1-1). Для того чтобы в полной мере реализовать терапевтический потенциал альфа-излучателей, необходимо обеспечить адресную доставку в опухолевые клетки [27], а в случае Оже-эмиттеров – непосредственно в ядро клетки [28] либо другие радиочувствительные мишени, например в мембрану или митохондрии.

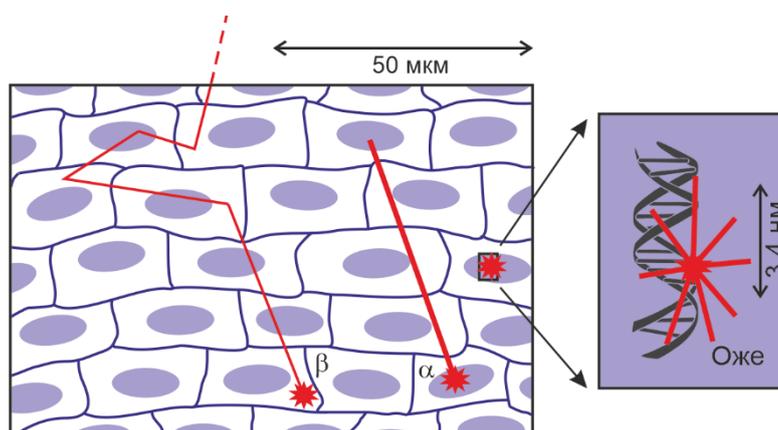


Рисунок 1-1 – Соотношение размеров мишени и пробега различных частиц в биологической ткани

Испускание Оже-электронов происходит, если образуется вакансия во внутренней оболочке атома. Электроны с более высоких уровней стремятся ее заполнить, при этом избыточная энергия может быть передана еще одному из электронов и привести к его отрыву от атома. В случае тяжелых атомов одна вакансия может привести к испусканию до 30-40 Оже-электронов. Причиной вакансии во внутренней оболочке становится либо захват электрона ядром, либо испускание конверсионного электрона при гамма-распаде (рисунок 1-2).

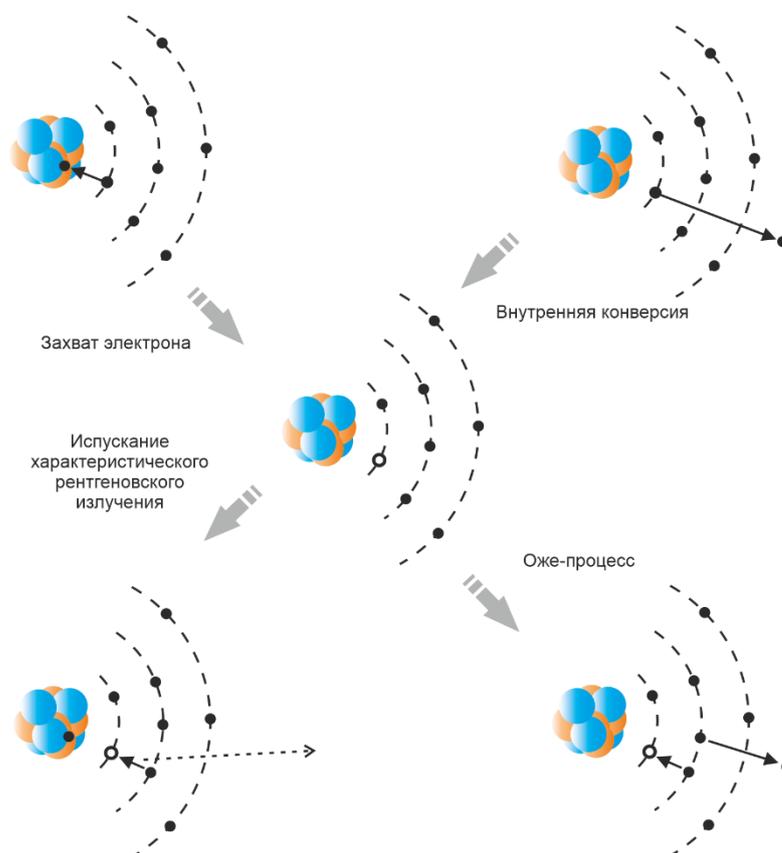


Рисунок 1-2 – Образование вакансии во внутренней оболочке при радиоактивном распаде и сопутствующие процессы

Вовлечение низкоэнергетических электронов в ядерную медицину постепенно стирает грань между терапевтическими и диагностическими радионуклидами. Те радионуклиды, которые традиционно применялись как диагностические (^{111}In , ^{67}Ga), все чаще рассматриваются и как терапевтические агенты [29]. При распаде наиболее распространённого диагностического радиоизотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ испускаются конверсионные электроны с энергией ~ 2 кэВ с вероятностью $\sim 100\%$, что позволяет использовать этот радионуклид как терапевтический, но лишь в том случае, если препарат проникает внутрь клеточного ядра [30].

1.1.3. Концепция тераностики

В основе действия диагностических и терапевтических препаратов лежат одни и те же биохимические механизмы. Это означает, что, заменив в молекуле радиофармпрепарата один радионуклид на другой, можно превратить диагностический препарат в терапевтический, и наоборот. Желательно, чтобы при такой замене химические свойства молекулы изменялись в наименьшей степени. Этого проще всего добиться с помощью пары изотопов одного элемента. Так, препарат [^{123}I]MIBG ([^{123}I]метайодбензилгуанидин) применяют для диагностики методом ОФЭКТ, используя мягкое гамма-излучение ^{123}I , а такой же препарат, но с изотопом ^{131}I применяется для лечения нейробластомы [31]. Более того, [^{124}I]MIBG можно использовать для ПЭТ. Использование изотопных пар позволяет на этапе диагностики определить круг пациентов, дающих отклик на радиофармпрепарат с тем, чтобы планировать их лечение терапевтическим аналогом и рассчитать индивидуальную дозу. В качестве других распространенных изотопных пар можно выделить ^{44}Sc и ^{47}Sc , ^{86}Y и ^{90}Y , ^{64}Cu и ^{67}Cu и другие [32]. Иногда нет необходимости использовать два изотопа – многие ядра при распаде испускают и корпускулярное, и электромагнитное излучение. В этом случае можно для диагностики и терапии использовать идентичный препарат в разной дозировке. Использование близких или идентичных по свойствам препаратов для диагностики и терапии называют **тераностикой**. Примерами тераностических радионуклидов могут служить бета-излучатели, испускающие мягкое гамма-излучение (^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{186}Re и др.), а также эмиттеры Оже- и конверсионных электронов (^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{165}Er , ^{167}Tm и др.). Часто вместо изотопных пар используют радионуклиды, в той или иной степени близкие по химическим свойствам, например $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$.

1.1.4. Предварительное нацеливание (претаргетинг)

В ядерной медицине применяют радионуклиды с небольшими периодами полураспада – от минут до нескольких дней, чтобы исключить длительное воздействие излучения на организм. В особенности это касается диагностических радионуклидов, ведь после завершения сканирования присутствие радионуклида в организме становится нежелательным. Для терапевтических радионуклидов период полураспада в идеале должен соответствовать скорости накопления препарата в опухоли. То есть короткоживущие радионуклиды чаще применяют в сочетании пептидами и малыми молекулами, а долгоживущие – с антителами, для которых характерно медленное накопление в опухоли. Ограничений, связанных с коротким периодом полураспада, можно избежать, если использовать введение двухкомпонентного препарата в организм. На первом этапе вводят специальным образом модифицированный «медленный» компонент, который постепенно связывается с опухолью. Через некоторое время вводят радионуклид, связанный с малой молекулой, способной быстро и необратимо присоединяться к первому компоненту. Такой подход, называемый **претаргетинг** (pretargeting) [33,34], появился благодаря развитию метода “click-chemistry”, или биоортогональной химии, то есть использования реакций, не имеющих аналогов в живых системах [35]. Схематически претаргетинг изображен на рисунке 1-3.

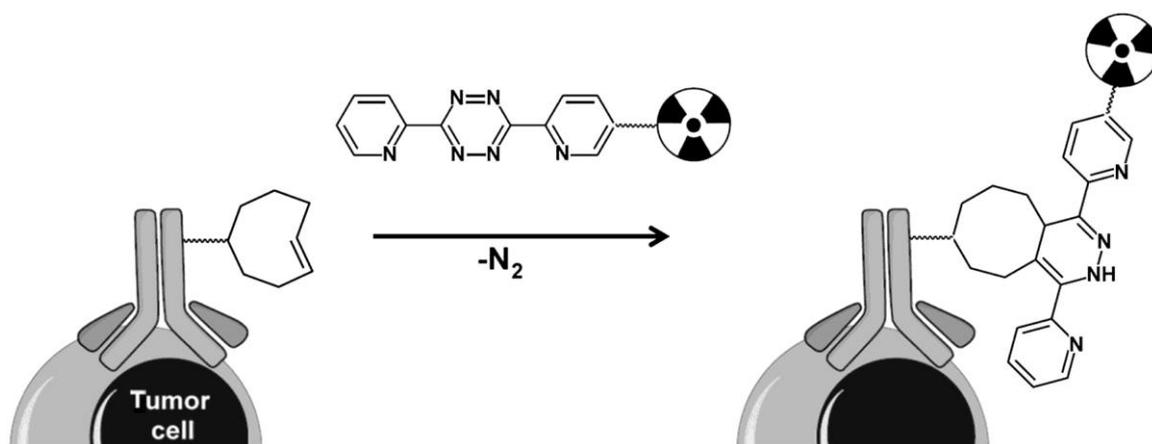


Рисунок 1-3 – Претаргетинг с помощью реакции Дильса-Альдера с обратной потребностью в электронах с использованием транс-циклооктен-модифицированных моноклональных антител и меченного тетразина [36]

1.1.5. Радиоактивный распад и химические связи

Планируя применение того или иного радионуклида, необходимо учитывать свойства продуктов радиоактивного распада и их дальнейшую судьбу в организме. Так, при распаде ^{225}Ac образуется целый ряд альфа- и бета-излучателей. В результате эффекта отдачи первый же член этого ряда – ^{221}Fr – покидает исходную молекулу, в итоге это может привести к облучению здоровых органов и тканей. Эта проблема может быть отчасти решена заменой молекулярных носителей на наночастицы [37]. К разрушению молекулы также может привести гамма-распад. Само по себе испускание гамма-кванта, как правило, не приводит к разрыву химических связей из-за небольшой величины энергии отдачи. Однако переход ядра из возбужденного состояния в основное часто сопровождается вылетом конверсионных электронов. Затем следует каскад Оже-электронов (см. рисунок 1-2), и образуется атом в высокоионизированном состоянии. Потом происходит быстрое (10^{-15} с) перераспределение зарядов в молекуле, результатом которого становится кулоновский взрыв молекулы (рисунок 1-4).

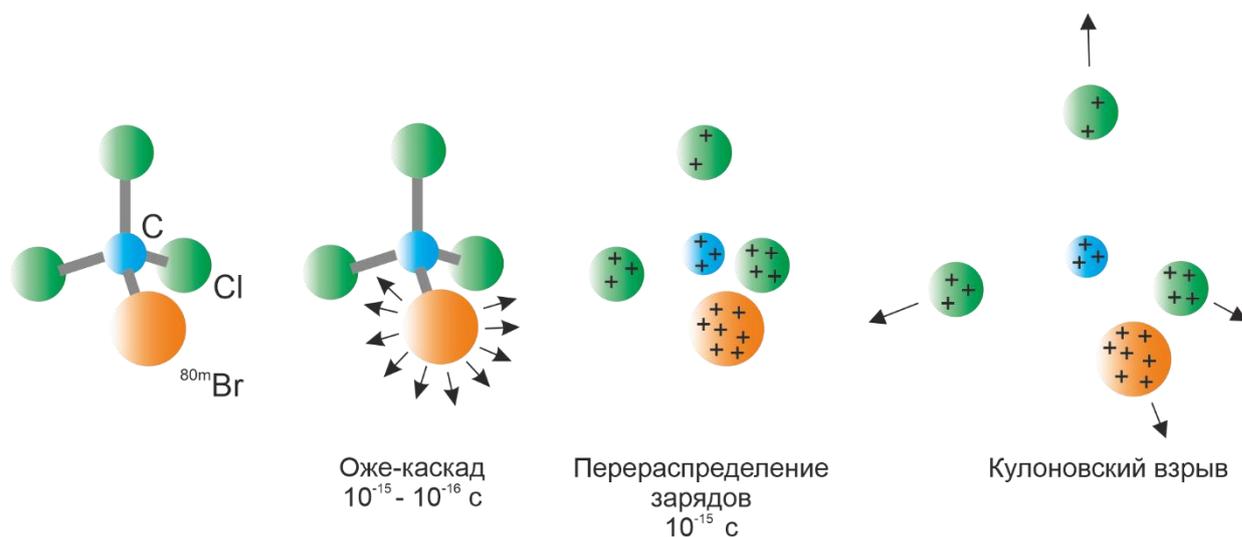


Рисунок 1-4 – Последствия изомерного перехода в молекуле $[^{80m}\text{Br}]\text{CCl}_3\text{Br}$ [38]

1.1.6. Важность химических свойств радионуклида

До сих пор, говоря о требованиях к медицинским радионуклидам, обсуждались их ядерные свойства. Но не менее важную роль играет и химическое поведение. Основное требование – возможность образовывать химические связи с биомолекулами, устойчивые в организме. Идеальным случаем является радиоактивный изотоп углерода ^{14}C – он может образовывать полные аналоги биомолекул. Но по причине короткого периода полураспада его применяют лишь в виде относительно небольших молекул, например аминокислот.

Некоторые радионуклиды могут быть введены в органические молекулы через ковалентную связь с углеродом. Как правило, таким образом вводят радиоактивные изотопы галогенов.

Но большинство медицинских радионуклидов представляет собой металлы, и их обычно вводят в виде координационных соединений [39], в которых атом металла связан с несколькими атомами кислорода и азота, реже – серы. Чаще всего в роли хелатирующих молекул (хелаторов) используют производные полиаминокарбоновых кислот (ДТПА, DOTA, NOTA), связанные с пептидами или

антителами [40]. На рисунке 1-5 показаны структуры некоторых хелаторов, применяемых в ядерной медицине.

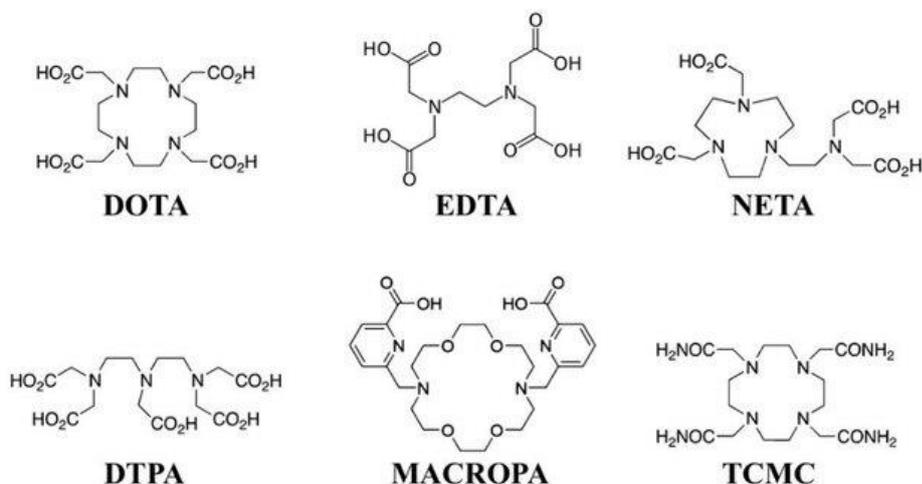


Рисунок 1-5 – Структуры некоторых распространенных хелаторов [41]

1.2. Методы производства радионуклидов

1.2.1. Реакции под действием нейтронов

Радионуклиды, ядра которых имеют избыток нейтронов, обычно получают облучением нейтронами в атомных реакторах. Эти радионуклиды чаще всего распадаются путем бета-распада. В базе МАГАТЭ [42] значится 36 работающих исследовательских реакторов, обеспечивающих нейтронный поток $> 10^{14} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$, 3 из них $> 10^{15} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ (Ок Ридж, США; Гренобль, Франция; Моль, Бельгия). Такие потоки требуются для производства радионуклидов в количестве, необходимом для медицинских применений. Число строящихся исследовательских реакторов невелико, а большая часть работающих реакторов имеет возраст более 40 лет. Таким образом, наблюдается тенденция к старению парка установок. Достоинством реакторных радионуклидов является низкая цена в сравнении с циклотронными. Это вызвано тем, что в реакторе можно облучать одновременно

много мишеней, легче обеспечить высокую плотность потока бомбардирующих частиц и длительное время облучения мишени. Сечения реакций под действием нейтронов иногда на порядки превышают соответствующие величины для заряженных частиц.

Для производства реакторных радионуклидов чаще всего используют реакции нейтронного захвата (n,γ) . Они имеют важную особенность – результатом их является изотоп того же самого элемента, из которого состоит мишень. С одной стороны, это удобно – нет необходимости проводить радиохимическое разделение, но при этом возникает проблема удельной активности продукта. Лишь в некоторых случаях удается достичь высокой степени протекания реакции. Чаще образуется радиоактивный изотоп, сильно разбавленный ядрами исходного стабильного. Для создания целевых радиофармпрепаратов такой продукт обычно непригоден, поскольку количество рецепторов на поверхности клетки, на которые нацелен препарат, ограничено. Получить радионуклид в реакторе без стабильного носителя можно косвенным путем, через бета-распад промежуточного ядра. Так получают ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{166}Ho , ^{143}Pr , ^{149}Pm , о чем будет рассказано ниже.

Сечение (n,γ) -реакции растет пропорционально времени, которое нейтрон проводит в окрестности ядра. То есть с уменьшением энергии нейтрона вероятность захвата растет как $1/v$, где v – скорость нейтрона. В эпитепловой области 0,5-1000 эВ, наблюдаются максимумы сечения, обусловленные резонансными эффектами (рисунок 1-6). Сечения радиационного захвата тепловых нейтронов могут быть очень большими, вплоть до 10^4 - 10^6 барн.

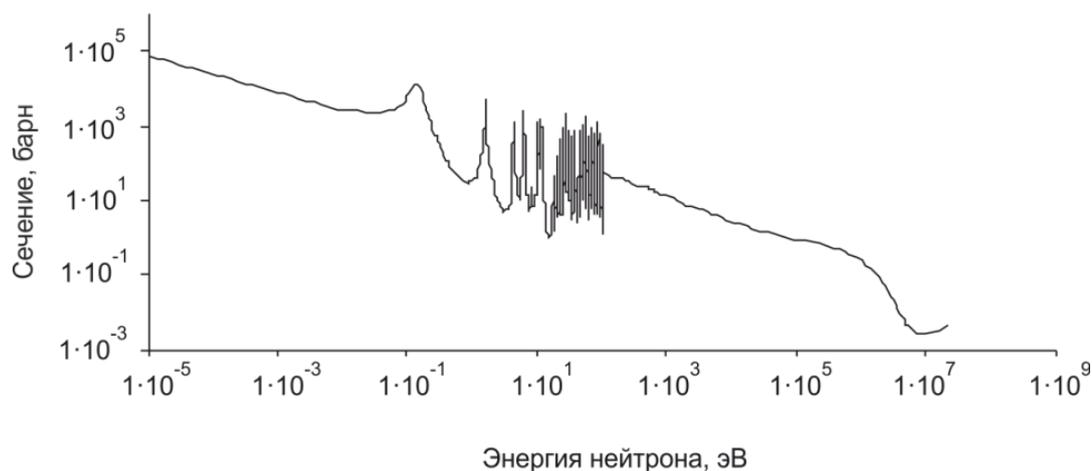


Рисунок 1-6 – Зависимость сечения реакции $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ от энергии нейтронов (результаты моделирования). Данные взяты из базы Evaluated Nuclear Data File сайта Национального центра ядерных данных <http://www.nndc.bnl.gov/sigma/index.jsp>

Предположим, что в реакторе происходит облучение нейтронами радионуклида А и превращение его в радионуклид В. Можно считать, что через мишень с числом ядер N_1 проходит поток нейтронов Φ . Расходование радионуклида-мишени описывается выражением:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\Phi\sigma_1N_1 \quad (1-1)$$

Накопление продукта реакции В можно описать следующей формулой:

$$\frac{dN_2}{dt} = \Phi\sigma_1N_1 - \lambda_2N_2 - \Phi\sigma_2N_2 \quad (1-2)$$

Здесь и далее N означает число ядер, σ – сечение реакции, см^2 , λ – постоянную распада, с^{-1} , Φ – плотность потока нейтронов, $\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$, индекс 1 относится к ядру-мишени (А), 2 – к продукту реакции (В).

В правой части уравнения (1-2) первый член отражает образование продукта реакции, второй – его радиоактивный распад, третий – выгорание, то есть расходование в реакции с нейтронами.

Решение уравнений (1-1) и (1-2) выглядит следующим образом:

$$N_1 = N_{01}e^{-\Phi\sigma_1 t} \quad (1-3)$$

$$N_2 = \frac{\Phi\sigma_1 N_{01}}{\Lambda_2 - \Phi\sigma_1} (e^{-\Phi\sigma_1 t} - e^{-\Lambda_2 t}) \quad (1-4), \text{ где}$$

$$\Lambda_2 = \lambda_2 + \Phi\sigma_2 \quad (1-5)$$

Здесь N_{01} – исходное количество ядер радионуклида-мишени. Чтобы от количества ядер перейти к активности, нужно выражение (1-4) умножить на λ_2 .

Количество ядер продукта реакции растет с течением времени лишь до определенной величины, поскольку скорость его образования уменьшается за счет выгорания ядер-мишеней, а скорость его выгорания и распада, напротив, увеличивается (рисунок 1-7). Чем интенсивнее поток нейтронов, тем больше максимальная активность и тем быстрее она достигается.

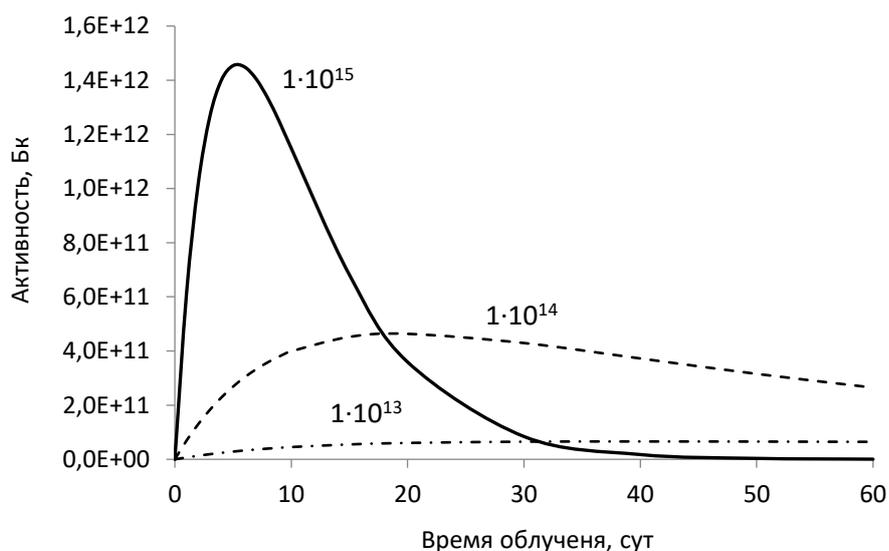


Рисунок 1-7 – Расчет накопления ¹⁷⁷Lu по формуле (1-4) при облучении ¹⁷⁶Lu тепловыми нейтронами при различной плотности потока ($\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$). Расчетные параметры: $\sigma(^{176}\text{Lu}) = 2019$ барн, $\sigma(^{177}\text{Lu}) = 1018$ барн, масса мишени 1 мг. Более подробно процесс рассмотрен в [43]

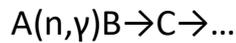
Оптимальное время облучения с точки зрения максимальной активности или максимальной изотопной чистоты продукта зависит от потока нейтронов в реакторе. Время максимального накопления задается формулой (1-6).

$$t \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \ln \frac{\lambda_2}{\lambda_{1max}} \quad (1-6)$$

Чаще всего выгоранием исходного нуклида можно пренебречь, тогда формула для расчета активности продукта реакции примет простой вид:

$$A_2 = \frac{\lambda_2 \Phi \sigma_1 N_{01}}{\lambda_2} (1 - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1-7)$$

Рассмотрим случай, когда при распаде продукта ядерной реакции получается еще один радиоактивный продукт:



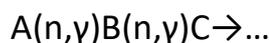
Примером может служить процесс $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$. В этом случае изменение количества ядер радионуклида С будет описываться уравнением:

$$\frac{dN_3}{dt} = \lambda_2 N_2 - \lambda_3 N_3 - \Phi \sigma_3 N_3 \quad (1-8)$$

Решая совместно уравнения (1-1), (1-2) и (1-8) можно получить выражение для количества ядер нуклида С:

$$N_3 = \lambda_2 \Phi \sigma_1 N_{01} \left[\frac{e^{-\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)} + \frac{e^{-\lambda_2 t}}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2)} + \frac{e^{-\lambda_3 t}}{(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_3)} \right] \quad (1-9)$$

Еще один важный случай реализуется, если происходит двойной захват нейтрона с образованием радиоактивного продукта:



Примером может служить процесс $^{164}\text{Dy}(n,\gamma)^{165}\text{Dy}(n,\gamma)^{166}\text{Dy} \rightarrow ^{166}\text{Ho}$. Тогда изменение количества ядер радионуклида С будет описываться уравнением:

$$\frac{dN_3}{dt} = \Phi\sigma_2N_2 - \lambda_3N_3 - \Phi\sigma_3N_3 \quad (1-10)$$

Тогда решение примет вид:

$$N_3 = \Phi^2\sigma_1\sigma_2N_{01} \left[\frac{e^{-\Lambda_1 t}}{(\Lambda_2 - \Lambda_1)(\Lambda_3 - \Lambda_1)} + \frac{e^{-\Lambda_2 t}}{(\Lambda_1 - \Lambda_2)(\Lambda_3 - \Lambda_2)} + \frac{e^{-\Lambda_3 t}}{(\Lambda_1 - \Lambda_3)(\Lambda_2 - \Lambda_3)} \right] \quad (1-11)$$

Из формулы (1-11) следует, что в случае двойного захвата нейтрона решающее значение имеет плотность потока нейтронов, так как Φ входит в формулу во второй степени.

1.2.2. Реакции под действием протонов

Всего в базе МАГАТЭ [44] присутствует 1266 ускорителей, пригодных для производства радионуклидов, но не ясно, какая часть из них эксплуатируется на регулярной основе. Быстрый рост числа ускорителей на фоне снижения числа реакторов говорит о постепенной замене реакторных путей получения циклотронными. Преимущество циклотронов заключается в том, что они существенно безопаснее и проще в эксплуатации, дешевле в строительстве и не требуют в отличие от реакторов ядерного топлива.

Реакции под действием заряженных частиц всегда требуют преодоления кулоновского барьера, не важно, идет реакция с выделением или с поглощением энергии. Поэтому для осуществления реакции, как правило, требуется ускорение заряженных частиц. Типичная зависимость сечения реакции под действием протонов от их энергии приведена на рисунке 1-8. Подобная зависимость легко объясняется в рамках теории составного ядра. В области низких энергий протекание реакции подавлено за счет кулоновского барьера. С ростом энергии налетающей частицы сечение начинает расти. Потом оно начинает уменьшаться, поскольку одновременно растет сечение следующей реакции, в которой отщепляется на одну частицу больше. Составное ядро получает большую

энергию, и ему нужно отщепить еще одну частицу, чтобы уменьшить избыток – и постепенно этот процесс становится преобладающим.

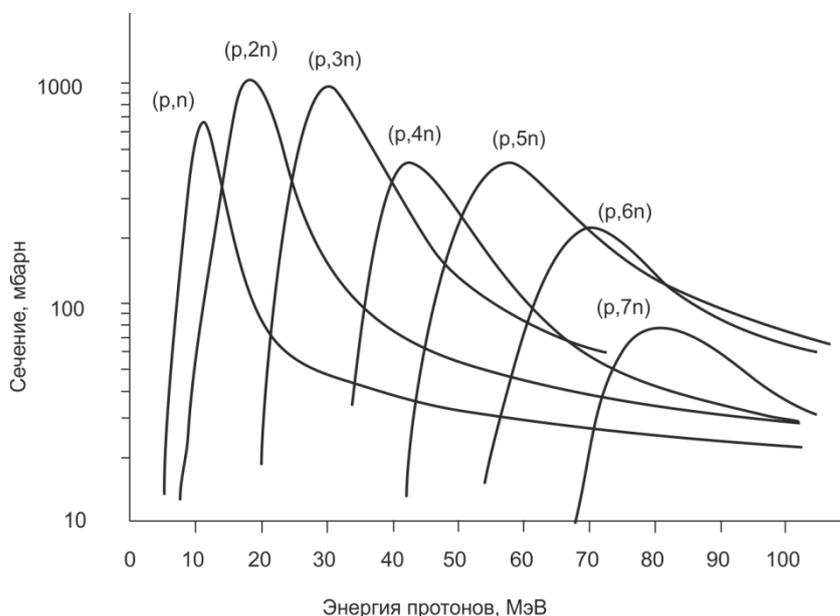


Рисунок 1-8 – Функции возбуждения реакций $^{125}\text{Te}(p,xn)^{125-x}\text{I}$ [45]

При облучении на ускорителе протонами происходит образование нейтронодефицитных ядер. Чем выше энергия налетающей частицы, тем дальше продукты реакции лежат на нуклидной карте от линии стабильности. Легче всего протекают реакции, сопровождающиеся отщеплением нейтронов, так как вылету нейтронов не препятствует кулоновский барьер. Приблизительно можно считать, что для отщепления каждого нейтрона от составного ядра требуется ~ 10 МэВ, то есть максимум сечения для (p,n)-реакций обычно лежит в районе 10 МэВ, для (p,2n)-реакций – в районе 20 МэВ, и т.д. Это означает, что на стандартных медицинских ускорителях на 11 МэВ, предназначенных для наработки ПЭТ-радиоизотопов в клиниках, придется ограничиться проведением одночастичных (т. е. сопровождающихся вылетом одной частицы – нейтрона или протона) реакций. Именно такие циклотроны на сегодня составляют основную массу работающих в мире, и число их быстро растет. Для реализации (p,2n) и (p,3n)-реакций используют более мощные циклотроны на энергию ~ 30 МэВ (таблица 1-

1). Обычно такие установки применяют для производства в региональном масштабе таких радионуклидов, как ^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{111}In , ^{123}I , ^{55}Co , ^{201}Tl . Ускорители, позволяющие получать пучки протонов энергией 70 МэВ и более, применяются для получения экзотических радионуклидов, отстоящих далеко от линии стабильных ядер, таких как ^{82}Sr , ^{67}Cu , ^{225}Ac . В мире подобных ускорителей насчитывается не более десятка.

Таблица 1-1 – Основные типы ускорителей и получаемые на них медицинские радионуклиды

Энергия частиц	Основные реакции	Некоторые нуклиды
10-20 МэВ	p,n; p, α ; d,n; d,2n	^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I
20-30 МэВ	p,2n; p,3n; p, α n	^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{111}In , ^{123}I , ^{55}Co , ^{201}Tl , ^{64}Cu
30-70 МэВ	p,4n; p,2p	^{82}Sr , ^{47}Sc , ^{67}Cu

С ростом энергии пучка увеличивается внутренняя энергия составного ядра, а значит, открывается все больше каналов его распада. Следовательно, при облучении образуется большее число примесей. Практически свободным от примесей является лишь (p,n)-процесс, в том случае, если удерживать энергию пучка ниже порога (p,2n)-реакции. В случае более высоких энергий управлять радиоизотопной чистотой продукта можно, подбирая подходящую энергию пучка в мишени, а также время облучения и выдержки мишени.

Рассмотрим мишень единичной площади, достаточно тонкую, чтобы можно было пренебречь ослаблением пучка и изменением сечения. Также будем считать, что за время облучения не меняется существенно количество ядер в мишени. Если мишень, содержащая N_1 ядер, облучается потоком частиц плотностью Φ (частиц·см⁻²·с⁻¹) в течение времени t . Тогда число взаимодействий N_2 можно рассчитать следующим образом:

$$N_2 = \sigma N_1 \Phi t \quad (1-12)$$

Для заряженных частиц удобнее перейти от величины потока Φ к току в амперах. Учитывая, что $1 \text{ A} = 1 \text{ Кл/с}$, а элементарный заряд – $1,60217646 \cdot 10^{-19} \text{ Кл}$, формулу (1-12) можно переписать в виде:

$$N_2 = 6,24 \cdot 10^{18} I t \sigma N_{1V} x / z \quad (1-13),$$

где N_2 – количество образовавшихся ядер, N_{1V} – количество ядер-мишеней в см^3 , I – ток, А, t – время облучения, x – толщина мишени, см, σ – сечение реакции, см^2 , z – заряд бомбардирующих частиц.

Только что был рассмотрен идеальный случай тонкой мишени. На практике же по мере движения пучка сквозь мишень энергия частиц быстро падает. Соответственно, вместе с энергией частиц меняется и сечение реакции. Для расчетов обычно используют величину, которая называется выходом на толстой мишени (ТТУ). Выход (Y) – это наработанная активность радионуклида (A), отнесенная к единице заряда, переданного мишени если время облучения t удовлетворяет условию $t \ll T_{1/2}$. Другими словами – выход на толстой мишени – это активность, наработанная на единицу заряда в самом начале облучения [46,47]:

$$A = Yit \quad (1-14)$$

Выход на толстой мишени удобно измерять в $\text{МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Ток пучка при этом измеряется в мкА, время облучения в часах. Если не оговорено особо, под толстой мишенью подразумевается мишень с толщиной превышающей пробег частиц. Выход на толстой мишени можно рассматривать как зависящую от энергии физическую величину, характерную для определенной ядерной реакции. В некоторых источниках эту величину называют физическим выходом. Значения выходов для многих ядерных реакций при различных энергиях налетающих частиц можно найти, в частности, в справочнике [48].

Если период полураспада получаемого радионуклида соизмерим со временем облучения, то необходимо учитывать распад в процессе наработки. Тогда активность образовавшегося при облучении в течение времени t радионуклида (МБк) равна:

$$A = Yi(1 - e^{-\lambda t})/\lambda \quad (1-15)$$

Здесь Y – выход, МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹, i – ток пучка, мкА, λ – постоянная распада образовавшегося радионуклида, ч⁻¹. Формула (1-15) отражает образование и распад радионуклида за время облучения. Скорость образования радионуклида можно считать постоянной, если постоянен ток пучка, а количество ядер мишени практически не меняется. Скорость распада образующегося нуклида будет увеличиваться по мере увеличения числа ядер. Примерно через $10T_{1/2}$ скорость образования радионуклида уравнивается со скоростью его распада, и дальнейшее облучение становится бессмысленным. Однако на практике редко облучают мишень дольше $2T_{1/2}$, за это время нарабатывается $\frac{3}{4}$ от максимально возможной активности.

Выход на толстой мишени можно рассчитать, зная функцию возбуждения $\sigma(E)$. Для этого нужно проинтегрировать выражение (1-13). Для этого толстая мишень разбивается на группу тонких. Для каждой тонкой мишени берется среднее значение сечения, а толщина ее определяется, как разность пробегов частиц для выбранного диапазона энергии [48]:

$$Y = \sum \Delta Y_i \quad (1-16)$$

$$\Delta Y_i = 0,026 \frac{\omega}{zMT_{1/2}} \bar{\sigma}_i \Delta R_i \quad (1-17)$$

Здесь ΔY_i – выход в выбранном энергетическом диапазоне, МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹, ω – доля изотопа в мишени, z – заряд налетающих частиц, M – массовое число изотопа-мишени, $T_{1/2}$ – период полураспада, ч, $\bar{\sigma}_i$ – среднее значение сечения в выбранном диапазоне, миллибарн, ΔR_i – толщина мишени, соответствующая

выбранному диапазону, $\text{мг}\cdot\text{см}^{-2}$, определяется как разность пробегов частиц с энергией, соответствующей большей и меньшей границам диапазона.

1.2.3. Реакции под действием альфа-частиц и ионов ${}^3\text{He}$

Использование альфа-частиц для осуществления ядерных реакций имеет давнюю историю. Именно с помощью альфа-частиц была осуществлена первая ядерная реакция в 1919 г. Э. Резерфордом [49]. Пучки альфа-частиц стали важнейшим инструментом ядерной физики на раннем этапе ее развития – они дали возможность постичь структуру атома, обнаружить нейтрон и провести первое в истории получение искусственного радионуклида [50].

Реакции под действием ионов гелия в целом подчиняются тем же закономерностям, что и реакции под действием протонов. Сечения этих реакций имеют примерно одинаковый масштаб величин. Однако выход продукта в реакциях под действием альфа-частиц, как правило, значительно ниже. Это связано с тем, что пробег альфа-частиц существенно короче, чем пробег протонов, а значит на пути альфа-частицы находится существенно меньше ядер, с которыми она может взаимодействовать.

Еще одной особенностью альфа-частиц являются относительно низкие сечения реакций (α, n) . Для тяжелых ядер-мишеней, таких как РЗЭ, они на порядок ниже в максимуме, чем сечения реакций с испусканием большего числа нейтронов. Это связано с высоким кулоновским барьером для альфа-частиц, влияние которого в первую очередь сказывается на реакции, наиболее важной в области низких энергий.

В настоящее время реакции под действием альфа-частиц для наработки радионуклидов применяются редко, поскольку подавляющее большинство циклотронов не предусматривает возможности их ускорения. В то же время в некоторых случаях пучки альфа-частиц вполне конкурентоспособны с протонами,

а иногда являются единственной возможностью получения радионуклида [51]. В первую очередь это случаи, в которых подходящая мишень для реакций под действием протонов не может быть подобрана, например из-за короткого периода полураспада. Наиболее характерным примером является ^{211}At , получение которого под действием протонов практически невозможно. Другие подобные примеры сведены в таблице 1-2.

Таблица 1-2 – Варианты получения радионуклидов с помощью альфа-частиц, для которых отсутствует или затруднена возможность использования протонов/дейтронов

Радионуклид	Тип распада	$T_{1/2}$	Путь получения с α -частицами	Альтернативные пути
^{97}Ru	ϵ	2,83 сут	$^{nat}\text{Mo}(\alpha, xn)^{97}\text{Ru}$	$^{99}\text{Tc}(p, 3n)^{97}\text{Ru}$
^{99}Mo	β^-	65,92 ч	$^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$	$^{235}\text{U}(n, f)$
^{153}Sm	β^-	46,28 ч	$^{150}\text{Nd}(\alpha, n)^{153}\text{Sm}$	$^{152}\text{Sm}(n, \gamma)$ (с носителем)
^{195m}Pt	IT	4,01 сут	$^{192}\text{Os}(\alpha, n)^{195m}\text{Pt}$	$^{193}\text{Ir}(n, \gamma)^{194}\text{Ir}(n, \gamma)^{195}\text{Ir} \rightarrow ^{195m}\text{Pt}$
^{211}At	ϵ, α	7,2 ч	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$	$^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{Rn} \rightarrow ^{211}\text{At}$
^{237}Pu	ϵ	45,64 сут	$^{235}\text{U}(\alpha, 2n)^{237}\text{Pu}$	$^{237}\text{Np}(p, n)$

В некоторых случаях использование альфа-частиц позволяет получить более чистый продукт, чем реакция под действием протонов. Это происходит при косвенном пути образования, через ϵ/β^+ -распад промежуточного продукта. Для того, чтобы такой способ был перспективен, нужно, чтобы период полураспада промежуточного продукта был достаточно длинным для его радиохимического выделения. Кроме того, желательно, чтобы соседние с промежуточным продуктом изотопы не имели соизмеримых периодов полураспада и не давали при распаде радиоактивных продуктов, загрязняющих целевой радиоизотоп. Некоторые примеры приведены в таблице 1-3, другие будут рассмотрены в следующих главах.

Таблица 1-3 – Примеры косвенных путей получения радионуклидов с использованием альфа-частиц

Радионуклид	Тип распада	$T_{1/2}$, ч	Путь получения с α -частицами	Альтернативные пути
^{90}Nb	ϵ, β^+	14,6	$^{nat}\text{Zr}(\alpha, xn)^{90}\text{Mo} \rightarrow ^{90}\text{Nb}$	$^{90}\text{Zr}(p, n)^{90}\text{Nb}$
^{95}Tc	ϵ	20,0	$^{nat}\text{Mo}(\alpha, xn)^{95}\text{Ru} \rightarrow ^{95}\text{Tc}$	$^{95}\text{Mo}(p, n)^{95m, g}\text{Tc}$
^{119}Sb	ϵ	38,19	$^{nat}\text{Sn}(\alpha, xn)^{119}\text{Te} \rightarrow ^{119}\text{Sb}$	$^{119}\text{Sn}(p, n)^{119}\text{Sb};$ $^{120}\text{Sn}(p, 2n)^{119}\text{Sb}$

Ядро ^3He является слабосвязанным, в отличие от альфа-частицы. Энергия связи на нуклон для ^3He почти втрое меньше, чем для ^4He (2,573 против 7,074 МэВ). Поэтому механизмы ядерных реакций под действием ^3He и ^4He средней энергии существенно различаются. В реакциях на тяжелых ядрах ($A=180-210$) около 90% от полного сечения для альфа-частиц составляют реакции с вылетом нейтронов (α, xn). тогда как для ^3He эта доля обычно не более 60%. Этот факт говорит о существенном вкладе прямых процессов [52], в частности реакций срыва и подхвата.

1.2.4. Реакции под действием фотонов

Впервые ядерная реакция под действием фотонов была осуществлена Чедвиком и Гольдхабером [53] в августе 1934 г. Они обнаружили фоторасщепление дейтерия под действием гамма-квантов энергией 2615 кэВ, испускаемых при распаде ^{208}Tl (член семейства ^{232}Th). В том же году Силлард и Чалмерс [54] обнаружили испускание нейтронов при облучении бериллия гамма-квантами энергией 1765 кэВ. Однако эти два ядра – ^2H и ^9Be – оказались единственными из стабильных ядер, которые можно расщепить под действием гамма-излучения сравнительно невысокой энергии, образующегося при распаде естественных радиоактивных элементов. Чтобы провести реакции на остальных

ядрах нужно использовать фотоны более высокой энергии, наиболее распространенным их источником являются ускорители электронов. Для преобразования электронного пучка в фотонный используют торможение электронов в материале с высоким атомным номером (Ta, Pt, W, Pb и др.) Типичный спектр тормозного излучения приведен на рисунке 1-9.

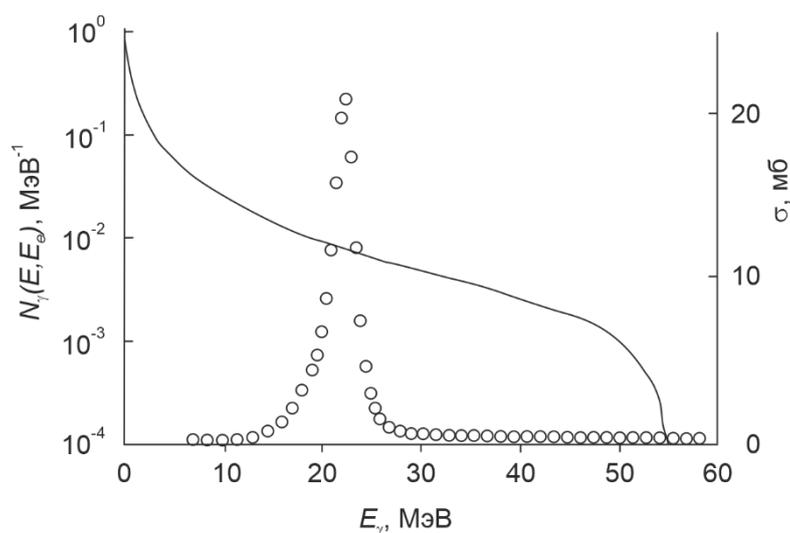


Рисунок 1-9 - Спектр тормозного излучения $N_{\gamma}(E, E_e)$, рассчитанный с помощью GEANT4 [55]. Интенсивность в расчете на один электрон, энергия электронного пучка 55 МэВ, мишень конвертор – вольфрам, 2,1 мм. Также показано сечение реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$, рассчитанное по комбинированной модели фотоядерных реакций (КМФР) [56,57]. Рисунок из работы [58]

При поглощении ядром фотона в области энергии $\sim 5\text{-}100$ МэВ происходит возбуждение ядра, связанное с коллективным движением протонов и нейтронов – гигантский дипольный резонанс (ГДР). Для легких ядер максимум этого резонанса лежит в области 20-25 МэВ, для тяжелых – 12-15 МэВ. Энергия возбуждения ядра может оказаться выше порога вылета одного или нескольких нейтронов, протонов, или связанных систем нуклонов. Для тяжелых ядер одним из возможных процессов является фотоделение. Подробно физика фотоядерных реакций описана в обзорах [59,60]. Наиболее вероятны фотоядерные реакции с

отщеплением нейтрона, поскольку вылету протона препятствует кулоновский барьер. Это особенно важно для тяжелых ядер, таких как ядра лантанидов. Однако реакции (γ, n) имеют ограниченное применение для наработки медицинских радиоизотопов, поскольку не позволяют обеспечить высокую удельную радиоактивность продукта. Исключение составляют те случаи, когда образующийся по (γ, n) -реакции продукт радиоактивен и распадается в целевой радионуклид, например $^{124}\text{Xe}(\gamma, n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ или $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$. Реакции с отщеплением протона могут быть эффективно использованы для получения ядер средней массы. Например, метод получения ^{67}Cu по реакции $^{68}\text{Zn}(\gamma, p)^{67}\text{Cu}$ позволяет наработать более чистый продукт и в большем количестве в сравнении с циклотронными способами [58].

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 ($\text{Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^2$). Выход будет представлять собой свертку тормозного спектра $N_\gamma(E, E_e)$ и функции возбуждения $\sigma(E)$.

$$Y = \lambda \frac{1}{Q_e} \frac{N_a}{M} \eta \int_0^{E_e} \sigma(E) \cdot N_\gamma(E, E_e) dE \quad (1-18),$$

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

Из формулы (1-18) следует, что определенный таким образом выход зависит от характеристик облучаемой мишени и конвертора, так как они определяют спектр фотонного излучения в конкретной точке мишени. Таким образом, приводя выход, следует также указывать условия, в которых он был измерен.

1.3. Медицинские радиоизотопы РЗЭ

1.3.1. Общая характеристика радиоизотопов РЗЭ

К редкоземельным элементам относят скандий, иттрий, лантан и 14 лантанидов (Ce-Lu). РЗЭ обладают близкими химическими свойствами. Для них характерна степень окисления +3 (за редкими исключениями, такими как Ce^{4+} , Eu^{2+} и Yb^{2+}) и высокие координационные числа (8, 9 и более). Являясь жесткими катионами, РЗЭ образуют прочные хелатные комплексы с полидентатными кислородсодержащими лигандами, такими как полиаминокарбоновые кислоты. Это позволяет использовать хорошо отработанные способы получения меченых биомолекул с использованием бифункциональных хелаторов. Благодаря подходящим ядерным свойствам (период полураспада, тип и энергия излучений) многие радиоизотопы редкоземельных элементов являются перспективными кандидатами на роль медицинских радионуклидов. Различным аспектам производства радиолантанидов, их связывания с биомолекулами и медицинского применения посвящены многочисленные обзорные работы [61–66]. Одним из наиболее эффективных радионуклидов для терапии является ^{177}Lu , подробнее о его производстве и применении можно прочитать в обзорах [67,68]. Радиоизотопы РЗЭ, наиболее интересные для применения в ядерной медицине приведены в таблице 1-4.

Таблица 1-4 – Ядерные свойства радионуклидов РЗЭ, представляющих интерес для ядерной медицины. Данные из базы <https://www.nndc.bnl.gov/nudat3/>. Для удобства радионуклиды сгруппированы в соответствии с их основным применением

Нуклид	$T_{1/2}$	Вид распада	Продукт распада ($T_{1/2}$)	$E_{\beta_{\text{ав}}}$ или E_{α} , кэВ (%)	E_{γ} , кэВ (%)*
Альфа-излучатели					
¹⁴⁹ Tb	4,12 ч	$\epsilon + \beta^+$, α	¹⁴⁹ Gd (9,28 сут.); ¹⁴⁵ Eu (5,93 сут.)	β^+ 730 (7,1); α 3970 (16,7)	352,2 (29,4); 165,0 (26,4); 388,6 (18,4)
Бета-излучатели					
⁴⁷ Sc	3,35 сут.	β^-	⁴⁷ Ti (стаб.)	162	159,4 (68,3)
⁹⁰ Y	64,05 ч	β^-	⁹⁰ Zr (стаб.)	932	-
¹⁴² Pr	19,12 ч	β^-	¹⁴² Nd (стаб.)	810	1575,9 (3,7); 508,8 (0,023)
¹⁴³ Pr	13,57 сут.	β^-	¹⁴³ Nd (стаб.)	315	-
¹⁴⁹ Pm	53,08 ч	β^-	¹⁴⁹ Sm (стаб.)	364	286,0 (3,1); 859,5 (0,109); 590,9 (0,069)
¹⁵³ Sm	46,28 ч	β^-	¹⁵³ Eu (стаб.)	225	103,2 (29,1); 69,7 (4,67); 97,4 (0,763)
¹⁵⁹ Gd	18,48 ч	β^-	¹⁵⁹ Tb (стаб.)	303	363,6 (11,4); 58,0 (2,15); 348,2 (0,234)
¹⁶¹ Tb	6,89 сут.	β^-	¹⁶¹ Dy (стаб.)	154	25,7 (23,2); 48,9 (17,0); 74,6 (10,2)
¹⁶⁶ Ho	26,82 ч	β^-	¹⁶⁶ Er (стаб.)	665	80,6 (6,56); 1379,4 (0,922); 1581,9 (0,182)
¹⁶⁹ Er	9,39 сут.	β^-	¹⁶⁹ Tm (стаб.)	100	109,8 (0,0013)
¹⁷⁵ Yb	4,19 сут.	β^-	¹⁷⁵ Lu (стаб.)	113	396,3 (13,2); 282,5 (6,13); 113,8 (3,87)
¹⁷⁷ Lu	6,64 сут.	β^-	¹⁷⁷ Hf (стаб.)	134	208,4 (10,41); 112,9 (6,23); 321 (0,22)
Оже-излучатели					
¹³⁵ La	19,5 ч	ϵ	¹³⁵ Ba (стаб.)	-	480,5 (1,52); 874,5 (0,16); 587,8 (0,11)
¹³⁴ Ce	3,16 сут.	ϵ	¹³⁴ La (6,45 мин)	-	162,3 (0,23); 130,4 (0,21); 300,9 (0,088)
¹⁴⁰ Nd	3,37 сут.	ϵ	¹⁴⁰ Pr (3,39 мин)	-	-
¹⁴⁷ Gd	38,06 ч	ϵ	¹⁴⁷ Eu (24,1 сут.)	-	229,3 (58); 396,0 (31,4); 929,0 (18,4)
¹⁴⁹ Gd	9,28 сут.	ϵ	¹⁴⁹ Eu (93,1 сут.)	-	149,7 (48); 298,6 (28,6); 346,7 (23,9)
¹⁵⁵ Tb	5,32 сут.	ϵ	¹⁵⁵ Gd (стаб.)	-	86,6 (32,0); 105,3 (25,1); 180,1 (7,5)
¹⁶¹ Ho	2,48 ч	ϵ	¹⁶¹ Dy (стаб.)	-	25,7 (27); 103,1 (3,9); 77,4 (1,9)
¹⁶⁵ Er	10,36 ч	ϵ	¹⁶⁵ Ho (стаб.)	-	-
¹⁶⁷ Tm	9,25 сут.	ϵ	¹⁶⁷ Er (стаб.)	-	207,8 (42); 57,07 (4,7); 531,5 (1,6)
¹⁶⁹ Yb	32,02 сут.	ϵ	¹⁶⁹ Tm (стаб.)	-	63,1 (43,62); 198,0 (35,93); 177,2 (22,28)
Излучатели позитронов					
⁴³ Sc	3,89 ч	$\epsilon + \beta^+$	⁴³ Ca (стаб.)	476 (88,1)	372,9 (22,5); 1930,7 (0,0151); 593,3 (0,0021)
⁴⁴ Sc	4,04 ч	$\epsilon + \beta^+$	⁴⁴ Ca (стаб.)	630 (94,3)	1157,0 (99,89); 1499,4 (0,909); 2656,5 (0,1119)
⁸⁶ Y	14,74 ч	$\epsilon + \beta^+$	⁸⁶ Sr (стаб.)	660 (31,9)	1076,6 (82,5); 627,7 (32,6); 1153,1 (30,5)
¹³² La	4,8 ч	$\epsilon + \beta^+$	¹³² Ba (стаб.)	1290 (42,1)	464,6 (76); 567,1 (15,7); 663,1 (9,0)
¹³³ La	3,91 ч	$\epsilon + \beta^+$	¹³³ Ba (10,5 лет)	460 (7,2)	278,8 (2,44); 302,3 (1,61); 290,1 (1,38)
¹⁵² Tb	17,5 ч	$\epsilon + \beta^+$	¹⁵² Gd (стаб.)	1140 (20,3)	344,3 (63,5); 586,3 (9,21); 271,1 (9,53)

* Приведены три наиболее интенсивные гамма-линии.

1.3.2. Бета-излучатели

Из радиоизотопов РЗЭ в медицине сейчас используются ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{169}Er . Все эти радионуклиды являются бета-излучателями и могут быть получены в реакторе. Еще целый ряд радионуклидов рассматривается как перспективные. Анализ публикационной активности показывает, что интерес к ^{177}Lu и ^{161}Tb стремительно растет, в то же время к ^{153}Sm и ^{169}Er снижается, а к ^{166}Ho остается на постоянном уровне, несмотря на привлекательные ядерные свойства всех перечисленных радионуклидов (рисунок 1-10). Рост популярности ^{177}Lu и ^{161}Tb можно объяснить возможностью их реакторной наработки с высокой удельной активностью. Такие радионуклиды, как ^{153}Sm , ^{169}Er , ^{175}Yb обычно получают с носителем по (n,γ)-реакциям, поэтому применять их в виде таргетных РФЛП невозможно. Их применяют в основном в виде остеотропных препаратов для паллиативного лечения. Возможен циклотронный путь получения ^{153}Sm без носителя по реакции $^{150}\text{Nd}(\alpha, n)^{153}\text{Sm}$ [69]. Однако выход продукта, равный $1,1 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ($25 \rightarrow 15 \text{ МэВ}$), оставляет желать лучшего.

Радионуклид ^{47}Sc рассматривается как один из наиболее перспективных бета-излучателей. Помимо подходящего периода полураспада, низкоэнергетического бета- и мягкого гамма-излучения, его несомненным преимуществом является наличие диагностической изотопной пары (^{43}Sc или ^{47}Sc). Эксперименты на животных показали замедление роста опухоли при использовании конъюгата фолата, меченного скандием-47 [70]. Предложено множество способов получения этого радионуклида, но все они имеют те или иные недостатки, сравнительный анализ их приведен в разделе 5.5.1. Отсутствие надежной производственной базы является основным сдерживающим фактором в применении ^{47}Sc .

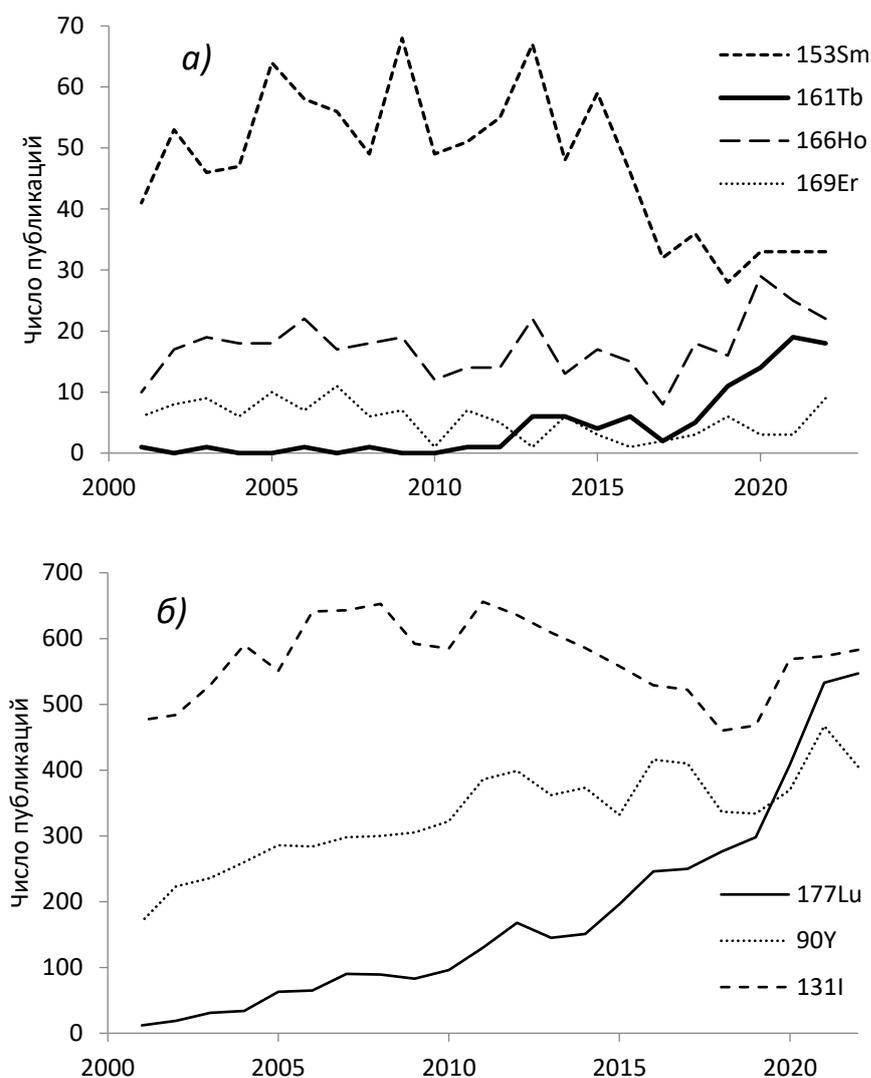


Рисунок 1-10 – Динамика публикационной активности по анализу запросов из базы Scopus, а) перспективные редкоземельные бета-излучатели, б) сравнение ^{177}Lu с двумя наиболее распространенными бета-излучателями, применяемыми для эндоррадиотерапии. Запрос проводился по отдельным радионуклидам в названии статей, реферате и ключевых словах, например TITLE-ABS-KEY ("161Tb" OR "terbium-161"). Для ^{131}I были исключены публикации по тематике "науки об окружающей среде"

Основным достоинством ^{90}Y является его относительная доступность в состоянии без носителя за счет радиоактивного распада одного из наиболее частых осколков деления – ^{90}Sr . Именно поэтому ^{90}Y стал первым радионуклидом, примененным в составе препарата для радиоиммунотерапии (зевалин или ибритумомаб тиуксетан). Впрочем, препарат не оправдал ожиданий, и в настоящее время ушел с рынка. С физической точки зрения, проблемы применения ^{90}Y

связаны с высокой энергией бета-излучения, что повышает дозу в здоровых тканях. Кроме того, распределение ^{90}Y в организме трудно поддается контролю, поскольку он не испускает гамма-излучения при распаде. Относительно недавно стали развиваться методы визуализации ^{90}Y , основанные на применении ОФЭКТ-сканеров для регистрации тормозного излучения, или ПЭТ-сканеров для регистрации аннигиляционных квантов, возникающих после рождения электрон/позитронных пар [71,72]. Основным применением ^{90}Y на сегодня является брахитерапия – использование микроисточников излучения, представляющих собой стеклянные микросферы.

Два нейтроноизбыточных изотопа празеодима – ^{142}Pr и ^{143}Pr представляют интерес как потенциальные терапевтические агенты. Первый из них – высокоэнергетический бета-излучатель [73]. Также он испускает гамма-лучи высокой энергии, не подходящие для использования в ОФЭКТ. Относительно низкое сечение захвата ^{141}Pr (11,4 б) не позволяет получить ^{142}Pr в реакторе с высокой удельной активностью. Его получение без носителя возможно ускорительными методами, в частности $^{139}\text{La}(\alpha, n)$ и $^{142}\text{Ce}(p, n)$ [74]. Однако ^{142}Pr вряд ли найдет применение в эндоррадиотерапии, так как он не имеет заметных преимуществ перед другими высокоэнергетическими бета-излучателями, например ^{188}Re , ^{90}Y . Другой изотоп празеодима – ^{143}Pr – является среднеэнергетическим бета-излучателем. Получить его без носителя можно косвенным методом, облучая в реакторе ^{142}Ce ($\sigma_{\text{th}}=0,96$ б): $^{142}\text{Ce}(n, \gamma)^{143}\text{Ce}$ (33 ч) \rightarrow ^{143}Pr [75,76]. Однако период полураспада около двух недель и невозможность визуализации не способствуют активному использованию ^{143}Pr .

Прометий – единственный лантанид, не имеющий стабильных изотопов. Наиболее интересный для медицины радиоизотоп ^{149}Pm испускает бета-частицы средней энергии. Его получают в реакторе косвенным путем по схеме $^{148}\text{Nd}(n, \gamma)^{149}\text{Nd}$ ($T_{1/2}=1,728$ ч) \rightarrow ^{149}Pm . Сечение реакции составляет 2,57 б. Также

возможно получение на пучках протонов по реакции $^{150}\text{Nd}(p,2n)^{149}\text{Pm}$ [77]. О практическом применении этого метода не сообщалось, однако он видится вполне реализуемым.

Одним из наиболее привлекательных радионуклидов для терапии является низкоэнергетический бета-излучатель ^{169}Er . К сожалению, на сегодня не существует доступных методов его получения без носителя. Облучением ^{168}Er ($\sigma_{\text{th}}=2,74$ б) в высокопоточном реакторе ILL в Гренобле в течение 10 суток потоком нейтронов $1,2 \cdot 10^{15} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ можно получить ^{169}Er с удельной активностью $5 \text{ ГБк} \cdot \text{мг}^{-1}$, что соответствует соотношению $^{168}\text{Er}:^{169}\text{Er}=600:1$ [78]. Те же проблемы возникают и с ^{175}Yb . Сообщалось [79] о получении продукта с удельной активностью около $1 \text{ ГБк} \cdot \text{мг}^{-1}$ при облучении мишеней из природного иттербия в течение нескольких суток потоком нейтронов $3 \cdot 10^{13} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

Изотоп гадолиния – ^{159}Gd – имеет благоприятные свойства для применения в радиотерапии с одновременной визуализацией методом ОФЭКТ. Однако основным путем его получения является (n,γ)-реакция. Поскольку сечение нейтронного захвата ^{158}Gd невелико ($\sigma_{\text{th}}=2,2$ б), высокой удельной активности таким способом достичь невозможно.

^{166}Ho распадается с испусканием бета-частиц со средним пробегом в биологической ткани около 4 мм и мягкого гамма-излучения, позволяющего визуализировать распределение радионуклида в организме. Это сочетание делает ^{166}Ho перспективным для применения в качестве терапевтического агента. Без носителя ^{166}Ho можно получить, облучая в реакторе ^{164}Dy [80–82]. При этом происходит последовательный захват двух нейтронов с образованием ^{166}Dy и последующий его бета-распад. Однако при получении ^{166}Ho из ^{164}Dy из-за последовательного захвата двух нейтронов выход продукта пропорционален квадрату плотности потока нейтронов, поэтому необходимо использовать высокопоточные реакторы. В этом случае можно достичь удельной активности

^{166}Dy около $185 \text{ ГБк}\cdot\text{мг}^{-1}$ [81]. Систему $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ можно рассматривать как генераторную и использовать несколько раз для выделения ^{166}Ho . Рисунок 1-11 иллюстрирует косвенные методы получения реакторных радиоизотопов РЗЭ – ^{166}Ho , ^{177}Lu и ^{161}Tb .

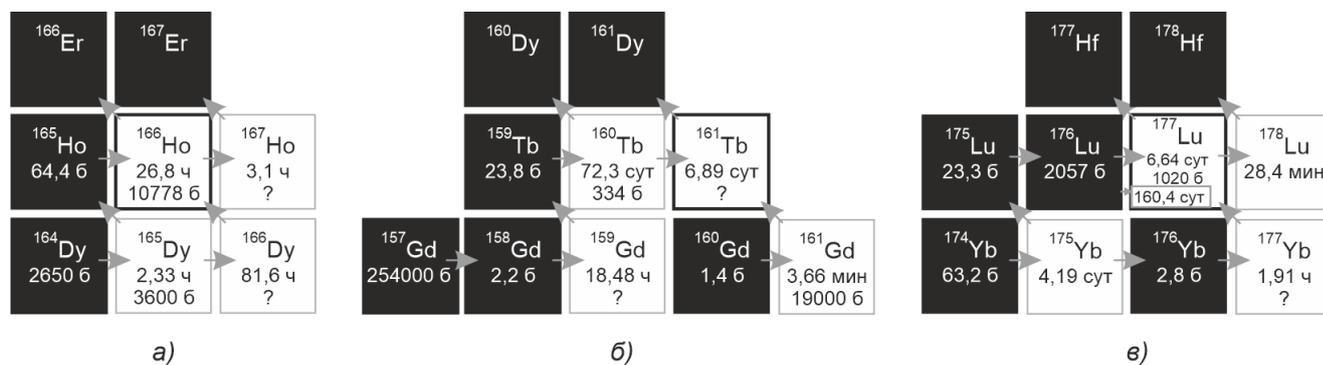


Рисунок 1-11 – Фрагменты нуклидной карты, иллюстрирующие получение в реакторе без носителя а) ^{166}Ho , б) ^{161}Tb , в) ^{177}Lu

Лехенбергер с коллегами [5] первой предложила использовать ^{161}Tb в качестве альтернативы ^{177}Lu . По периоду полураспада и энергии бета-излучения оба радионуклида близки, но ^{161}Tb имеет преимущество благодаря одновременному испусканию Оже-электронов [83], что подтверждается исследованиями на животных [84,85]. Более того, микродозиметрические расчеты показали преимущество ^{161}Tb в сравнении с двумя другими перспективными β -излучателями: ^{67}Cu и ^{47}Sc [86]. На рисунке 1-12 приведено сравнение спектров электронов, испускаемых при распаде трех распространенных бета-излучателей – ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{161}Tb и ^{111}In - типичного излучателя Оже-электронов, рассматриваемого как модельный во многих радиобиологических и биомедицинских исследованиях.

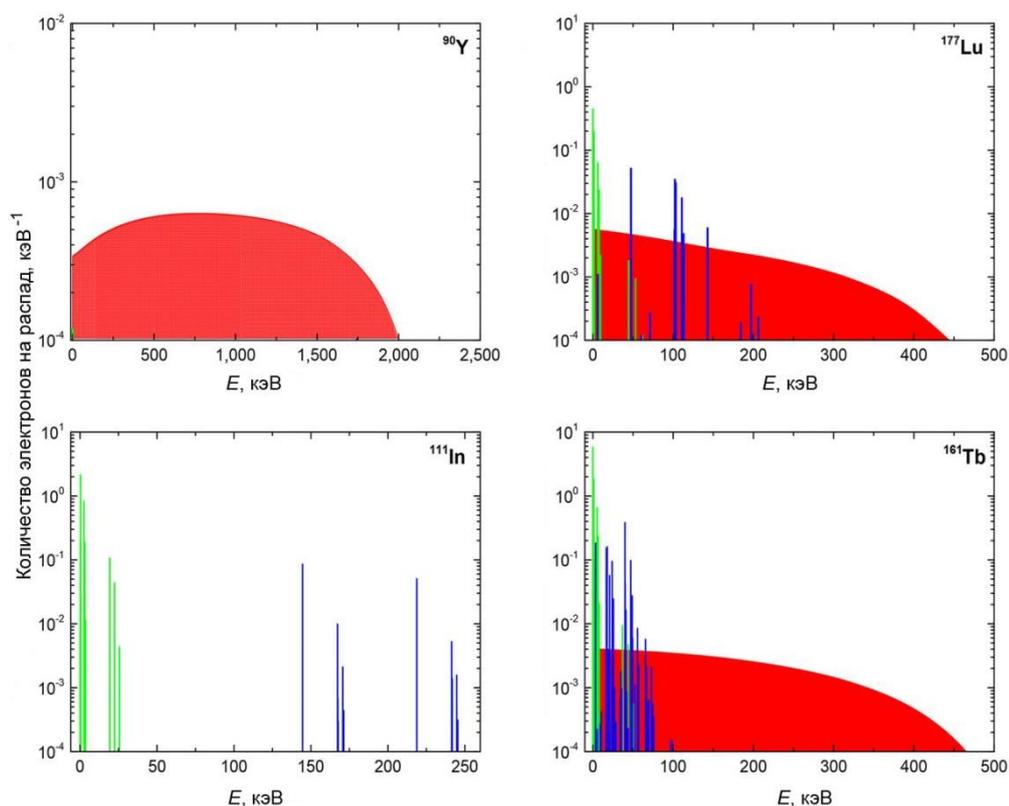


Рисунок 1-12 – Электроны, испускаемые при распаде ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{161}Tb и ^{111}In . Красным цветом показаны бета-частицы, синим – конверсионные электроны, зеленым – Оже-электроны [83]

Производство ^{161}Tb реакторным методом из гадолиния, обогащенного по изотопу ^{160}Gd , было впервые описано в работе [5]. Было показано, что затраты на производство ^{161}Tb реакторным методом, не превышают соответствующие для ^{177}Lu , получаемого из иттербия. Выход обоих радионуклидов в реакторе соизмерим, стоимость исходного сырья в случае тербия даже ниже.

Низкая энергия бета-излучения ^{177}Lu (средний пробег в биологической ткани 670 мкм) способствует поражению небольших по размеру опухолей и микрометастазов. Мягкое гамма-излучение позволяет визуализировать распределение радионуклида. Лютеций-177 является одним из немногих радионуклидов, для которых можно добиться высокой удельной активности с помощью (n,γ)-реакции. Это достигается благодаря высокому сечению захвата тепловых нейтронов ^{176}Lu , равному 2057 барн. Таким способом можно получить продукт, содержащий до 25% атомов ^{177}Lu , чего вполне достаточно для целевой

радиотерапии. При использовании высокопоточных реакторов доля ^{177}Lu может быть доведена до 70% [68]. Основной проблемой прямого способа получения ^{177}Lu является долгоживущий изомер $^{177\text{m}}\text{Lu}$, образующийся в количестве 0,01-0,02% по активности [68]. Учитывая величину терапевтической дозы в единицы ГБк, в медицинских учреждениях возникает необходимость сбора отходов жизнедеятельности пациентов и обращения с РАО.

В случае косвенного пути получения по схеме $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}\rightarrow^{177}\text{Lu}$ удельная активность продукта получается высокой независимо от плотности потока нейтронов. Еще одно достоинство метода в том, что не образуется долгоживущего изомера, так как ^{177}Yb распадается только в основное состояние ^{177}Lu . Однако сечение захвата нейтронов ^{176}Yb составляет всего лишь 2,5 б, то есть на три порядка меньше, чем при прямом получении. Кроме того, возникает непростая радиохимическая задача разделения макроколичеств Yb и микроколичеств Lu [87]. Существует циклотронный способ получения ^{177}Lu [88][89][90] по реакциям $^{176}\text{Yb}(d,p)^{177}\text{Yb}\rightarrow^{177}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(d,n)^{177}\text{Lu}$. Подробнее методы получения ^{177}Lu описаны в разделе 5.5.4.

1.3.3. Нейтронодефицитные радиоизотопы – излучатели позитронов, конверсионных и Оже-электронов

Помимо рассмотренных нейтроноизбыточных изотопов РЗЭ в последнее время растет внимание и к нейтронодефицитным, которые могут выступать в роли излучателей конверсионных и Оже-электронов. Также они рассматриваются как диагностические (ПЭТ и ОФЭКТ) пары к терапевтическим радионуклидам, в первую очередь к ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{161}Tb , ^{47}Sc , ^{90}Y .

Излучающий позитроны изотоп иттрия ^{86}Y стал первым, на котором были отработаны подходы к тераностике с применением изотопных пар. Этому способствовала доступность его терапевтического аналога – ^{90}Y . Однако серьезной проблемой для применения ^{86}Y стало большое количество гамма-

квантов, испускаемых при распаде. С одной стороны, это увеличивало дозовую нагрузку на персонал, с другой – размывало изображения за счет ложного срабатывания системы совпадений ПЭТ-сканера. Этот эффект происходил за счет одновременного испускания позитронов и гамма-квантов в области средних энергий. В 1993 году было проведено первое исследование с применением ^{90}Y на пациентке с метастазирующим раком груди. Целью исследования было определение дозы ^{90}Y в последующем терапевтическом применении [91]. Однако со временем стали развиваться методы визуализации ^{90}Y . Подробно история применения ^{86}Y в медицине изложена в обзоре [92]. Сегодня применение ^{86}Y имеет скорее исторический интерес. Радионуклид ^{87}Y ($T_{1/2}=79,8$ ч), рассматривавшийся как потенциальный ОФЭКТ-аналог ^{90}Y , также не нашел применения.

Радиоизотоп скандия ^{44}Sc рассматривается как один из наиболее перспективных для ПЭТ. Поскольку ^{44}Sc имеет более долгий период полураспада в сравнении с ^{18}F и ^{68}Ga , его можно применять для создания препаратов с медленной кинетикой накопления в опухоли. Еще одним важным преимуществом его является возможность генераторного получения из ^{44}Ti . Однако производство последнего требует очень длительных облучений. Основным путем является реакция $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ ($\sigma_{\text{max}}\sim 40$ мб при $E=24$ МэВ), дающая лишь $4,5$ кБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ ($40\rightarrow 0$ МэВ) [93]. Тем не менее был создан прототип генератора, позволивший получать около 180 МБк ^{44}Sc и показал работоспособность в течение, по крайней мере, года [94]. Недавно были разработаны еще две схемы генератора – на основе Zr Resin [95] и на неорганическом сорбенте TiO_2 [96]. Однако генераторы по-прежнему недоступны промышленно, и большинство исследований выполнено с ^{44}Sc , полученным на циклотроне. Реакция $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$ может быть осуществлена на стандартном медицинском циклотроне ($\sigma_{\text{max}}\sim 600$ мб при $E=10-11$ МэВ) [97] с очень высоким выходом (>1000 МБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$; $11\rightarrow 0$ МэВ). Единственной примесью в этом случае

является изомер ^{44m}Sc ($T_{1/2}=58,6$ ч), но его активность составляет менее 1%. Реакция $^{47}\text{Ti}(p,\alpha)$ имеет существенно более низкое сечение ($\sigma_{\max}\sim 50$ мб при $E=17$ МэВ) [98].

Еще одним привлекательным радионуклидом для ПЭТ является ^{43}Sc . Он имеет близкий период полураспада к ^{44}Sc . Средняя энергия позитронов, импульсируемых ^{43}Sc несколько меньше, что дает более контрастное изображение [99]. Еще одним достоинством ^{43}Sc является меньшая дозовая нагрузка на персонал. Получить его возможно по реакции $^{43}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$ ($\sigma_{\max}\sim 250$ мб при $E=10$ МэВ) [97]. Энергию протонов в этом случае нет необходимости строго ограничивать сверху, поскольку образование более легких изотопов скандия не приводит к загрязнению продукта из-за их короткого периода полураспада. Проблемой является низкое содержание ^{43}Ca в природной смеси изотопов (0,135%), и, соответственно малая доступность продукта с высоким обогащением. Также возможно использование в качестве исходного материала ^{46}Ti , в этом случае образование продукта происходит по реакции $^{46}\text{Ti}(p,\alpha)^{43}\text{Sc}$ ($\sigma_{\max}\sim 40$ мб при $E=17$ МэВ) [100]. Прямое сравнение двух подходов проведено в работе [99]. Оба способа показали возможность быстрого производства сотен МБк на типовом медицинском циклотроне. Выход реакции $^{43}\text{Ca}(p,n)$ несколько выше, но продукт загрязнен небольшим количеством ^{44}Sc , что не является серьезной проблемой. Реакция на ^{46}Ti дает более чистый продукт, но цена материала мишени заметно ниже. Также возможно получение по реакции $^{44}\text{Ca}(p,2n)^{43}\text{Sc}$ ($\sigma_{\max}\sim 170$ мб при $E=24$ МэВ) [97]. Реакция под действием альфа-частиц $^{40}\text{Ca}(\alpha,x)^{43}\text{Sc}$ имеет важное преимущество в сравнении с рассмотренными путями – содержание ^{40}Ca в природной смеси 96,941%, и его можно использовать без дополнительного обогащения. Образование ^{43}Sc при этом идет двумя путями – $^{40}\text{Ca}(\alpha,p)^{43}\text{Sc}$ и $^{40}\text{Ca}(\alpha,n)^{43}\text{Ti}\rightarrow^{43}\text{Sc}$. Кумулятивное сечение образования ^{43}Sc достигает ~ 600 мб при 14 МэВ [97]. Примесь ^{47}Sc в продукте составляет лишь $0,017\pm 0,005\%$, о ^{46}Sc не сообщалось [101].

Долгое время родоначальник семейства лантанидов был обойден вниманием медиков. Первая работа, посвящённая медицинским радиоизотопам лантана опубликована всего лишь пять лет назад [102], с тех пор интерес к ним быстро растёт. Во многом он обусловлен наличием тераностической пары $^{132}\text{La}/^{135}\text{La}$, в которой ^{132}La может быть применен для ПЭТ, а ^{135}La – как излучатель Оже-электронов. На один акт распада ^{135}La испускается в среднем 10,8 Оже-электронов, из которых 10,6 имеют энергию менее 4 кэВ [102].

Радиоактивные изотопы лантана могут быть получены облучением бария естественного изотопного состава протонами. Сечения реакций $^{\text{nat}}\text{Ba}(p,xn)^{13x}\text{La}$ измерены в работах [103,104]. Эксперименты, проведенные на обычном медицинском циклотроне [105], показали относительно невысокий выход ^{135}La при $E=11,9$ МэВ ($5,6$ МБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$). Выход ^{132}La в этих условиях составляет всего лишь 5% от ^{135}La по причине низкого содержания ^{132}Ba (0,101%) в природной смеси изотопов. ^{133}La в этих условиях не образуется. С ростом энергии протонного пучка открываются возможности для протекания (p,2n) реакций и быстро растёт образование ^{133}La и ^{135}La по каналам $^{134}\text{Ba}(p,2n)^{133}\text{La}$ и $^{136}\text{Ba}(p,2n)^{135}\text{La}$. Выход ^{132}La при этом растёт незначительно [106]. Выход ^{135}La при насыщении на толстой мишени $^{135}\text{BaCO}_3$ (обогащение 92,7%) при облучении протонами энергией 11,3→6,4 МэВ составил 1377 МБк·мкА $^{-1}$ [107].

Два изотопа лантана – ^{132}La и ^{133}La рассматриваются в качестве радионуклидов для ПЭТ. Причина интереса к ним заключается в том, что из всех РЗЭ лантан по химическим свойствам ближе всего к актинию, а значит, может быть использован в качестве диагностического аналога ^{225}Ac [108]. К сожалению, энергия позитронов ^{132}La ($E_{\beta\text{av}}=1,29$ МэВ; $E_{\beta\text{max}}=3,67$ МэВ) в несколько раз превышает соответствующую величину для ^{18}F ($E_{\beta\text{av}}=0,250$ МэВ; $E_{\beta\text{max}}=0,634$ МэВ), что приводит к низкому пространственному разрешению в ПЭТ. Также ^{132}La испускает интенсивные гамма-лучи в области 400-600 кэВ, что может мешать

детектированию аннигиляционных гамма-квантов. Сложности с получением ^{132}La и высокая энергия позитронов заставили искать альтернативу в виде ^{133}La . Выход позитронов у этого радионуклида примерно в 6 раз ниже, но энергия их также ниже примерно в 3 раза (0,461 МэВ против 1,02 МэВ), кроме того, ^{133}La не испускает интенсивных гамма-квантов в средне- и высокоэнергетической области. Эксперименты, проведенные на фантомах, показали более высокое качество ПЭТ-изображений, полученных с помощью ^{133}La , в сравнении с ^{68}Ga и ^{44}Sc [107].

Для получения диагностических радиоизотопов лантана используют реакции под действием протонов на естественной смеси изотопов бария [102,105,106] и на ^{135}Ba [107]. Эксперименты, проведенные на естественной смеси изотопов бария на пучке протонов энергией 22 МэВ, показали возможность одновременного получения ^{133}La и ^{135}La [106]. Верхний предел энергии был выбран так, чтобы подавить образование ^{132}La по (p,3n)-каналу. При облучении $^{\text{nat}}\text{Ba}$ также образуются короткоживущие изотопные примеси $^{131,134,136}\text{La}$, но их активность становится незначительной уже через 3 часа. Использование обогащенной по ^{135}Ba мишени позволяет получить ^{133}La с относительно небольшой примесью ^{135}La . Выход радионуклидов в диапазоне энергий 23,3→19,4 МэВ составляет 128 и 17 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹, соответственно [107].

В 2002 было предложено [109] использовать систему $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ в качестве тераностической пары – *in vivo* генератора. Материнский нуклид в ней испускает Оже-электроны, в то время как дочерний является короткоживущим излучателем позитронов ($T_{1/2}=6,45$ мин; β^+ 63,6%; $E_{\beta\text{av}}=1,22$ МэВ; $E_{\beta\text{max}}=2,71$ МэВ). Впрочем, маловероятно, чтобы эта система нашла широкое применение в обозримом будущем, в первую очередь из-за сложностей с получением ^{134}Ce . Основным способом является реакция $^{139}\text{La}(p,6n)^{134}\text{Ce}$, протекающая под действием протонов средней энергии с выходом 73,2 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ (72,1→62,1 МэВ) и

59 МБк·мкА⁻¹ (70,2→63,0 МэВ) [109]. Однако продукт образуется с большим количеством примесей, в том числе ¹³⁹Ce ($T_{1/2}=137,6$ сут; 0,091%); ^{137m}Ce ($T_{1/2}=1,42$ сут; 33,2%) и ¹³⁵Ce ($T_{1/2}=17,7$ ч; 178%) [109]. Сечения реакций ¹³⁹La(p,6n)¹³⁴Ce измерены в работах [110–112]. В недавней работе предложено использовать ¹³⁴Ce(III) как ПЭТ аналог ²²⁵Ac, а ¹³⁴Ce(IV) как аналог ²²⁷Th [113].

Первые работы, посвященные ¹⁴⁰Nd появились в 1999-2000 гг. [114,115]. При распаде ¹⁴⁰Nd испускает Оже-электроны, спектр их близок к соответствующему для ¹¹¹In [116], который используется как модельный Оже-излучатель во многих биомедицинских исследованиях. При распаде ¹⁴⁰Nd образуется короткоживущий позитронный излучатель ¹⁴⁰Pr ($T_{1/2}=3,39$ мин; β^+ 51% $E_{\beta\max}=2,37$ МэВ, $E_{\beta\text{ав}}=1,07$ МэВ). Таким образом, пара ¹⁴⁰Nd/¹⁴⁰Pr может быть рассмотрена как тераностическая. Для получения ¹⁴⁰Nd используют облучение ¹⁴¹Pr протонами [117] или дейтронами [118,119] или облучение ^{nat}Ce альфа-частицами и ионами ³He [117]. Образование соседних изотопов ¹³⁹Nd ($T_{1/2}=29,7$ мин) и ¹⁴¹Nd ($T_{1/2}=2,49$ ч) не является серьезной проблемой из-за коротких периодов полураспада. Несколько больший период имеют ¹³⁸Nd и ^{139m}Nd (оба ~5 ч), поэтому приемлемая радиоизотопная чистота достигается примерно через 60 ч после ЕОВ. Реакции под действием протонов и дейтронов имеют высокий выход, 210 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ для ¹⁴¹Pr(p,2n) (30→15 МэВ) [117] и 266 для ¹⁴¹Pr(d,3n)-реакции (50→16 МэВ) [119], соответственно. Выход реакции ^{nat}Ce(³He,xn) намного скромнее – всего лишь 12 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ (35→20 МэВ) [117], но радиохимическое разделение пары Ce/Nd существенно проще, чем Pr/Nd.

Интерес к медицинскому применению гадолиния обусловлен в основном использованием в качестве контрастного агента в МРТ. Предполагается, что сочетание методов ОФЭКТ и МРТ позволит реализовать мультимодальный подход в диагностике раковых заболеваний, сочетая преимущества ОФЭКТ (чувствительность) и МРТ (пространственное разрешение). В работе [120] более

четверти века назад было предложено применять радиоизотоп ^{147}Gd для ОФЭКТ. Однако исследований, в которых этот подход был бы применен на практике, найти не удалось. Терапевтический потенциал этого изотопа как Оже-эмиттера не рассматривался. Для получения ^{147}Gd предложены пути $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},3n)^{147}\text{Gd}$ и $^{144}\text{Sm}(\alpha,n)^{147}\text{Gd}$ [120,121]. В работе [122] исследованы реакции $^{\text{nat}}\text{Eu}(d,x)$ и $^{\text{nat}}\text{Eu}(p,x)$, дающие на порядок больший выход продукта. К сожалению, образования долгоживущих радиоактивных примесей при этом избежать не удастся. Несколько меньший интерес для ОФЭКТ представляет ^{149}Gd . Еще одной причиной, снижающей интерес к изотопам гадолиния, является тот факт, что при их распаде образуются радиоактивные дочерние продукты ^{147}Eu ($T_{1/2}=24,1$ сут) или ^{149}Eu ($T_{1/2}=93,1$ сут).

Благодаря испусканию мягких Оже-электронов ^{155}Tb может рассматриваться как перспективный лечебный или тераностический агент [123]. Также он может быть применен в качестве ОФЭКТ-аналога терапевтических изотопов РЗЭ ^{177}Lu , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{166}Ho [124], а также ^{225}Ac . Тербий-155 образуется в реакциях под действием протонов [125–127] и дейтронов [128–130] на изотопах гадолиния, альфа-частиц на изотопах европия [126,131,132]. Подробнее методы получения ^{155}Tb рассмотрены в разделе 4.5.

^{152}Tb является одним из немногочисленных позитронных излучателей среди РЗЭ, что позволяет использовать в качестве диагностической пары к ^{177}Lu и терапевтическим изотопам тербия. ^{152}Tb предложено получать в реакциях под действием протонов на изотопы гадолиния [125,128,133]. Более подробно методы получения ^{152}Tb рассмотрены в разделе 3.4.2.

Изотоп гольмия ^{161}Ho рассматривается как кандидат для Оже-терапии [62], но пока он не нашел практического применения. ^{161}Ho может быть получен на циклотроне облучением мишеней из диспрозия протонами и дейтронами [134].

Преимуществом ^{165}Er является подходящий период полураспада и отсутствие жестких гамма-линий. ^{165}Er может быть получен облучением гольмия протонами [135–137] и дейтронами [138,139] по реакциям $^{165}\text{Ho}(p,n)^{165}\text{Er}$ и $^{165}\text{Ho}(d,2n)^{165}\text{Er}$, соответственно. Также возможно получение ^{165}Er косвенными путями через промежуточное образование ^{165}Tm . В этом случае можно использовать реакции на эрбии естественного изотопного состава под действием протонов [140] и дейтронов [141,142]. Обзор методов получения ^{165}Er приведен в работах [140,141].

^{167}Tm образуется в реакциях под действием протонов [143–145] и дейтронов [141,146] на эрбии. Обзор методов получения ^{167}Tm приведен в работах [141,147]. Преимуществом реакции $^{165}\text{Ho}(\alpha,2n)^{167}\text{Tm}$ является возможность использования мишени из естественного гольмия. Подбором оптимального диапазона энергий (35→25 МэВ) его содержание долгоживущей примеси ^{168}Tm можно снизить до 0,32% [148].

Иттербий-169 испускает низкоэнергетические электроны, мягкое рентгеновское и гамма-излучение. Он имеет период полураспада около месяца, и традиционно применяется для брахитерапии. В этом случае радионуклид можно использовать с носителем и получать по реакции (n,γ) , имеющей высокое сечение ~3000 барн. Несмотря на относительно долгий период полураспада, ^{169}Yb также рассматривается как кандидат для Оже-терапии [123]. Без носителя он может быть получен в реакциях под действием протонов [149] и дейтронов [150] на ^{169}Tm , а также альфа-частиц на $^{\text{nat}}\text{Er}$ [151].

1.3.4. Альфа-излучатели

Единственным альфа-излучателем среди РЗЭ, имеющим подходящий период полураспада ($T_{1/2}=4,12$ ч) для медицинского применения является ^{149}Tb . Он испускает альфа-частицы с энергией 3,97 МэВ (17%). Также он распадается

путем электронного захвата (76%) и испускания позитрона (7%). 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. Схема распада ^{149}Tb приведена на рисунке 1-13.

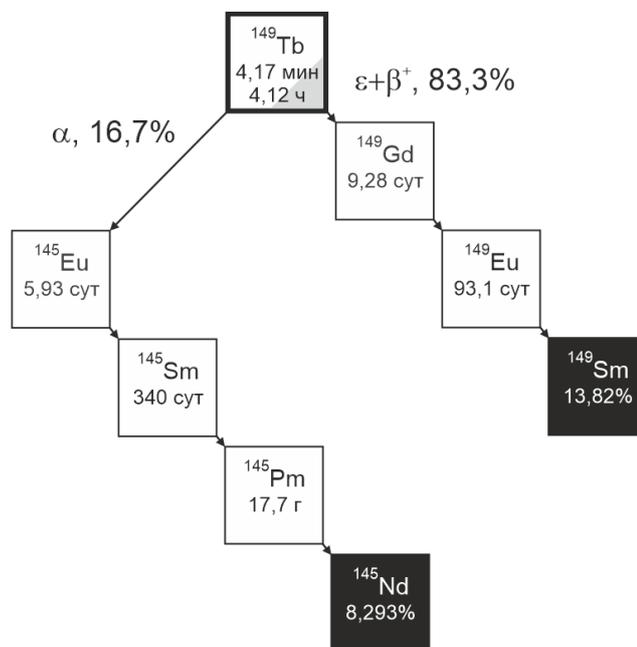


Рисунок 1-13 – Схема распада ^{149}Tb

^{149}Tb может быть эффективно связан с хелаторами на основе DOTA, DTPA и аналогичными. Это является его важным преимуществом по сравнению с такими альфа-излучателями, как ^{211}At и ^{223}Ra . Кроме того, позитронное излучение ^{149}Tb позволяет визуализировать распределение радиофармпрепарата с помощью ПЭТ [152]. Сравнительный анализ методов получения ^{149}Tb приведен в разделе 3.4.1.

1.3.5. Ex vivo и in vivo генераторные системы

Изотопный генератор представляет собой генетически связанную пару радионуклидов, в которой материнский радионуклид имеет значительно больший период полураспада в сравнении с дочерним. После отделения дочернего радионуклида он накапливается вновь за счет распада материнского,

что позволяет повторять процедуру выделения многократно. Как показывает опыт применения ^{99m}Tc и ^{68}Ga , генераторные радионуклиды находят более широкое применение в медицине в сравнении с аналогами, в первую очередь благодаря упрощению логистических процедур. Некоторые генераторные системы, приводящие к радиоизотомам РЗЭ приведены в таблице 1-5.

Таблица 1-5 – Потенциальные генераторные системы, содержащие радиоизотопы РЗЭ

Система	$T_{1/2}$ (1)	$T_{1/2}$ (2)	Ссылки
$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	59,1 г.	4,04 ч	[94–96]
$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	28,91 г.	64,05 ч	[153,154]
$^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$	81,6 ч	26,82 ч	[155,156]
$^{165}\text{Tm}/^{165}\text{Er}$	30,06 ч	10,36 ч	[157]
$^{172}\text{Hf}/^{172}\text{Lu}$	1,78 г.	6,70 сут	[158]
$^{177m}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$	160,4 сут.	6,64 сут	[159,160]
$^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$	3,37 сут.	3,39 мин	[161,162]
$^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$	3,16 сут.	6,45 мин	[109,113]

Образование короткоживущего радиоизотопа может происходить и непосредственно в организме пациента, такие системы называют *in vivo* генераторами [163]. Так, две радиоизотопные системы $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ и $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ могут рассматриваться как тераностические, в которых материнский радионуклид выполняет роль поражающего фактора, а дочерний позволяет осуществить визуализацию методом ПЭТ. Рассматривается также возможность создания *in vivo* генератора на основе пары $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ [164–166]

Однако применение *in vivo* генераторов связано с серьезными ограничениями, поскольку распад путем электронного захвата или гамма-распад с испусканием конверсионных электронов приводит к разрушению комплексов с хелаторами. Это происходит потому, что образование вакансии на внутренней оболочке и следующий за ним Оже-каскад приводит к глубокой ионизации атома, и, как следствие, к «кулоновскому взрыву» - фрагментации молекулы [38].

Это означает, что химическая форма, а значит и биораспределение дочернего элемента, будет отличаться от исходной.

Сравнение двух генераторных систем $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ и $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ было проведено Zeevaart с соавторами [167,168]. Они использовали подход, впервые предложенный Жерносековым с коллегами [161]. Материнский радионуклид закрепляли на колонке C18 в виде комплекса с DOTATATE и после накопления продукта распада колонку промывали раствором 10^{-3} М ДТРА. Этот лиганд образует с РЗЭ менее прочный комплекс, чем DOTA. Если дочерний радионуклид присутствовал в ионной форме, то он смывался с колонки. Оказалось, что около 72% ^{166}Ho покидало исходную молекулу. В случае с ^{90}Y ситуация была совершенно иной – вымывалось лишь около 1%. Столь различная картина связана с тем, что распад ^{166}Dy происходит в возбужденное состояние ^{166}Ho и сопровождается испусканием конверсионных электронов и Оже-процессом. В случае ^{90}Sr единственная причина разрыва химических связей – отдача, энергия которой сравнительно невелика при бета-распаде и часто недостаточна для разрушения молекулы. В случае системы $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ с генератора смывалось >93% дочернего изотопа, что говорит о практически полном разрушении комплекса для радионуклида, распадающегося по типу электронного захвата [161].

Исследование на животных таргетного препарата, связывающегося с соматостатиновыми рецепторами [169] показало, что почти 60% ^{140}Pr вымывается из места локализации ^{140}Nd в кровотоке, и затем накапливается в печени, селезенке и легких, как это обычно происходит с РЗЭ в простой ионной форме. Авторы делают вывод, что подход с *in vivo* генераторами позитронных эмиттеров применим лишь для векторов, проникающих внутрь клетки.

Разрыв химических связей, сопровождающих некоторые виды радиоактивного распада, был использован для создания генератора $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu}$. Долгоживущее изомерное состояние $^{177\text{m}}\text{Lu}$ в 78,6% случаев распадается с

испусканием бета-частицы в ^{177}Hf , и в 21,4% в основное состояние ^{177}Lu . Этот переход в 96,8% сопровождается испусканием конверсионных электронов, а значит, приводит к изменению химической формы радионуклида. Работоспособный генератор был создан с использованием ранее описанного подхода, в котором $^{177\text{m}}\text{Lu}$ -DOTATATE фиксировался на C18-колонке [159]. Однако лучшие результаты были получены с помощью жидкостной экстракции раствором HDEHP в дигексоловом эфире из водной фазы, содержащей $^{177\text{m}}\text{Lu}$ в виде комплекса с DOTA [160]. Образующийся при распаде ^{177}Lu не связывается с избытком лиганда из-за кинетической инертности последнего. К сожалению, полностью избежать примеси $^{177\text{m}}\text{Lu}$ в продукте не удастся из-за частичной диссоциации комплекса. Наилучшее полученное отношение $^{177}\text{Lu}/^{177\text{m}}\text{Lu}$ составило ~ 3500 по активности, что близко к значению для продукта, полученного прямым методом в реакторе. Для того, чтобы уменьшить диссоциацию комплекса $^{177\text{m}}\text{Lu}$ -DOTA, водную фазу хранили при температуре жидкого азота. Авторы планируют масштабировать генератор до клинически значимой производительности.

Описан генератор $^{165}\text{Tm}/^{165}\text{Er}$ [170], в котором материнский радионуклид присутствует в виде комплекса с DOTA. После накопления ^{165}Er в катионной форме он сорбировался на смоле Dowex 50. Смыть радионуклид можно раствором оксиизобутирата аммония.

Использование *in vivo* генераторов может оказаться эффективным, если использовать интернализуемые биоконъюгаты [171], или вовсе отказаться от классической схемы радиофармпрепаратов, содержащих бифункциональный хелатор. Показано, что при включении ^{166}Dy внутрь наночастиц золота выхода образующегося при распаде ^{166}Ho не наблюдается [172].

1.4. Современные тенденции в применении РЗЭ в ядерной медицине

В настоящем разделе будут рассмотрены таргетные препараты, поскольку именно они являются наиболее перспективной группой РФЛП для лечения диагностики и лечения онкологических заболеваний. Таргетные препараты создаются на основе молекул, способных специфически связываться с определенными типами рецепторов на поверхности раковых клеток. Как правило, это препараты на основе органических низкомолекулярных соединений, пептидов, антител, или молекул, содержащих фрагменты антител.

Как уже отмечалось, таргетные радиофармпрепараты требуют высокой удельной активности радионуклида. Поэтому из ряда редкоземельных элементов наибольший интерес наблюдается к ^{177}Lu , который может быть получен в реакторе без носителя, и имеет благоприятные ядерные свойства для терапевтического применения. Другим используемым в таргетной терапии редкоземельным радионуклидом является ^{90}Y , получаемый при распаде ^{90}Sr .

1.4.1. Радиоиммунотерапия

Первым коммерческим таргетным препаратом на основе РЗЭ стал зевалин – моноклональное антитело **ибритумомаб**, меченное ^{90}Y . В качестве хелатора в нем использовался модифицированный хелатор ДТРА. Препарат нацеливался на белок **CD 20**, расположенный на поверхности лимфоцитов, и использовался для терапии В-клеточной неходжкинской лимфомы. В настоящее время прогресс в этом направлении не выглядит значительным [173], зевалин больше не производится. В качестве возможного развития видится использование антитела **ритуксимаб**, меченного ^{177}Lu [174].

Большинство современных клинических исследований препаратов для радиоиммунотерапии направлено на их использование в онкогематологии, в

основном для лимфом различного типа, и лишь около трети – для лечения солидных опухолей. Помимо CD 20 рассматриваются другие важные мишени для радиоиммунотерапии. В частности, трансмембранный гликопротеин **HER2/neu**, относящийся к группе эпидермальных факторов роста, сверхэкспрессируется примерно в четверти случаев рака молочной железы. **Трастузумаб** представляет собой одобренное FDA гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на рецепторы HER2/neu и замедляет рост HER2-положительных раковых клеток. Его используют в качестве таргетной терапии для лечения рака молочной железы со сверхэкспрессией HER2/neu в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. В экспериментах на группе пациентов было показано, что [¹⁷⁷Lu]Lu-трастузумаб поглощается как первичной опухолью молочной железы, так и метастазами [175].

1.4.2. Препараты, нацеленные на соматостатиновые рецепторы

Соматостатиновые рецепторы относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs). В здоровых тканях присутствует очень небольшое количество соматостатиновых рецепторов **SSTR2**, тогда как в 70% нейроэндокринных опухолей наблюдается их сверхэкспрессия. Синтетический пептид октреотид и его производное октреотат являются аналогом соматостатина, связывающимися с этим типом рецепторов. В отличие от быстро разрушающегося соматостатина, аналоги более устойчивы в организме, и могут быть использованы как платформы для создания РФЛП. В 2018 г. FDA был зарегистрирован препарат [¹⁷⁷Lu]Lu-**DOTA-TATE** под коммерческим названием Lutathera [176] (рисунок 1-14).

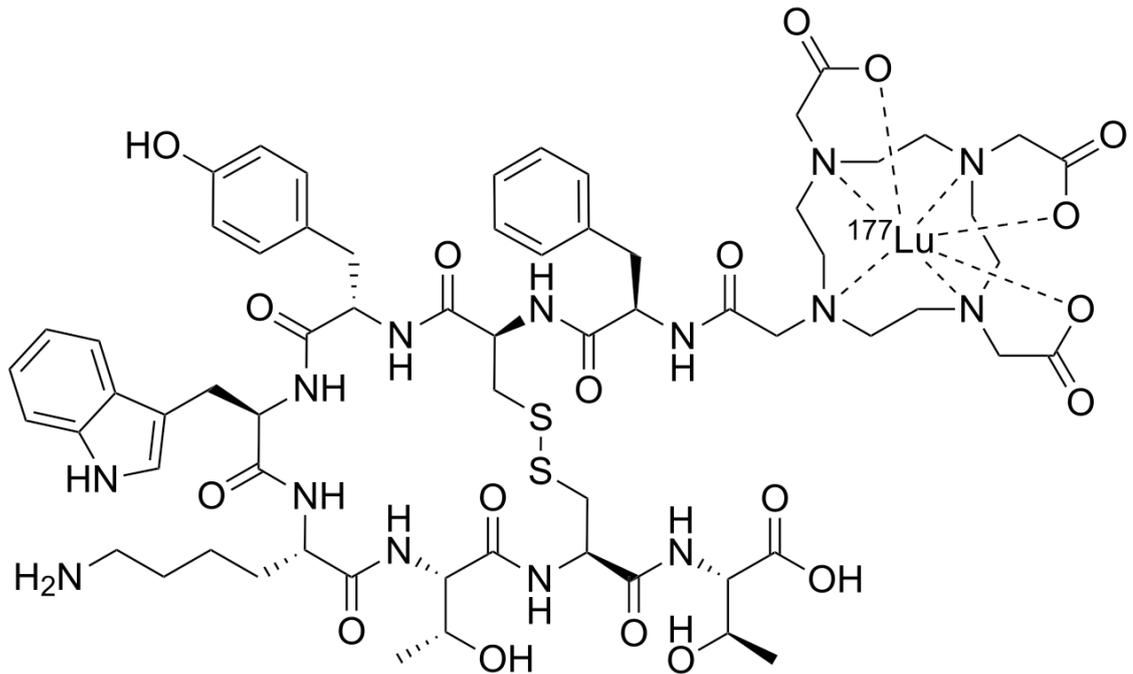


Рисунок 1-14 – Графическая формула [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

Препарат показан взрослым пациентам с хорошо дифференцированными гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями, которые являются прогрессирующими, неудаляемыми или метастатическими и при этом положительными на рецепторы соматостатина. Близкий по свойствам препарат [^{90}Y]Y-DOTATOC оказался менее удачным из-за более выраженных побочных эффектов, в частности, почечной токсичности [174].

Сообщалось [177] о введении [^{161}Tb]Tb-DOTATOC двум пациентам с метастатической параганглиомой с целью исследования накопления препарата. Исследование продемонстрировало возможность визуализации даже небольших метастазов после инъекции относительно низкой активности [^{161}Tb]Tb-DOTATOC с использованием гамма-сцинтиграфии (рисунок 1-15) и ОФЭКТ/КТ (рисунок 1-16).

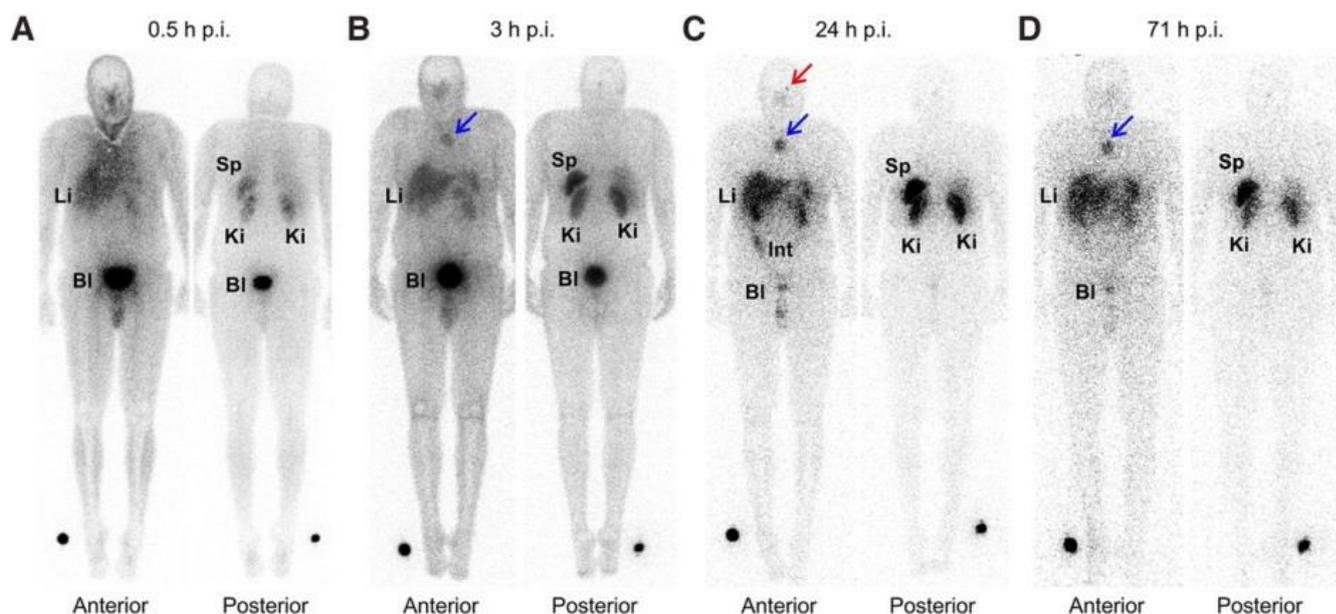


Рисунок 1-15 – Гамма-сцинтиграфия всего тела пациента через 0,5 ч после инъекции (A), через 3 ч после инъекции (B), через 24 ч после инъекции (C) и через 3 дня (71 ч) (D) после инъекции [^{161}Tb]Tb-DOTATOC. Наблюдается физиологическое накопление препарата в печени (Li), селезенке (Sp), кишечнике (Int) и почках (Ki) и экскреция в мочевой пузырь (Bl). Кроме того, видно накопление в костных метастазах (грудина [синие стрелки] и лобная кость [красная стрелка]) [177]

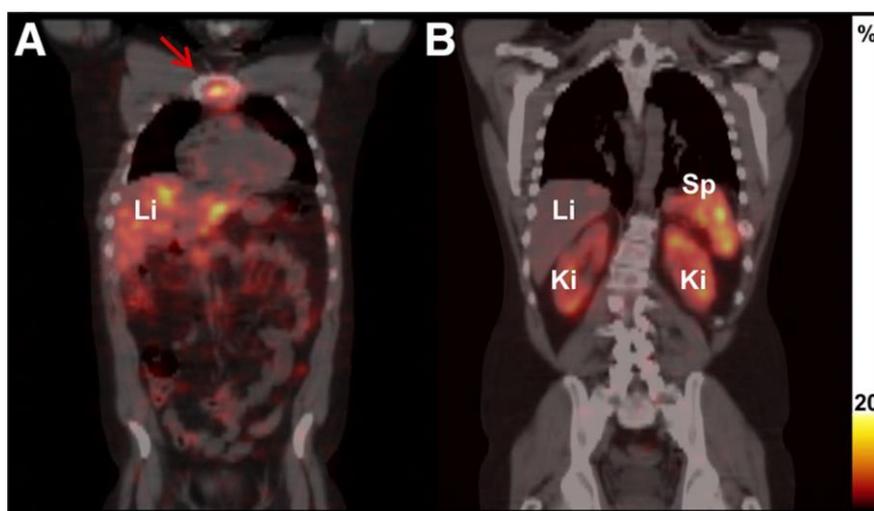


Рисунок 1-16 – Изображения ОФЭКТ/КТ того же пациента, полученные на второй день после инъекции [^{161}Tb]Tb-DOTATOC. Помимо накопления в селезенке, почках и печени, видно накопление в костных метастазах (красная стрелка) [177]

Описанные выше аналоги соматостатина являются **агонистами**, то есть, связываясь с рецепторами, вызывают их активацию, что приводит к

интернализации препарата. Однако еще в 2006 г. было показано, что **антагонисты** соматостатиновых рецепторов, то есть лиганды, блокирующие рецепторы и не способные к интернализации, демонстрируют гораздо большее накопление в опухоли [178]. Это их свойство можно эффективно использовать для диагностики и лечения [179]. Сравнение диагностического использования препарата на основе агониста и антагониста SSTR2, приведено на рисунке 1-17 [180].

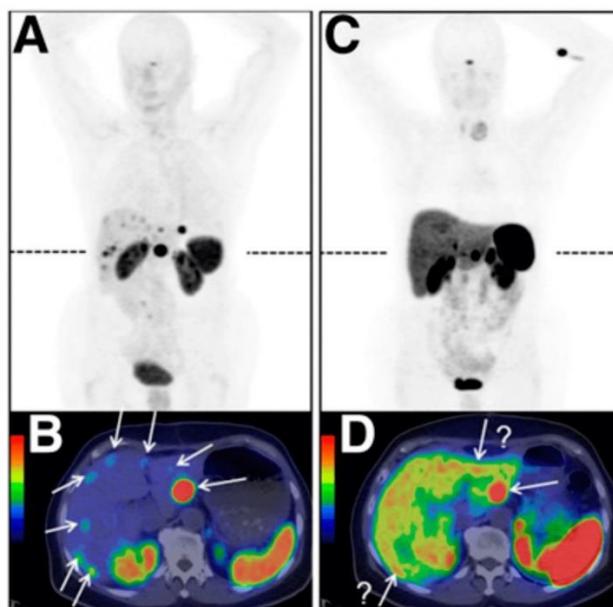


Рисунок 1-17 – Сканирования пациента с нейроэндокринной опухолью в подвздошной области, давшей метастазы в печень, полученные с помощью $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-OPS202}$ (антагониста – А, В) и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ (агониста – С, D) [180]

Локализация антагонистов рецепторов SSTR2 в клеточной мембране позволяет рассматривать ее как мишень, подверженную воздействию низкоэнергетических Оже-электронов ^{161}Tb [181]. Была проведена серия экспериментов *in vitro* с мечеными агонистами, локализующимися в цитоплазме ($[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTATOC}$), и ядре клетки ($[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTATOC-NLS}$), а также антагонистом, локализующимся в мембране ($[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTA-LM3}$) (рисунок 1-18). Одновременно были исследованы аналогичные препараты с ^{177}Lu , испускающим значительно меньше Оже- и конверсионных электронов.

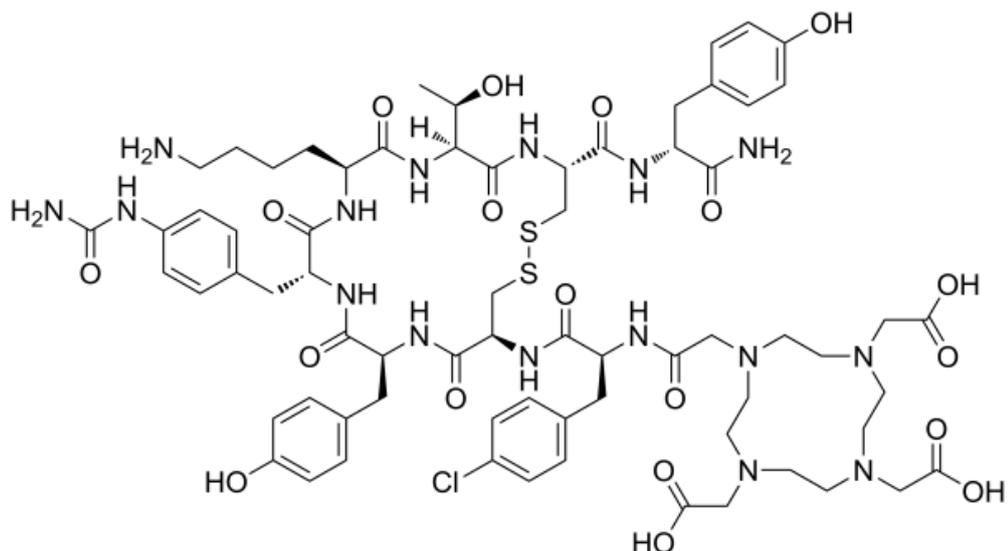


Рисунок 1-18 – Строение DOTA-LM3, антагониста SSTR

На рисунке 1-19 показано накопление трех препаратов в раковых клетках и их локализация.

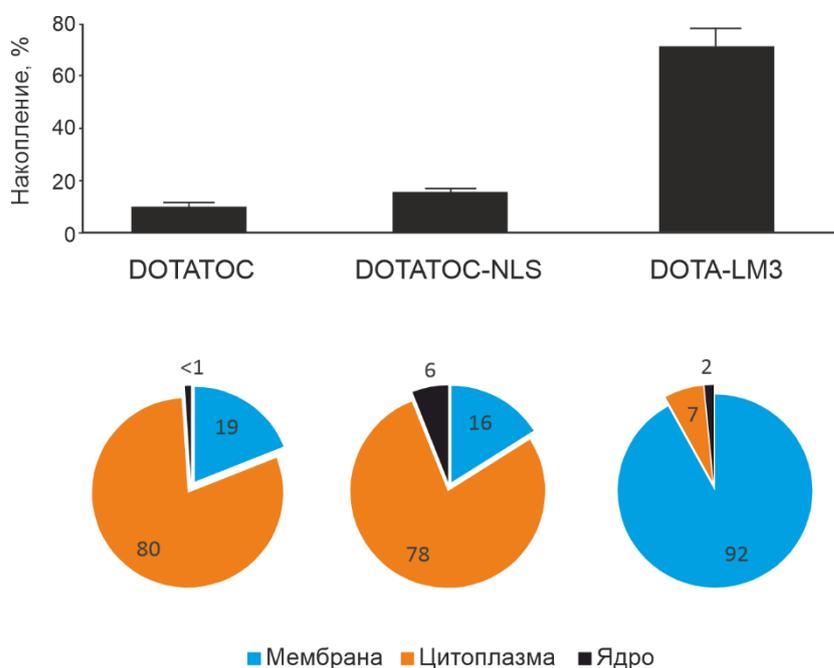


Рисунок 1-19 – Накопление в клетках AR42J препаратов $[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTATOC}$, $[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTATOC-NLS}$ и $[^{161}\text{Tb}]\text{Tb-DOTA-LM3}$ и их локализация [181]

В опытах *in vitro* по оценке жизнеспособности раковых клеток было показано, что во всех случаях препараты с ^{161}Tb были более эффективны, чем с

^{177}Lu , для DOTATOC и DOTATOC-NLS различие было в 5 и 4,2 раза соответственно. Но наибольшее преимущество тербия-161 наблюдалось именно для препарата DOTA-LM3, локализирующегося в мембране. В этом различие в жизнеспособности составляло 102 раза (рисунок 1-20). Эксперименты *in vivo* также показали преимущество DOTA-LM3 в сравнении с DOTATOC, с одной стороны, а с другой – преимущество ^{161}Tb над ^{177}Lu [181].

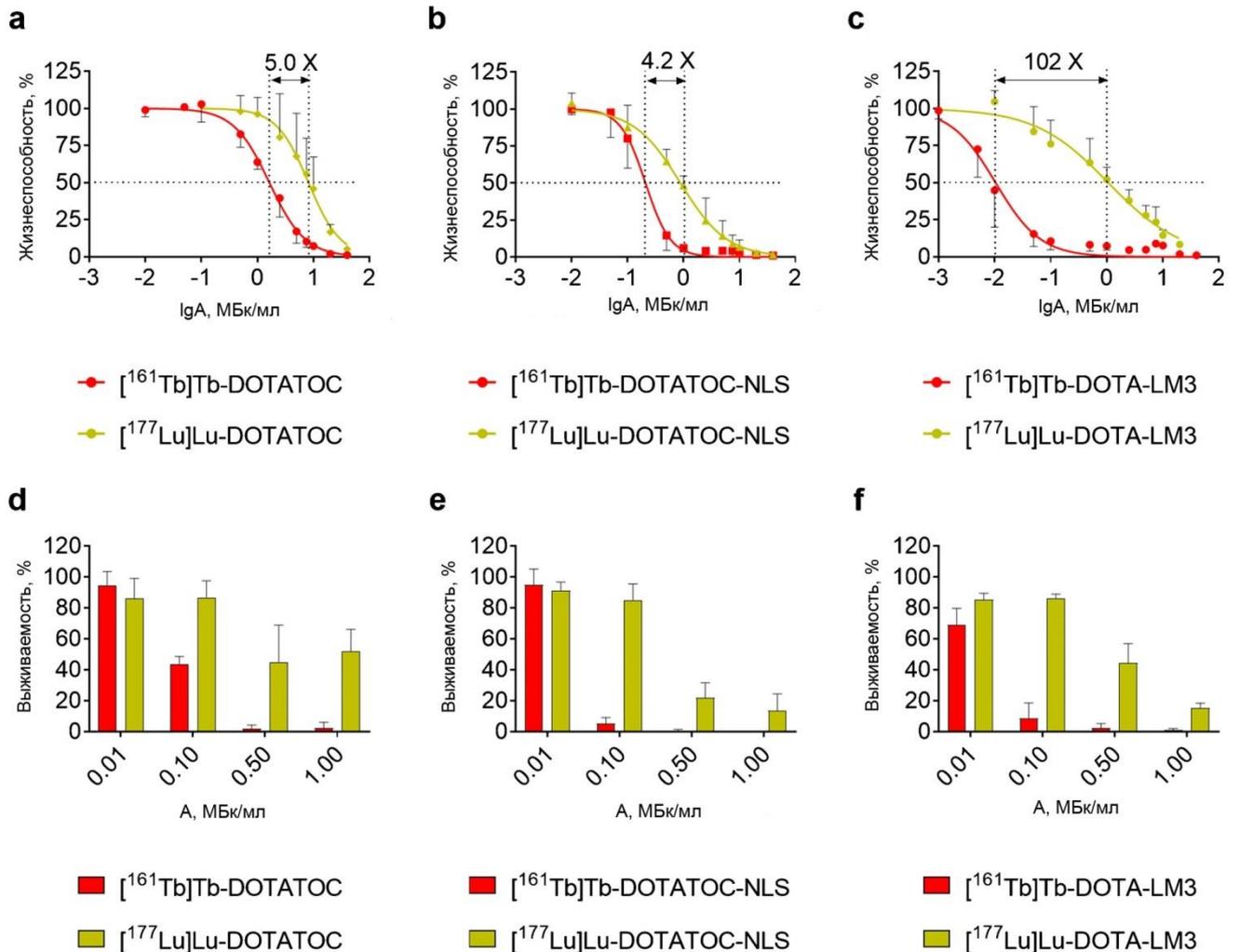


Рисунок 1-20 – Жизнеспособность и выживаемость опухолевых клеток AR42J. Результаты оценки жизнеспособности клеток (МТТ-тест) (a, b, c); результаты оценки выживаемости клеток (клоногенный анализ) (d, e, f) [181]

В 2021 г. опубликованы результаты первого клинического исследования ^{177}Lu Lu-DOТА-LM3, выполненного в Германии. В исследовании участвовал 51

пациент. Установлено, что [^{177}Lu]Lu-DOTA-LM3 имеет больший период полувыведения из организма (76 ч) в сравнении с [^{177}Lu]Lu-DOTATOC (54 ч). Эта тенденция характерна как для опухоли, так и для почек и селезенки. Препарат [^{177}Lu]Lu-DOTA-LM3 позволяет доставить более высокую дозу в опухоль, но то же касается и критических органов [182]. В настоящее время проводится клиническое исследование препарата [^{161}Tb]Tb-DOTA-LM3 (идентификатор NCT05359146).

1.4.3. Препараты, нацеленные на хемокиновые рецепторы

В качестве еще одной важной мишени для диагностики и терапии рака рассматривают **хемокиновые рецепторы CXCR4**. Эти рецепторы экспрессируются в случаях злокачественных новообразований различных типов. Особый интерес представляет применение препаратов, нацеленных на эти рецепторы, в онкогематологии. Диагностический препараты [^{68}Ga]Ga-Pentixafor показал свою эффективность в визуализации многих типов опухолей, и в настоящее время активно исследуется возможность применения терапевтических аналогов на основе ^{177}Lu и ^{90}Y (рисунок 1-21) [183,184].

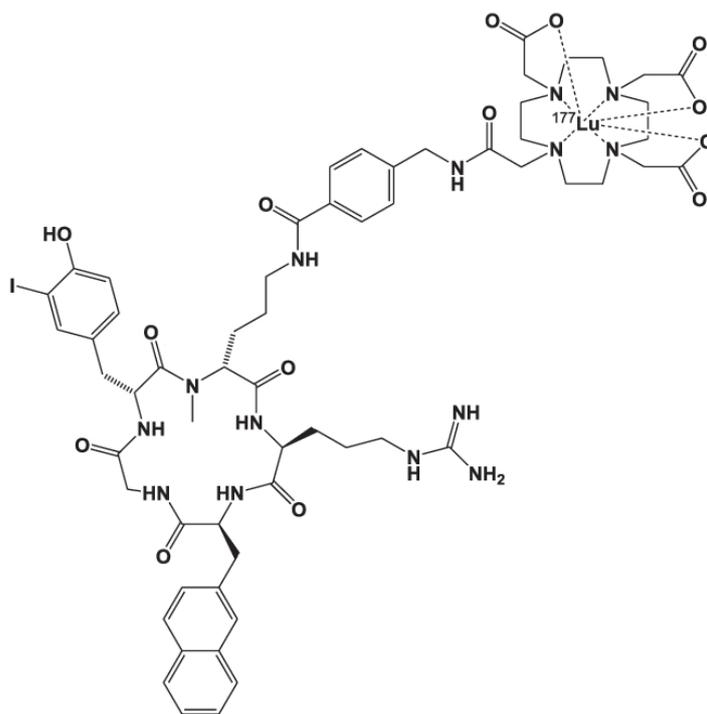


Рисунок 1-21 – [^{177}Lu]Lu-Pentixather – лиганд к хемокиновым рецепторам CXCR4

1.4.4. Лиганды фолатных рецепторов

Фолатные рецепторы представляют собой семейство гликопротеинов с молекулярной массой 35-40 кДа. Одна из форм фолатного рецептора FR α сверхэкспрессируется при многих видах рака эпителиального происхождения, включая рак груди, легких, рак почки и яичника. Производные фолиевой кислоты (рисунок 1-22) связываются с фолатными рецепторами и интернализуются. Поэтому они рассматриваются как потенциальные средства доставки радионуклидов и других локально действующих агентов [185]. Для модификации молекулы фолиевой кислоты используют концевую карбоксильную группу глутаминовой кислоты, таким образом можно сохранить ее специфичность по отношению к рецепторам.

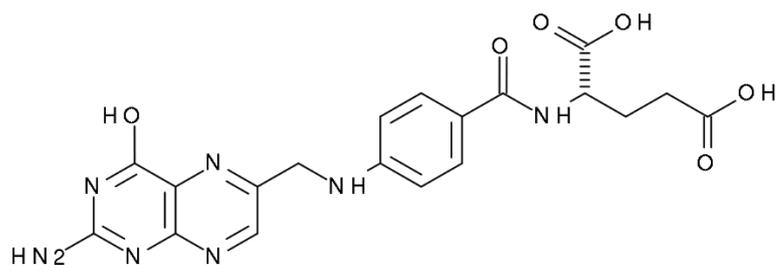


Рисунок 1-22 – Графическая формула фолиевой кислоты

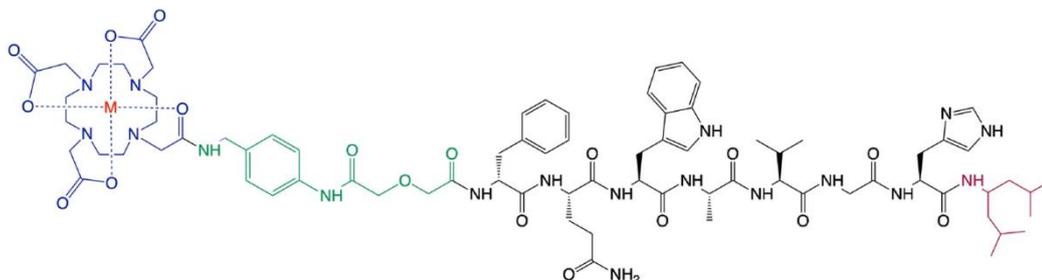
Конъюгаты, включающие фолат и радионуклид, исследуются на протяжении двух десятилетий, однако существенных успехов в этом направлении не достигнуто. Работы находятся на стадии опытов на животных. По результатам недавно проведенного исследования [186] сообщается, что фолатный конъюгат с ^{177}Lu , включающий альбумин-связывающий мотив, может представлять потенциальный интерес как терапевтический агент. Конъюгат DOTA-фолат был использован для проверки возможности использования четырех радиоизотопов тербия в экспериментах на животных [187].

1.4.5. Лиганды бомбезиновых рецепторов

При различных типах рака, в частности, при раке простаты и молочной железы наблюдается сверхэкспрессия **рецепторов гастрин-высвобождающего пептида** (gastrin-releasing peptide receptor - **GRPR**), также известного как **бомбезиновый рецептор типа 2 (BB2)**. В качестве антагониста к GRPR рассматриваются модифицированные пептиды NeoB и RM2 (рисунок 1-23). Препарат $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NeoB}$ прошел две стадии клинических испытаний, и показал накопление в опухолевых тканях у части испытуемых [188][189]. Относительный успех этого исследования открывает перспективу применения лютециевого терапевтического аналога, по крайней мере, в отдельных случаях. Сравнение двух

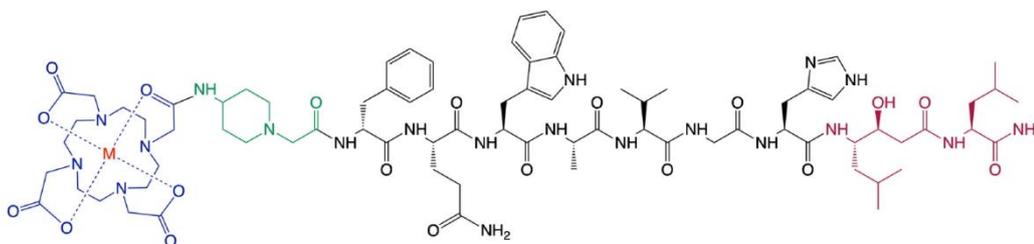
антагонистов GRPR - [^{177}Lu]Lu-NeoB и [^{177}Lu]Lu-RM2 приведено в работе [188]. Оба препарата показали сопоставимое накопление в опухоли в экспериментах *in vivo*.

NeoB



DOTA - p-aminomethylaniline-diglycolic acid (pADA) - D-Phe - Gln - Trp - Ala - Val - Gly - His - NH-CH[CH₂-CH(CH₃)₂]₂

RM2



DOTA - 4-amino-1-carboxymethylpiperidine (Pip) - D-Phe - Gln - Trp - Ala - Val - Gly - His - Sta - Leu -NH₂

Рисунок 1-23 – Строение NeoB и RM2, антагонистов GRPR

1.4.6. Препараты для лечения рака предстательной железы

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой мембранный гликопротеин II типа массой 100–120 кДа с внутриклеточным сегментом (аминокислоты 1–18), трансмембранным доменом (аминокислоты 19–43) и обширным внеклеточным доменом (аминокислоты 44–750). ПСМА сверхэкспрессируется в подавляющем большинстве случаев РПЖ в тканях предстательной железы, а также в опухолеположительных лимфатических узлах и отдаленных метастазах, и отсутствует или умеренно экспрессируется в большинстве доброкачественных тканей. Причем экспрессия ПСМА

увеличивается по мере агрессивности опухоли и роста метастазов. Таким образом, ПСМА представляет собой идеальную мишень для препаратов, направленных на лечение рака простаты.

В качестве ПСМА-лигандов часто используют малые молекулы, содержащие ПСМА-связывающий мотив, например, глутамат-мочевина-лизин (Glu-urea-Lys), линкер и хелатор. Самыми распространенными в этой группе являются PSMA I&T и PSMA-617 (рисунок 1-24).

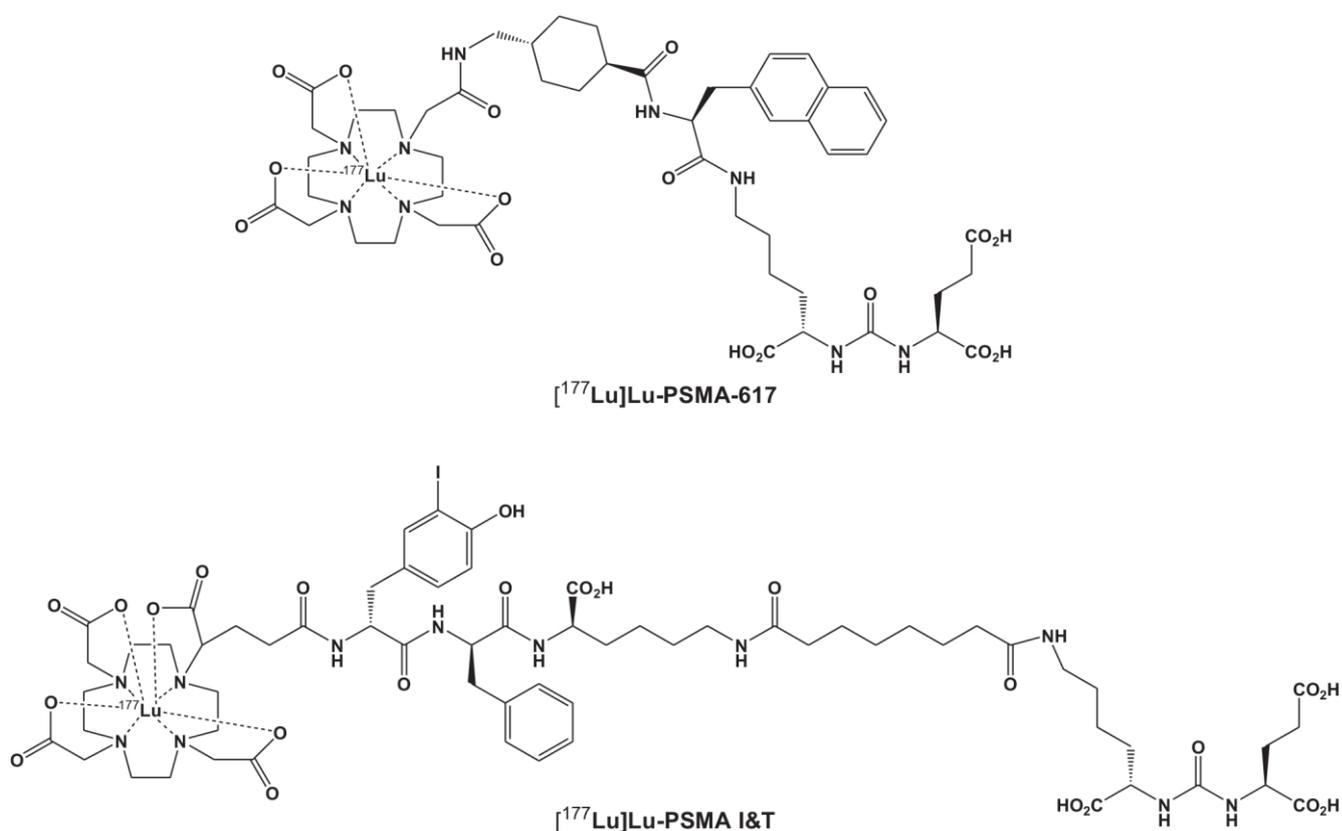


Рисунок 1-24 – Графическая формула $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ и $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA I\&T}$

Сравнение $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA I\&T}$ и $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ в исследовании, проведенном на двух когортах по 55 пациентов, не показало существенных преимуществ какого-либо из препаратов. Медианная выживаемость составила 13 и 12 месяцев, соответственно [190]. Период полувыведения из организма для $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA I\&T}$ (35 ч) был короче в сравнении с $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (42 ч).

Однако почечная доза [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, несмотря на более долгий период полувыведения, была ниже, чем для [^{177}Lu]Lu-PSMA I&T (0,77 против 0,92 Гр/ГБк) [191].

В 2021 году были опубликованы результаты третьей фазы клинических испытаний препарата [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 [192]. Группа пациентов получила в среднем 37,5 ГБк [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 в течение 6,9 месяца в дополнение к стандартному лечению по существующим протоколам. Контрольная группа получала только стандартное лечение. Исследование показало существенное увеличение выживаемости для пациентов, получающих РФЛП в сравнении с контрольной группой (медиана 15,3 и 11,3 месяца, соответственно). Обзор современного состояния клинического применения терапии РПЖ с помощью препаратов на основе ^{177}Lu приведен в работе [193]. На рисунке 1-25 показаны результаты сканирований, сделанных с помощью различных препаратов – это ПЭТ/КТ с использованием [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 и сцинтиграфия с помощью [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MIP1427. Также приведены сцинтиграфические изображения, полученные с помощью гамма-излучения [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Сканирование ПЭТ/КТ используется для диагностики, сцинтиграфия с [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 – для контроля в процессе лечения, а сцинтиграфия с технециевым препаратом является удобным способом последующего наблюдения в амбулаторных условиях [194].

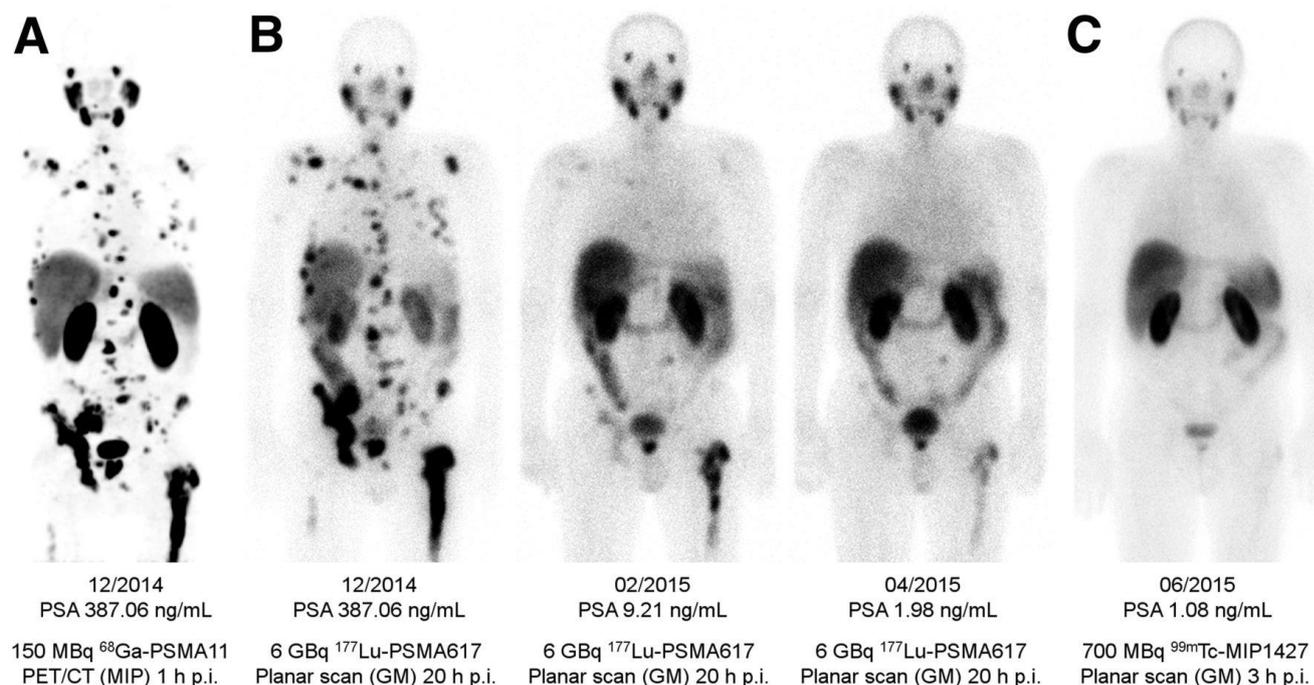
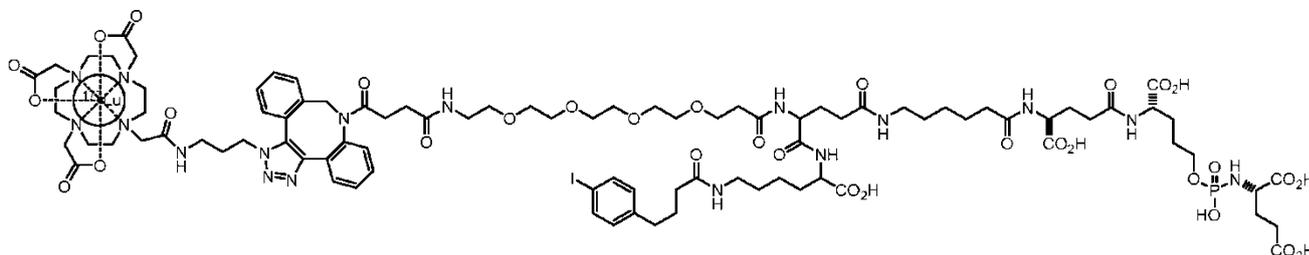


Рисунок 1-25 – ПЭТ/КТ с использованием [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (A), скintiграфические изображения, полученные в процессе терапии [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (B), скintiграфия с помощью [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MIP1427 (C) [194]

На сегодня нет информации об успешном клиническом использовании ПСМА-лигандов, меченных другими РЗЭ. Однако недавно было проведено сопоставление [^{161}Tb]Tb-PSMA-617 и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 в экспериментах на мышцах с привитыми опухолями. Биораспределение двух препаратов значимо не различалось. В то же время наблюдалась четкая тенденция к замедлению роста опухоли и увеличению выживаемости после применения [^{161}Tb]Tb-PSMA-617 в сравнении с [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 [195]. В настоящее время проводится клиническое исследование [^{161}Tb]Tb-PSMA-I&T (идентификатор NCT05521412).

Помимо малых молекул, содержащих фрагмент Glu-urea-Lys применяются препараты с фосфорамидатным фрагментом, в частности [^{177}Lu]Lu-СТТ-1403 (рисунок 1-26). Действие обоих классов препаратов основано на взаимодействии с цинком, входящим в активный центр ПСМА [196]. Молекула СТТ-1403 содержит

в структуре мотив, связывающий альбумин, что снижает выведение через почки и повышает накопление в опухоли [197].

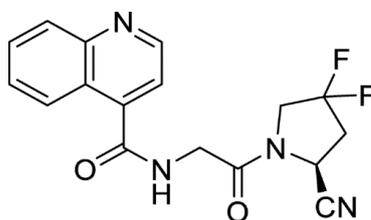


СТТ1403

Рисунок 1-26 – Графическая формула [¹⁷⁷Lu]Lu-СТТ1403

1.4.7. Препараты, нацеленные на белок активации фибробластов

Фибробласты – клетки соединительной ткани – в значительной степени составляют микросреду опухоли и способствуют ее росту. Опухоль-ассоциированные фибробласты экспрессируют **белок активации фибробластов (FAP)**, в то время как экспрессия в здоровых тканях отсутствует. Белок активации фибробластов рассматривается как универсальная мишень для диагностики и терапии рака. Многие ингибиторы FAP представляют собой малые молекулы, имеющие в составе структурный мотив UAMC1110 (рисунок 1-27). На основе этой молекулы созданы FAPI-04 и FAPI-46 путем включения в структуру линкера и хелатора DOTA.



UAMC1110

Рисунок 1-27 – Молекула UAMC1110, на основе которой созданы FAPI-04 и FAPI-46

Эксперименты, проведенные с диагностическими препаратами на основе FAPI показали, что они надежнее выявляют отдаленные метастазы и злокачественные образования в лимфоузлах, чем традиционный препарат [^{18}F]-FDG [198,199]. Терапевтическое применение препаратов на основе FAPI находится на ранней стадии. Экспериментальное клиническое применение FAPI-04 в качестве терапевтического средства началось с 2019 г, когда пациентке с метастазирующим раком молочной железы ввели 2,9 ГБк [^{90}Y]-Y-FAPI-04. После терапии боли у пациентки значительно снизились [200]. FAPI-46 обладает преимуществом в сравнении с FAPI-04, поскольку дольше удерживается в опухоли [201]. С 2020 г. были получены первые клинические данные по использованию терапевтических препаратов на основе FAPI-46, они сведены в обзоре [202]. В основном терапия проводилась с помощью препаратов, меченных ^{90}Y и ^{177}Lu , среди пациентов были преимущественно больные раком щитовидной железы и раком молочной железы на поздних стадиях заболевания. Доза в опухоли, выраженная в Гр/ГБк находилась в тех же пределах, что и для препаратов [^{177}Lu]-Lu-DOTA-TATE и [^{177}Lu]-Lu-PSMA-617 при лечении нейроэндокринных опухолей и РПЖ, соответственно. Судя по предварительным результатам, токсичность препаратов на основе FAPI не выше, чем [^{177}Lu]-Lu-DOTA-TATE и [^{177}Lu]-Lu-PSMA-617.

В настоящее время новый препарат [^{177}Lu]-Lu-FAP-2286, нацеленный на FAP, проходит многоцентровые клинические испытания в США (идентификатор NCT04939610). Препарат представляет собой циклический пептид, состоящий из семи аминокислот, в котором два цистеиновых остатка циклизованы ароматическим фрагментом, связанным с хелатором DOTA (рисунок 1-28).

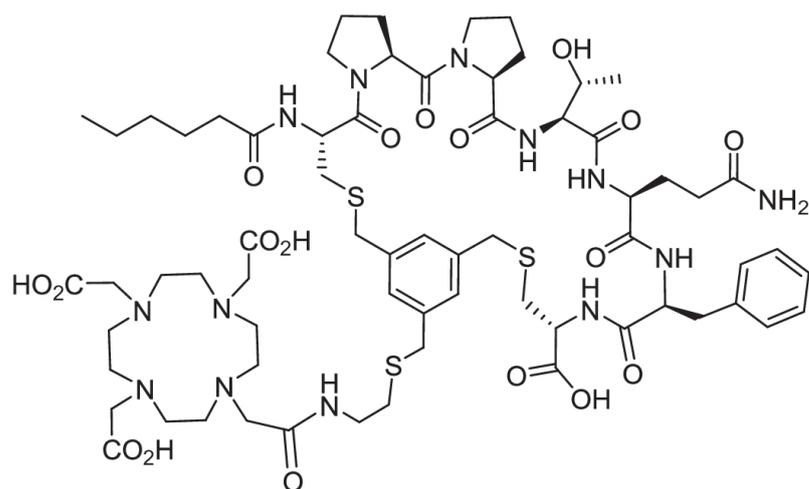


Рисунок 1-28 – Структура FAP-2286

FAP-2286 обладает преимуществами в сравнении с FAPI-46, сопоставление препаратов на моделях различных опухолей показало высокое накопление обоих веществ. Однако FAP-2286 значительно дольше удерживался в опухоли, что приводило к более эффективному подавлению ее роста [203]. Первое исследование на 11 пациентах с распространенными аденокарциномами поджелудочной железы, молочной железы, прямой кишки и яичников показало [204], что FAP-2286 эффективно накапливается и удерживается в опухоли, а также вызывает регресс метастазов в костях (рисунок 1-29). Сравнение $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-FAP-2286}$ с другими популярными РФЛП, такими как $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$ и $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ показало сопоставимые поглощенные дозы для всего тела, костного мозга и почек.

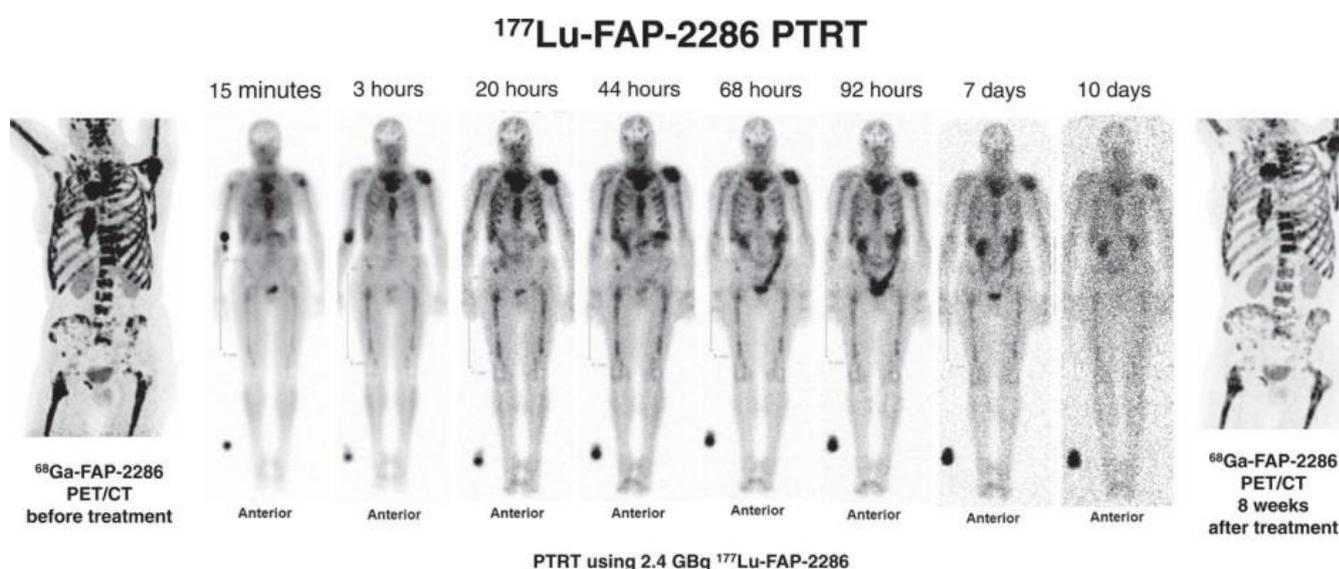


Рисунок 1-29 – Пациентка с раком молочной железы с метастазами в кости и костный мозг и лимфатические узлы. Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga Ga-FAP-2286 до введения 2,4 ГБк ^{177}Lu Lu-FAP-2286 (слева) и через 8 недель после (справа). На остальных изображениях сцинтиграфия всего тела в передней проекции через разные промежутки времени после введения ^{177}Lu Lu-FAP-2286. ПЭТ/КТ через 8 недель продемонстрировала смешанный ответ: регресс поражений костей и костного мозга при общем прогрессировании заболевания с новыми признаками метастазов в печени [204]

1.5. Новые тренды в получении медицинских радиоизотопов РЗЭ

1.5.1. Онлайн масс-сепарация

Традиционные подходы к получению радионуклидов, опирающиеся на использование тепловых нейтронов и пучков заряженных частиц низкой энергии (до ~ 30 МэВ) близки к пределу своих возможностей. С их помощью не удастся обеспечить масштабное производство целого ряда перспективных радионуклидов с высокой удельной активностью и приемлемой радиоизотопной чистотой. Это относится к таким радионуклидам, как ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{169}Er , ^{134}Ce , ^{140}Nd , ^{225}Ac и других. Поэтому разрабатываются нетрадиционные способы получения медицинских радионуклидов. Заметную роль играют подходы, основанные на онлайн масс-сепарации продуктов ядерных реакций. В настоящее

время метод ISOL (isotope separation online) используется на установке CERN-MEDICIS и на установке ISAC в ядерном центре TRIUMF в Канаде. В CERN-MEDICIS пучок протонов энергией 1,4 ГэВ с бустерного ускорителя протонного синхротрона попадает на нагретую до высокой температуры толстую танталовую мишень. Образовавшиеся ионизированные продукты реакций скалывания ускоряются и разделяются по массам в электромагнитном сепараторе. Такой подход был применен для получения ^{149}Tb [205], ^{152}Tb [206] и ^{155}Tb [124][207]. На установке ISAC используется протонный пучок циклотрона энергией 480 МэВ, падающий на танталовую мишень. Метод был применен для наработки $^{165}\text{Tm}/^{165}\text{Er}$ и ^{155}Tb [4]. Метод позволяет получать уникальные радионуклиды без радиоизотопных примесей в количестве ~ 100 МБк и более (рисунок 1-30).

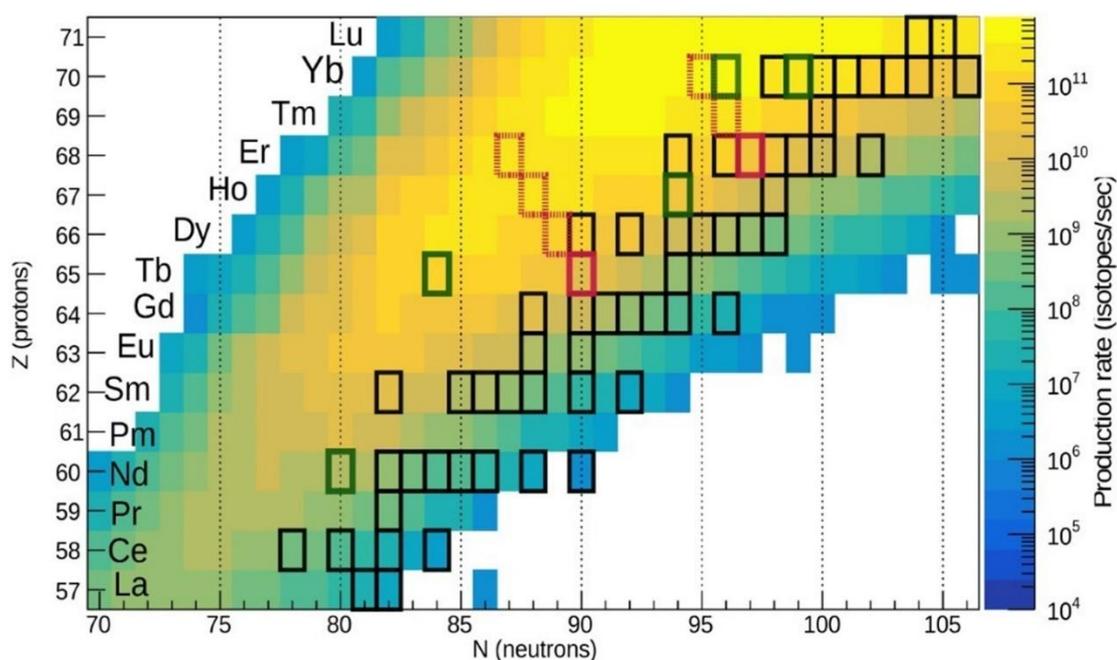


Рисунок 1-30 – Образование изотопов РЗЭ при облучении протонами танталовой мишени (480 МэВ, 70 мкА, 0,14 моль Та/см²), TRIUMF [4]. Моделирование выполнено с помощью GEANT4. Красным выделены ^{165}Er и ^{155}Tb и их предшественники, черным – другие потенциально интересные изотопы

Еще две установки строятся в Италии (SPES-ISOLPHARM, Леньяро) и Бельгии (ISOL@MYRRHA, Моль). Установка в Леньяро отличается от остальных и ориентирована на использование протонов относительно невысокой энергии (40-

70 МэВ). Радиоактивные пучки предполагается получать за счет реакций деления в мишени из карбида урана. Помимо осколков деления можно получать и изотопы тербия на мишени из карбида гадолиния [208].

1.5.2. Офлайн масс-сепарация

Помимо онлайн масс-сепарации, используется и электромагнитное разделение изотопов, образовавшихся в облученной мишени. Использование офлайн масс-сепарации с термической ионизацией позволило провести обогащение ^{169}Er , полученного по (n, γ)-реакции, примерно в 200 раз. Однако выход продукта составил всего лишь 0,2% [78]. Применение лазерной ионизации увеличило эту величину до 0,5% [209]. В работе [210], посвященной обогащению реакторного ^{153}Sm , сообщается уже об эффективности масс-сепарации, достигавшей 12,7%. Отношение $^{152}\text{Sm}:^{153}\text{Sm}$ после обогащения составляло 8:1, что вполне приемлемо для создания целевых РФЛП. Также сообщалось о выделении ^{167}Tm с эффективностью 11-20% из облученной протонами мишени $^{\text{nat}}\text{Er}_2\text{O}_3$ [211].

1.5.3. Реакции под действием ионов с $Z = 3-10$

В качестве еще одного из методов получения медицинских радионуклидов иногда рассматриваются реакции под действием ионов с $Z=3-10$ (^7Li , ^{11}B , ^{12}C , ^{16}O и др). Так, для получения тербия-149 рассматривались реакции $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$ [212,213] и $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4n)^{149}\text{Tb}$ [214], радиоизотопы тулия получали по реакциям $^{\text{nat}}\text{Gd}(^{12}\text{C},xn)$ через промежуточное образование изотопов иттербия [215]. Однако сечения этих реакций как правило невелики, и ускорителей, дающих такие пучки очень немного. Преимуществом такого подхода при получении РЗЭ является более простое радиохимическое отделение продукта реакции от материала мишени в сравнении с протонными реакциями,

приводящими к соседнему, а значит, более близкому по свойствам, элементу. Обзор исследований, выполненных в SINP в Калькутте, приведен в работе [216].

1.5.4. Выделение из мишеней – поглотителей пучка

В последние годы интенсивно исследуется возможность выделения радионуклидов из мишеней, служащих в качестве конвертора в спалляционных источниках нейтронов. Такие источники используют протонные пучки энергией 1 ГэВ и более. Энерговыведение в мишени достигает единиц МВт. В качестве материала конвертора предлагается свинцово-висмутовая эвтектика. В работах [217,218] исследовали выходы радионуклидов при облучении толстых мишеней протонами энергией 1,4 ГэВ. Показано, что при этом образуется целый ряд медицинских радиоизотопов, в том числе редкоземельных, таких как ^{147}Gd , ^{165}Tm , ^{169}Yb . Также на основании моделирования ожидается образование ^{140}Nd , $^{149,152}\text{Tb}$, ^{155}Dy . В ряде случаев выходы могут быть существенными, так в мишени толщиной 5 см ожидается образование $4,5 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \text{ } ^{149}\text{Tb}$.

Необычный эксперимент был недавно проведен в Национальной сверхпроводниковой циклотронной лаборатории в университете штата Мичиган с использованием пучка ^{48}Ca энергией 140 МэВ/нуклон, тормозящегося в мишени из проточной воды [219]. При фрагментации ионов исходного пучка получался широкий набор радионуклидов в водном растворе, из которого затем выделяли ^{47}Ca для создания генератора ^{47}Sc . Преимущество такого подхода заключается в том, что ^{47}Ca образуется как побочный продукт при выполнении ядерно-физических экспериментов с пучками ^{48}Ca . Нарботка его может быть достаточно высокой – коэффициент конверсии исходного пучка составляет 2%.

1.6. Выделение радиоизотопов РЗЭ из облученных мишеней

Как правило, радиоизотопы РЗЭ получают в реакциях под действием заряженных частиц (протонов, дейтронов, ионов гелия). В отдельных случаях применяется реакторное производство радиоизотопов без носителя, основанное на захвате нейтрона с последующим бета-распадом. В любом из случаев радиохимическое выделение целевого продукта сводится к разделению соседних РЗЭ. Разделение близких по свойствам РЗЭ является одной из наиболее сложных радиохимических задач. Для большинства РЗЭ единственной степенью окисления в водных растворах является +3, и лишь для церия и европия помимо +3 устойчивыми являются степени окисления +4 и +2, соответственно. Поэтому разделение лантанидов обычно основано на различиях в устойчивости комплексов, связанных с постепенным уменьшением ионного радиуса лантанидов (таблица 1-6).

Таблица 1-6 – Электронная конфигурация и ионный радиус лантанидов (источник <https://webelements.com/>)

Элемент	Электронная конфигурация	Ионный радиус (Å) при к.ч. 8
La	[Xe]5d ¹ 6s ²	1,300
Ce	[Xe]4f ¹ 5d ¹ 6s ²	1,283
Pr	[Xe]4f ³ 6s ²	1,266
Nd	[Xe]4f ⁴ 6s ²	1,249
Pm	[Xe]4f ⁵ 6s ²	1,233
Sm	[Xe]4f ⁶ 6s ²	1,219
Eu	[Xe]4f ⁷ 6s ²	1,206
Gd	[Xe]4f ⁷ 5d ¹ 6s ²	1,193
Tb	[Xe]4f ⁹ 6s ²	1,180
Dy	[Xe]4f ¹⁰ 6s ²	1,167
Ho	[Xe]4f ¹¹ 6s ²	1,155
Er	[Xe]4f ¹² 6s ²	1,144
Tm	[Xe]4f ¹³ 6s ²	1,134
Yb	[Xe]4f ¹⁴ 6s ²	1,125
Lu	[Xe]4f ¹⁴ 5d ¹ 6s ²	1,117

На рисунке 1-31 приведены ионные радиусы РЗЭ в сравнении с другими важными для ядерной медицины трехзарядными катионами – Ac^{3+} и Ga^{3+} .

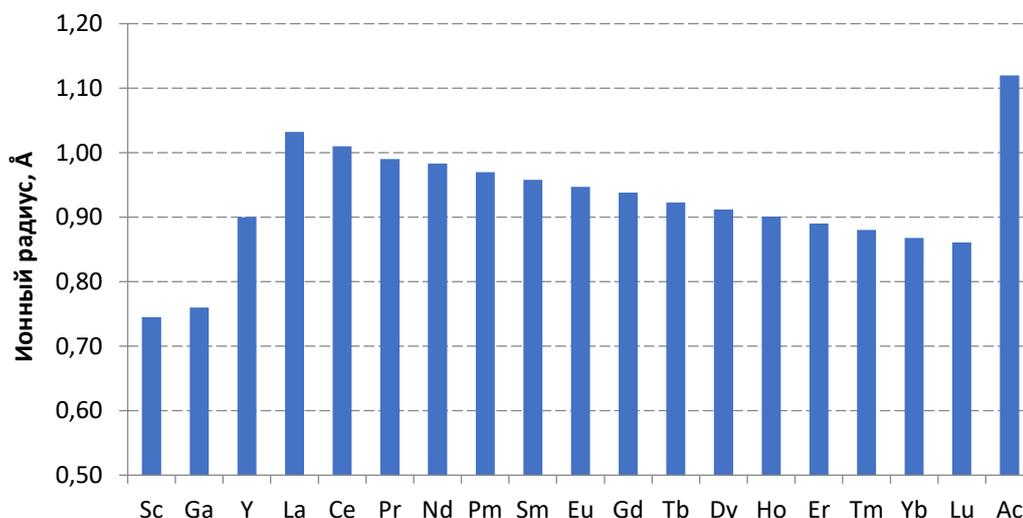


Рисунок 1-31 – Ионные радиусы для к.ч. 6 (октаэдр) трехзарядных катионов РЗЭ, Ga, Ac (источник <https://webelements.com/>)

В случае переработки облученных мишеней задача разделения соседних РЗЭ дополнительно осложняется тем, что материал мишени находится в макроколичестве (сотни мг или граммы), а целевой продукт – в микроколичествах. В случае разделения Lu и Yb отмечается перспективность применения метода вакуумной сублимации, поскольку давление пара Yb при температуре ~ 1000 К примерно на 14 порядков выше, чем для Lu [220]. Однако чаще всего для разделения РЗЭ используются различные экстракционные и хроматографические методы.

1.6.1. Катионообменная хроматография

Классическим методом разделения РЗЭ можно назвать подход, первоначально предложенный Чоппиным с соавторами для актинидов еще в 1950-е гг. [14]. Метод основан на катионообменном разделении с использованием комплексобразующих элюентов, чаще всего α -НІВА. Такой

подход по-прежнему широко используется в аналитической практике, в частности, его применяли для выделения ^{165}Er из облученных гольмиевых мишеней [221].

Для выделения ^{161}Tb из облученных мишеней ^{160}Gd Грачевой с коллегами [6] был разработан хроматографический метод с использованием макропористой катионообменной смолы Sykam (Sykam Chromatography Vertriebs GmbH, Германия; размер частиц 12–22 мкм, форма NH_4^+). На рисунке 1-32 приведен профиль элюирования ^{161}Tb и остальных компонентов системы.

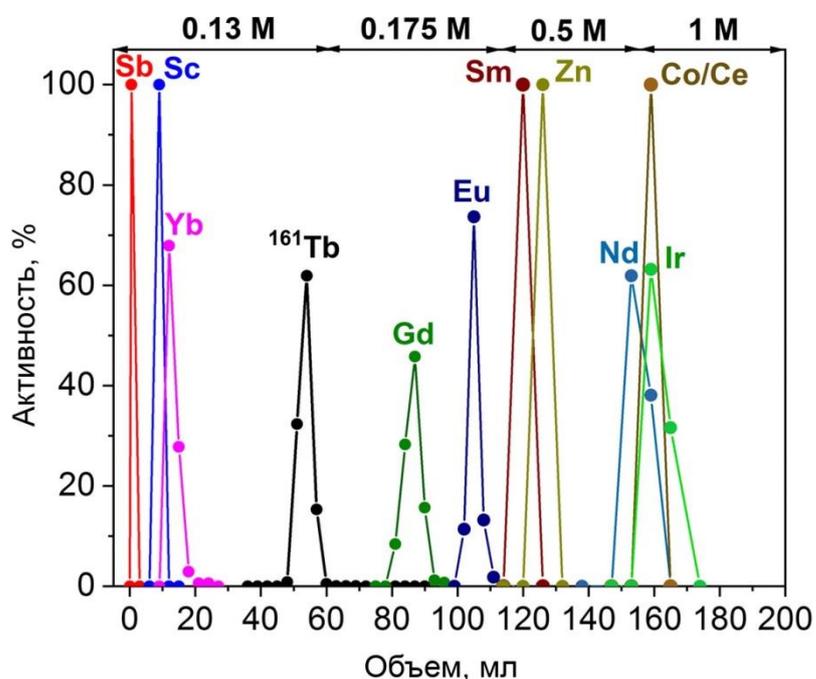


Рисунок 1-32 - Профиль элюирования при отделении ^{161}Tb от облученного целевого материала и побочных продуктов (колонка со смолой Sykam 10 мм × 170 мм, 8 мг $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$, скорость потока элюента α -НІВА 0,6 мл/мин) [6]

1.6.2. Жидкостная экстракция

Для разделения РЗЭ и в радиохимических задачах, и в промышленном производстве часто используют экстракционные методы. Важнейшей величиной, характеризующей распределение компонента между двумя несмешивающимися жидкими фазами, является **коэффициент распределения D** :

$$D = \frac{C_{org}}{C_{aq}} \quad (1-19),$$

где C_{org} и C_{aq} – аналитические концентрации компонента в органической и водной фазах, соответственно. Для эффективного разделения двух компонентов в идеальном случае желательно выполнение двух условий:

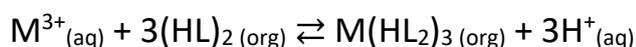
$$D_1 \gg D_2 \quad (1-20)$$

$$D_1 \times D_2 \approx 1 \quad (1-21)$$

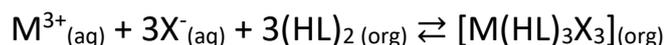
Эффективность разделения двух элементов с атомными номерами Z и $Z+1$ можно охарактеризовать **коэффициентом разделения** β , который определяется как отношение соответствующих коэффициентов распределения:

$$\beta = \frac{D_{Z+1}}{D_Z} \quad (1-22)$$

Из литературы известно, что одними из наиболее селективных экстрагентов, позволяющих разделять соседние РЗЭ являются фосфорорганические кислые и нейтральные экстрагенты, в частности, HDEHP [222]. Экстракция металлов в органическую фазу в условиях низкой кислотности происходит по механизму катионного обмена. Процесс может быть описан следующим уравнением, с учетом димеризации лиганда за счет водородных связей:



При более высоких концентрациях кислоты реализуется сольватный механизм экстракции [223]:



где $X = NO_3^-$, Cl^- и др.

Коэффициенты разделения β для РЗЭ при экстракции фосфорорганическими экстрагентами опубликованы в ряде работ, в частности [224–226].

Изменения коэффициентов разделения β в ряду лантанидов для ТБФ и HDEHP приведены на рисунке 1-33. Видно, что одна и та же закономерность наблюдается для разных экстрагентов, причем паттерн изменения в подгруппе легких РЗЭ от La до Eu затем повторяется в группе тяжелых – от Tb до Lu. Авторы работы [226] связывают этот эффект с относительной стабилизацией электронных конфигураций f^3 , f^4 и f^{10} , f^{11} (помимо f^0 , f^7 , f^{14}).

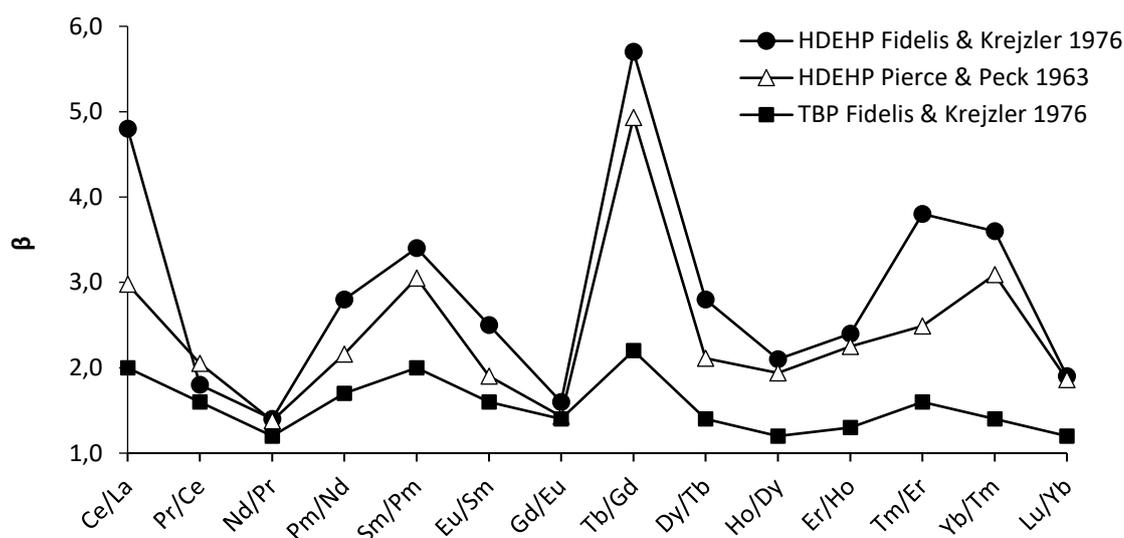


Рисунок 1-33 – Коэффициенты разделения β для HDEHP (Fidelis & Krejzler 1976 [226], Pierce & Peck 1963 [225]) и ТБФ (Fidelis & Krejzler 1976 [226])

1.6.3. Экстракционная хроматография

К сожалению, условия, благоприятные для экстракционного разделения (1-20) и (1-21) соблюдаются нечасто, а в случае соседних РЗЭ – никогда, поэтому разделение за одну стадию невозможно. Промышленным решением является использование противоточной ступенчатой экстракции, однако в производстве радионуклидов для медицины она пока не нашла широкого применения. Это связано с тем, что существующие установки рассчитаны на непрерывный производственный цикл и большие объемы рабочих жидкостей.

Использование экстрагента, нанесенного на инертный носитель, позволяет улучшить разделение, объединив возможности жидкостной экстракции и

колоночной хроматографии. Эффект в этом случае достигается за счет многократного повторения процессов сорбции – десорбции.

Процесс экстракционной хроматографии удобно характеризовать с помощью **коэффициента удерживания k'** . Коэффициент удерживания представляет собой объем элюента, выраженный в количестве свободных объемов колонки, который требуется, чтобы достичь максимума элюирования компонента. Например, если коэффициент удерживания металла составляет 100, то для колонки со свободным объемом 1 мл необходимо пропустить 100 мл, чтобы достичь пика концентрации в элюате. Коэффициент удерживания в экстракционной хроматографии k' связан с коэффициентом распределения экстракционной системы D следующим соотношением:

$$k' = D \frac{V_s}{V_m} \quad (1-23),$$

где V_s и V_m – объемы неподвижной и подвижной фаз в колонке, соответственно.

Экспериментально определяемой величиной в экстракционной хроматографии является весовой коэффициент распределения D_w (мл/г), который рассчитывается по формуле:

$$D_w = \frac{c_0 - c_s}{c_0} \cdot \frac{V}{m} \quad (1-24)$$

где c_0 – концентрация компонента в растворе до сорбции (ppm), c_s – концентрация компонента в растворе после сорбции (ppm), V – объем раствора (мл), m – масса сорбента (г). Чтобы перейти от D_w к коэффициенту распределения экстракционной системы D , и затем к k' , необходимо учесть долю экстрагента загруженного на инертный носитель v (г/г) и плотность экстрагента d :

$$k' = D_w \frac{V_s}{V_m} \cdot \frac{d}{v} = F D_w \quad (1-25).$$

Как правило, для большинства распространенных экстракционно-хроматографических сорбентов коэффициент пересчета F лежит в пределах 0,5-0,6.

Экстракционная хроматография постепенно становится ведущим радиохимическим методом разделения в радиохимии, в том числе и для выделения радионуклидов из облученных мишеней. Так, экстракционно-хроматографические сорбенты на основе фосфорорганических сорбентов были применены для выделения ^{177}Lu из облученных мишеней ^{176}Yb массой до 300 мг [227]. В этом случае использовали смолу LN2 на основе $\text{HEH}[\text{EHP}]$. Также в схемах разделения РЗЭ часто используют смолу LN3 на основе $\text{H}[\text{DTMPP}]$. Формулы фосфорорганических соединений, используемых для приготовления серии сорбентов LN, приведены на рисунке 1-34.

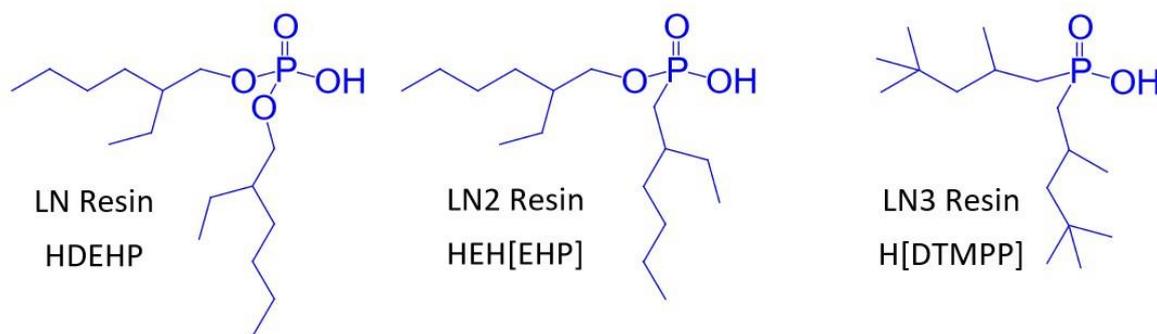


Рисунок 1-34 – Фосфорорганические кислоты HDEHP , $\text{HEH}[\text{EHP}]$, $\text{H}[\text{DTMPP}]$, используемые в сорбентах LN, LN2, LN3

На рисунке 1-35 показано, как меняется коэффициент удерживания различных металлов на сорбенте LN в зависимости от концентрации азотной кислоты. Кислотность фосфорорганических сорбентов меняется по ряду $\text{LN} > \text{LN2} > \text{LN3}$, соответственно, сорбционная способность уменьшается. Более слабое связывание является преимуществом в тех случаях, когда металл надо смыть с сорбента разбавленной кислотой.

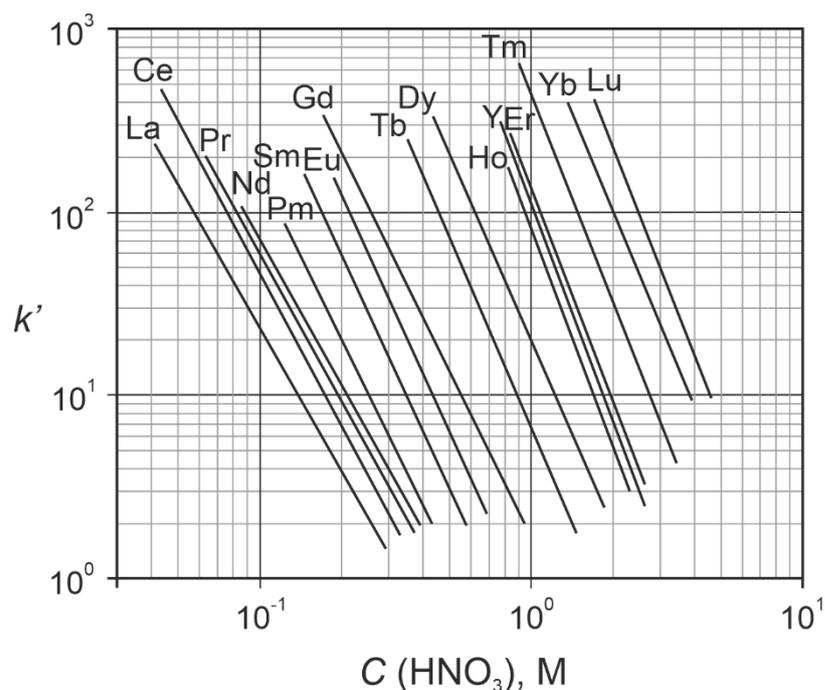


Рисунок 1-35 – Коэффициенты удерживания лантанидов и других элементов на LN resin в среде HNO_3 , размер зерен 25-53 мкм, 22°C , время установления равновесия 1 час. Для Sc $k' > 10^4$ во всем диапазоне концентраций азотной кислоты. Данные с сайта производителя [228], см. также [222]

Сорбент на основе HDEHP был применен для выделения радиоизотопов РЗЭ из мишеней, облученных в реакторе [229]. Были исследованы следующие системы $^{149}\text{Pm}/\text{Nd}$, $^{161}\text{Tb}/\text{Gd}$, $^{166}\text{Ho}/\text{Dy}$ и $^{177}\text{Lu}/\text{Yb}$. Для всех рассмотренных пар удалось достичь эффективного разделения за одну стадию хроматографии. Разделение проводили в азотной кислоте, условия разделения приведены в таблице 1-7.

Таблица 1-7 – Условия разделения соседних РЗЭ (колонка 2 г, сорбент Ln Resin, 50-100 мкм) [229]

Система	$[\text{HNO}_3]$ в элюате, М	Выход продукта, %	Радионуклидная чистота, %
Gd/Tb	0,80/3,0	100	100
Nd/Pm	0,18/1,5	98,4	99,9
Dy/Ho	1,4/3,0	100	100
Yb/Lu	3,4/8,0	89,7	99,9

Попытка разделения всех РЗЭ на одной колонке с сорбентом LN Resin была предпринята в работе Вард с соавторами [230]. Наибольшие проблемы вызвало разделение Pr и Nd, в остальных случаях задача решается достаточно эффективно (рисунок 1-36). Добиться разделения Ce и Pr можно, окислив церий до Ce(IV) с помощью $KBrO_3$. Эксперименты в этой работе были проведены на трассерных количествах РЗЭ (<ppm). Скорость элюирования 2 мл/мин обеспечивалась с помощью перистальтического насоса.

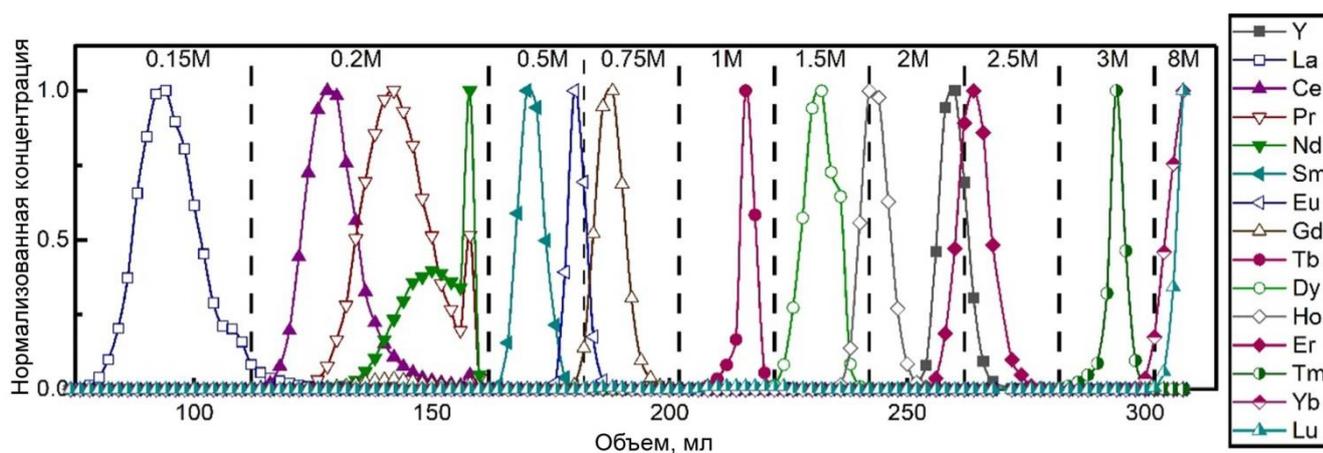


Рисунок 1-36 – Разделение РЗЭ на колонке с сорбентом LN Resin (50-100 мкм, 25 см, диаметр 10 мм) [230]

Похожие результаты были достигнуты в работе Арриго [15]. Элюирование европия проводили 0,75 М HNO_3 , гадолиния – 1 М, тербия – 2 М. Диспрозий начинал выходить одновременно с тербием. Тяжелые РЗЭ в этой работе не разделяли.

В недавней работе [231] для разделения выделения ^{161}Tb из облученных мишеней были использованы сорбенты ТК212 и ТК211 (TrisKem), основанные на органофосфорных, органофосфоновых и органофосфиновых кислотных экстрагентах, состав которых не раскрывается. Окончательная очистка проводилась на смоле ТК221 на основе смеси дигликольамида и фосфиноксида. Коэффициенты распределения Gd, Tb и Dy приведены на рисунке 1-37.

Отмечается, что в отличие от катионообменной хроматографии, метод не требует высокого давления и может быть легко реализован.

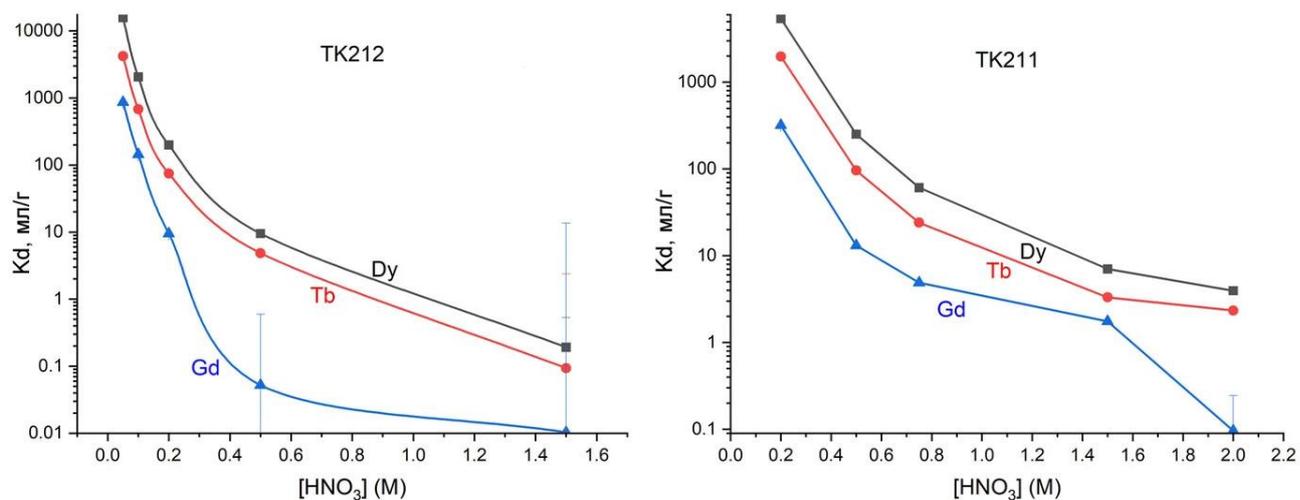


Рисунок 1-37 – Коэффициенты распределения Gd, Tb, Dy для фторорганических сорбентов TK212 и TK211 в азотнокислой среде [232]

В уже упоминавшейся работе Грачевой [6] колонка с LN3 была использована для концентрирования ^{161}Tb после основного разделения.

Помимо сорбентов на основе HDEHP, для разделения РЗЭ в отдельных случаях могут быть использованы сорбенты на основе КМФО и ТБФ, в частности, TRU Resin [233] и RE Resin. Коэффициенты удерживания РЗЭ на сорбенте TRU Resin приведены на рисунке 1-38.

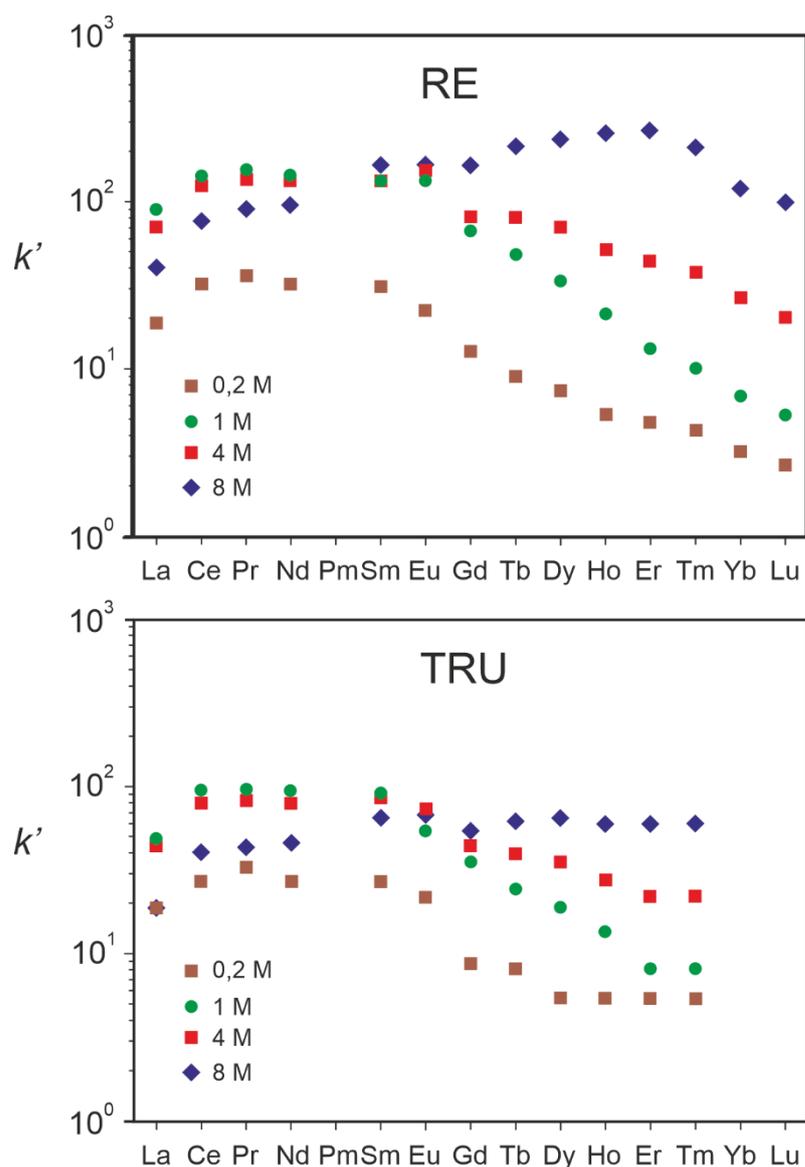


Рисунок 1-38 – Коэффициенты удерживания РЗЭ на сорбентах RE и TRU Resin в среде HNO_3 , данные с сайта производителя [228]

Сорбенты на основе N,N,N',N'-тетра-н-октилдигликоламида (DGA) (Рисунок 1-39) обладают меньшим коэффициентом разделения соседних РЗЭ в сравнении с фосфорорганическими сорбентами. В то же время они могут быть применены для отделения легких РЗЭ от тяжелых, либо для группового преконцентрирования РЗЭ. Они прочно удерживают РЗЭ в азотнокислой среде, причем k' растёт по мере роста концентрации кислоты (в противоположность смоле LN) и по мере роста Z элемента (рисунок 1-40). Смыть тяжелые РЗЭ с сорбента можно сильно разбавленной (0,025 M) соляной кислотой.

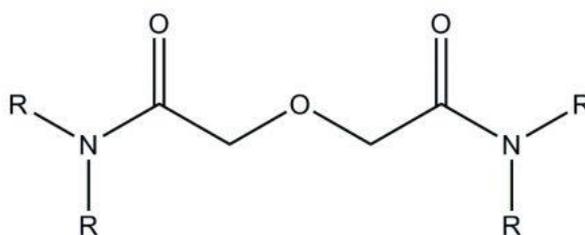


Рисунок 1-39 – Структура четырехзамещенного дигликоламида

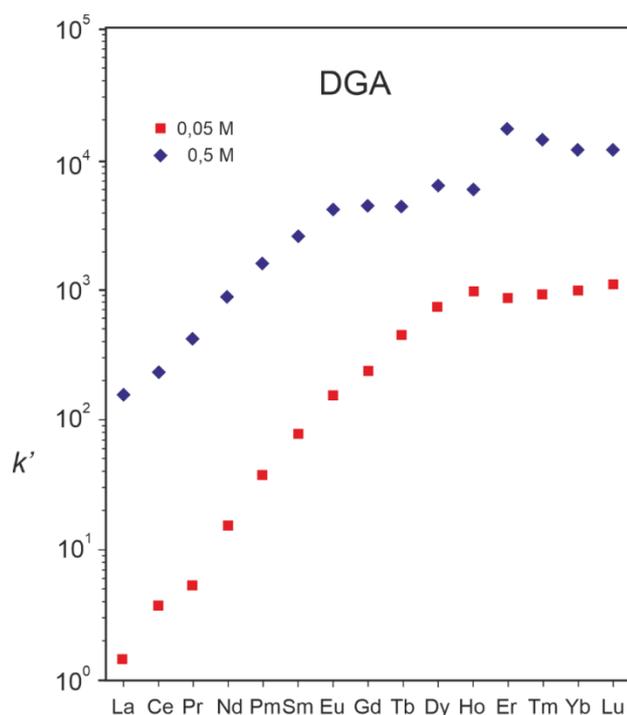


Рисунок 1-40 – Коэффициенты удерживания РЗЭ на сорбенте DGA Resin в среде HNO_3 [234]

1.7. Основное содержание главы 1

Важнейшей задачей ядерной медицины является создание таргетных радиофармпрепаратов, сочетающих терапевтический и диагностический потенциал. К радионуклидам, перспективным для тераностического применения, можно сформулировать следующие требования:

- период полураспада в интервале ~ 1 -10 суток, в соответствии с биологическим периодом полувыведения используемого препарата;

- распад с испусканием альфа-излучения или низкоэнергетического электронного излучения (β^- , CE, Оже);
- отсутствие радиоактивных продуктов распада с периодом полураспада от минут и до нескольких лет;
- отсутствие жесткого гамма-излучения, дающего дозовую нагрузку на персонал и пациента;
- наличие мягкого гамма-излучения, подходящего для регистрации методом ОФЭКТ, или позитронной составляющей в распаде;
- возможность получать устойчивые *in vivo* соединения с биомолекулами.

В той или иной степени этим критериям соответствует несколько радиоизотопов редкоземельных элементов, в частности ^{177}Lu , $^{149,155,161}\text{Tb}$, ^{47}Sc , ^{165}Er , ^{167}Tm .

Наибольшие успехи достигнуты в применении таргетных РФЛП на основе пептидов и малых молекул, связывающихся с соматостатиновыми рецепторами SSTR2, простатспецифическим мембранным антигеном и белком активации фибробластов. Как правило, терапевтические препараты содержат в составе ^{177}Lu или ^{90}Y , реже ^{161}Tb . В качестве диагностических пар к ним используют аналоги с ^{68}Ga , реже с ^{18}F или $^{99\text{m}}\text{Tc}$. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что в ближайшей перспективе наиболее востребованными будут препараты на основе пептидов и малых молекул, включающие бета-излучатели, в первую очередь ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{47}Sc .

Анализ имеющейся литературы показывает, что применение радиоизотопов РЗЭ в медицине на сегодня во многом ограничивается их малой доступностью в состоянии без носителя и без большого количества радиоизотопных примесей. Для решения этой задачи разрабатываются

различные подходы, в том числе и весьма сложные, такие как использование пучков частиц средних и высоких энергий в сочетании с масс-сепарацией.

Выделение РЗЭ из облученных мишеней по-прежнему остается непростой радиохимической задачей. Анализ литературных данных показал, что наиболее перспективным для разделения РЗЭ является группа кислых фосфорорганических экстрагентов.

Глава 2. Методы исследования

Значительная часть работы посвящена измерению сечений ядерных реакций под действием заряженных частиц на циклотроне. Для этого использовалась активационная методика с облучением стопки фольг, когда за один эксперимент измеряют значение сечения в широком диапазоне энергий. Также проводились эксперименты по облучению мишеней на ускорителе электронов тормозным пучком гамма-квантов и нейтронами в реакторе. Измерения активности проводились гамма-спектрометрическими и альфа-спектрометрическими методами. В качестве основного радиохимического метода разделения радионуклидов была использована экстракционная хроматография.

2.1. Характеристики использованных материалов

2.1.1. Материалы мишеней

Для изготовления циклотронных мишеней использовали как изотопно обогащенные оксиды РЗЭ, так и материалы с естественным изотопным составом. В некоторых случаях оксиды РЗЭ естественного изотопного состава готовили прокаливанием нитратов при температуре 600°C в течение 4 ч. Характеристики использованных материалов приведены в таблице 2-1.

Таблица 2-1 – Характеристики изотопно обогащенных материалов, использованных в работе

Материал	Изотопный состав, %	Основные примеси, %	Производитель / Поставщик
$^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$	^{151}Eu 97,5 ^{153}Eu 2,5	Fe 0,003; Pb 0,002; Sn 0,004; Ga 0,004; Sm <0,01; Nd 0,02; Gd 0,02	Госфонд стабильных изотопов
$^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$	^{152}Gd < 0,01 ^{154}Gd < 0,01 ^{155}Gd 0,27 ^{156}Gd 0,47 ^{157}Gd 0,39 ^{158}Gd 1,07 ^{160}Gd 97,80 ± 0,20	Al 0,0003; Fe 0,0006; Cu 0,0003; Pb 0,0001; Eu 0,0011; Tb < 0,0009; Dy, Ho, Er, Tm < 0,0001; Yb < 0,03; Lu < 0,0007;	ФГУП «Комбинат «Электрохимприбор»
$^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$	^{157}Gd 0,02 ^{158}Gd 0,11 ^{160}Gd 99,87	Ca 0,096; Si 0,039; Pb 0,013; Fe < 0,0056; Tb < 0,0054; Cu < 0,001; Bi < 0,0008; Cd < 0,0005	НИЦ «Курчатовский институт»
$^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$	^{152}Gd < 0,01 ^{154}Gd 0,18 ^{155}Gd 90,40 ± 0,40 ^{156}Gd 7,43 ^{157}Gd 0,95 ^{158}Gd 0,69 ^{160}Gd 0,35	Al < 0,0003; Fe < 0,005; Ni 0,0014; Cu < 0,0001; Pb 0,0003; Eu 0,0014; Tb < 0,0001; Dy, Ho, Er < 0,0001; Tm < 0,0002; Yb < 0,04; Lu < 0,0006; Pt 0,0056; Bi < 0,0001; Cd < 0,0001	ФГУП «Комбинат «Электрохимприбор»

Также при сборке мишеней использовали металлические фольги в качестве подложек, покрытий, поглотителей, мониторов. Характеристики металлических фольг приведены в таблице 2-2.

Таблица 2-2 – Характеристики металлических фольг, использованных в работе

Материал	Толщина фольги, мкм	Химическая чистота	Производитель
Ti	2	99,9%	Мценскпрокат
Al	9; 21,84; 29,64; 43,70, 53	99,9%	Мценскпрокат
Cu	4,95; 14	99,9%	Мценскпрокат

2.1.2. Сорбенты для хроматографии

В работе использовали экстракционно-хроматографические материалы производства компании Triskem Int. (Франция), свойства их приведены в таблице 2-3.

Таблица 2-3 – Свойства экстракционно-хроматографических сорбентов, использованных в работе

Сорбент	LN	TRU	DGA	TEVA
Активное вещество	HDEHP	ТБФ+КМФО	ДГА	N-метил-N,N,N-триоктиламмония хлорид
Размер зерен, мкм	100-150	100-150	100-150	100-150
Плотность, г/мл	0,38	0,37	0,38	0,35
Емкость	26,8 мг Nd/г	7 мг Nd/г	18 мг Eu/мл	70 мг Th/г

2.1.3. Химреактивы

Также использовали следующие реактивы и материалы: Ацетон (ч.д.а., «Русхим»), нитрат целлюлозы (ОАО «МедХимПром»), концентрированные неорганические кислоты H_2SO_4 , HCl, HF, HNO_3 (ос.ч., «База №1 химреактивов»), Zn, порошок (ч.д.а., «Реахим»), $(NH_4)_2SO_4$ (ч.д.а., «База №1 химреактивов»), HfO_2 , порошок (ч.д.а., «Лантан»), перекись водорода, нитраты и оксиды РЗЭ и другие.

2.2. Измерение активности и химический анализ

2.2.1. Гамма-спектрометрический анализ

Для гамма-спектрометрии использовали несколько различных гамма-спектрометров, оснащенных детекторами из сверхчистого германия. В работе применяли:

- гамма-спектрометр с детектором ORTEC GEM 35P4, энергетическое разрешение для линии 122 кэВ составляет 850 эВ, а для энергии 1,33 МэВ – 1,8 кэВ, относительная эффективность 30%, НИЦ «Курчатовский институт»;

- гамма-спектрометр с детектором GR 3818 (Canberra Ind, США), относительная эффективность детектора 38%, разрешение 1,9 кэВ для линии 1332 кэВ, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова;
- гамма-спектрометр с детектором GR 3020 (Canberra Ind, США), относительная эффективность детектора 30%, разрешение 1,8 кэВ для линии 1332 кэВ, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова;
- гамма-спектрометр с детектором Ortec GEM 10P4, относительная эффективность детектора 12,8%, разрешение 1,7 кэВ для линии 1332 кэВ, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова;
- гамма-спектрометр с детектором GR 3019 (Canberra Ind, США), эффективность детектора 30%, энергетическое разрешение 1,9 кэВ для линии 1332 кэВ, НИИЯФ им. Д.В. Скобельцына МГУ имени М.В. Ломоносова.

Измерения проводили в нескольких фиксированных геометриях на разных расстояниях, так, чтобы мертвое время, как правило, не превышало 5-10%.

Обработку спектров проводили с помощью программного обеспечения SpectraLineXX 1.4.2792, разработанного компанией LSRM (Россия) и Genie 2000 разработанного Canberra Ind. (США).

Для калибровки по эффективности использовали сертифицированные спектрометрические гамма-источники ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{152}Eu , ^{22}Na , ^{133}Ba , ^{44}Ti , ^{207}Bi , ^{241}Am (РИТВЕРЦ, Россия). На рисунке 2-1 приведены примеры калибровки по эффективности.

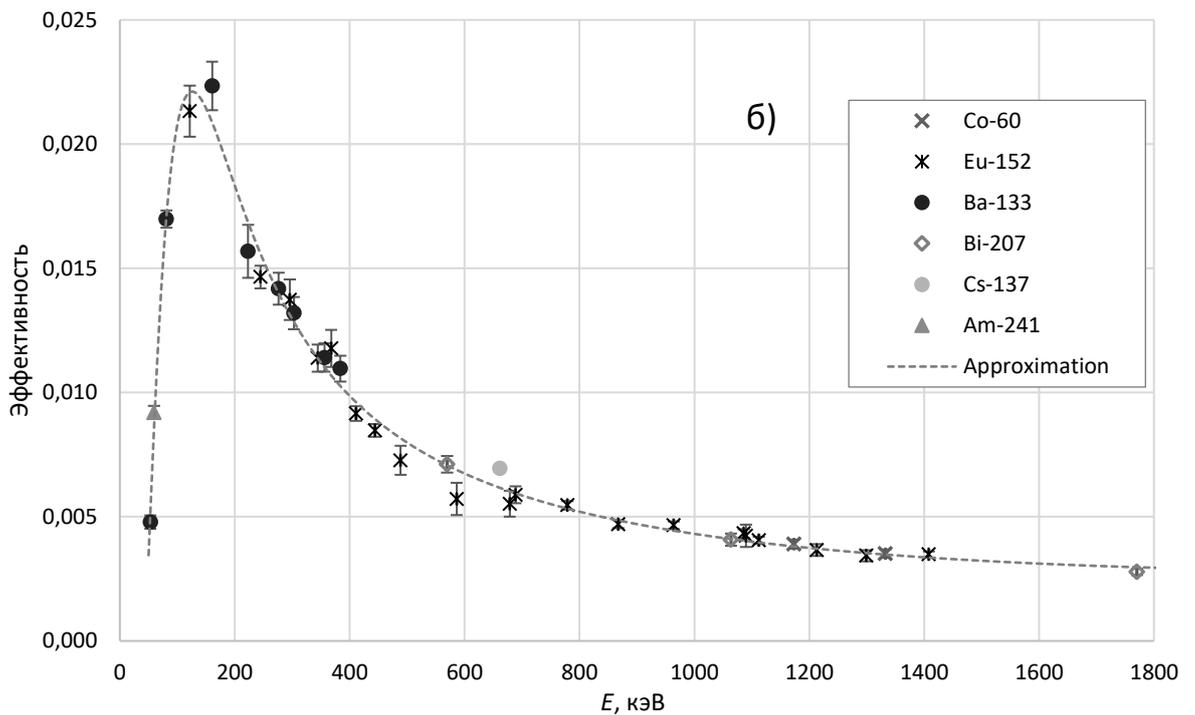
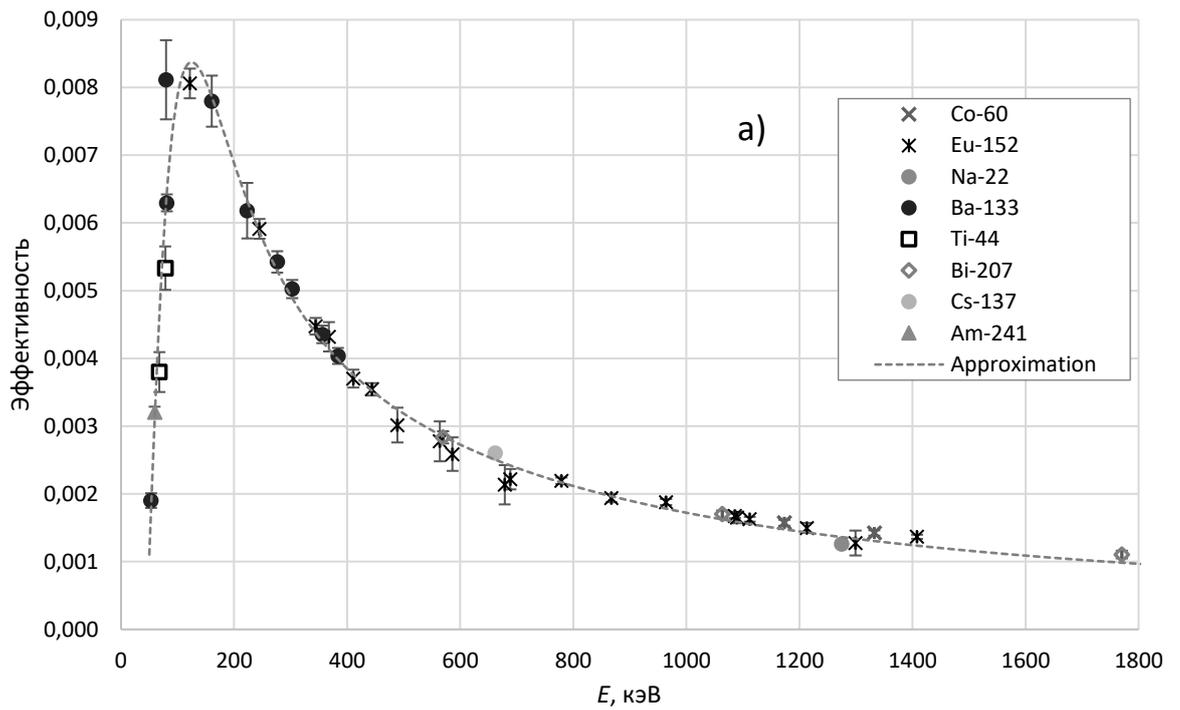


Рисунок 2-1 – Калибровки по эффективности гамма-детектора ORTEC GEM 35P4 (НИЦ «Курчатовский институт»), при расстоянии источника от детектора а) 11 см, б) 6 см

2.2.2. Альфа-спектрометрический анализ

Альфа-спектрометрию проводили с помощью альфа-спектрометра ORTEC Alpha Suite Alpha Duo с кремниевым ион-имплантированным кремниевым детектором ORTEC с разрешающей способностью до 20 кэВ. Эффективность детектирования альфа-спектрометра определяли с использованием образцовых спектрометрических альфа-излучателей (ОСАИ) ^{239}Pu и ^{226}Ra , произведенных в Радиевом институте им. В.Г. Хлопина. Измерения проводили на расстоянии 5 мм и 50 мм от детектора, в зависимости от активности препарата, так, чтобы мертвое время не превышало 5%.

В экспериментах по измерению сечений образования альфа-излучающих нуклидов регистрировали альфа-частицы, испускаемые поверхностью тонкой облученной мишени.

В экспериментах по радиохимическому выделению тербия-149 из облученной европиевой мишени готовили тонкий препарат для альфа-спектрометрии путем соосаждения тербия с фторидом церия по стандартной методике [235]. Раствор, содержащий тербий-149 упаривали, затем остаток растворили в 20 мл 0,1 М HCl. К раствору добавили 200 мкл раствора носителя церия (0,25 г/л), 500 мкл 60% H_2O_2 , 1 мл концентрированной HF. Раствор выдержали 25 минут. Фильтр для микроосаждения (Resolve Filter, TrisKem) активировали, пропустив через него последовательно 3-5 мл этилового спирта и 20-25 мл воды. После этого через фильтр пропустили раствор тербия-149. Фильтр промыли водой, спиртом, поместили на подложку, и просушили. После этого готовый препарат, представляющий собой фильтр с визуально не различимым осадком фторидов, поместили в вакуумную камеру альфа-спектрометра и зарегистрировали спектр альфа-частиц. Внешний вид препарата приведен на рисунке 2-2.



Рисунок 2-2 – Препарат для альфа-спектрометрии, полученный микроосаждением на фильтре

2.2.3. Оптическая спектроскопия

Измерения оптической плотности в видимой области проводили на двухлучевом спектрофотометре UV-1800 Shimadzu.

2.2.4. Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой

Содержание РЗЭ в растворах определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Для выполнения анализа использовали атомно-эмиссионный спектрометр Perkin Elmer Avio 200 госреестр №68141-17, фотография прибора приведена на рисунке 2-3.

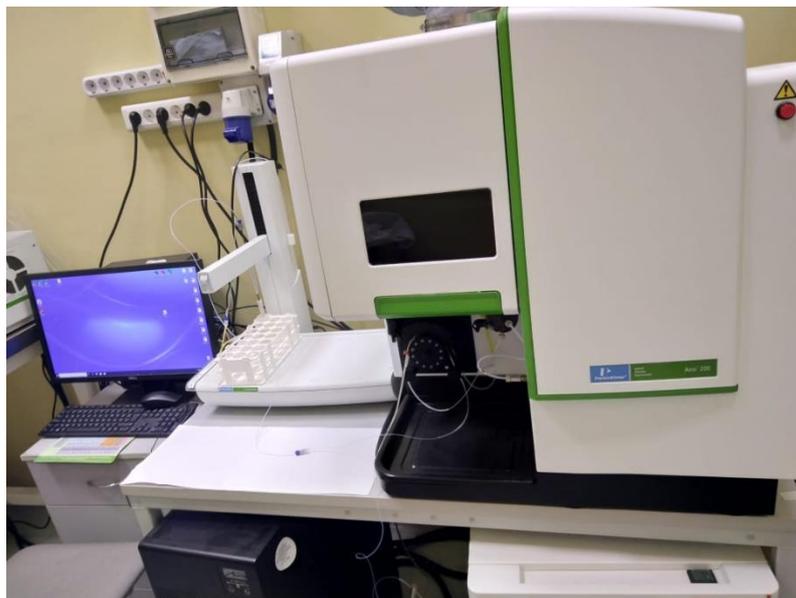


Рисунок 2-3 – Атомно-эмиссионный спектрометр Perkin Elmer Avio 200

Для измерения содержания РЗЭ готовили калибровочные растворы в широком диапазоне концентраций от 1 мкг/л до 120 мкг/л. Растворы готовили растворением точных навесок оксидов РЗЭ в азотной кислоте.

Для учета влияния температуры и промывки системы, градуировочные растворы устанавливали до и после измерений проб. Промывку системы ввода проб атомно-эмиссионного спектрометра выполняли пропусканьем раствора 0,16 М HNO_3 не менее 5 минут.

2.3. Эксперименты на циклотроне

2.3.1. Характеристики циклотрона У-150

Изохронный циклотрон У-150 расположен в НИЦ «Курчатовский институт». Внешний вид ускорителя приведен на рисунке 2-4, основные характеристики приведены в таблице 2-4.

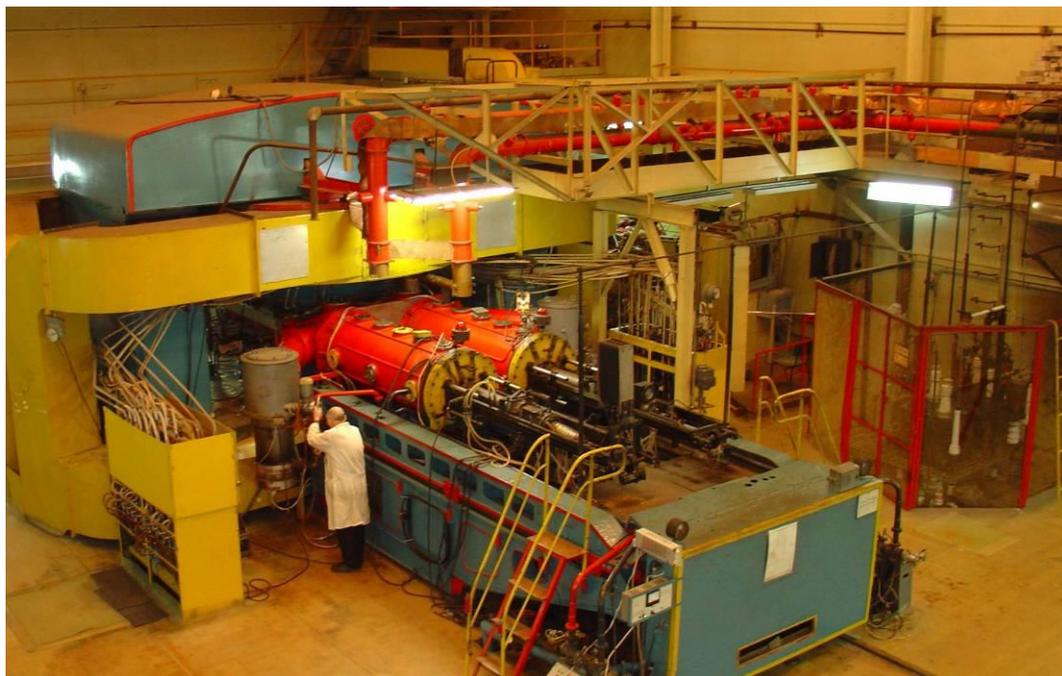


Рисунок 2-4 – Внешний вид циклотрона У-150

Таблица 2-4 – Основные характеристики циклотрона У-150 НИЦ «Курчатовский Институт».

Диаметр полюсов электромагнита	150 см
Средняя индукция магнитного поля	7-18 кГс
Напряжённость дефлектора на отклоняющей пластине	До 80 кВ
Рабочая частота	6 – 12,5 МГц
ВЧ-напряжение на каждом из дуантов	До 100 кВ
Энергия ускоренных частиц	
Протонов	До 32 МэВ
Ядер ^3He	До 70 МэВ
α -частиц	До 63 МэВ
Ток выведенного пучка (протоны)	20 мкА

2.3.2. Изготовление циклотронных мишеней

Большинство экспериментов были выполнены на тонких мишенях из оксидов редкоземельных элементов. Такие мишени применялись как для измерения сечений, так и для радиохимических экспериментов. Часть облучений была выполнена на дорогостоящих изотопно обогащенных материалах, в этих случаях предпочтение было отдано тем методам изготовления мишеней, в

которых потери материала минимальны. В итоге остановились на двух способах – электрохимическом и методе седиментации.

Электрохимический метод был реализован в Лаборатории ядерных реакций имени Г.Н. Флерова ОИЯИ (Дубна). Мишени готовили методом электроосаждения РЗЭ из раствора изопропанола на титановой фольге толщиной 2 мкм. Порошок оксида РЗЭ растворяли в 4 М азотной кислоте, и упаривали до влажных солей, затем трижды упаривали с водой, после чего растворяли в минимальном объеме этилового спирта и разбавляли изопропанолом до известного объема и помещали в электролитическую ячейку. Осаждение проводили при постоянной плотности тока $0,058 \text{ А/см}^2$ в течение 2,5 ч. Осажденный слой прокаливали на электроплитке при температуре 400°С . Содержание металла на мишени контролировали методом рентгенофлуоресцентного анализа. Толщина нанесенного слоя составляла 100-200 мкг/см² в пересчете на металл. Достоинством электрохимически приготовленных мишеней является однородность поверхности и ее малая толщина. Это позволило проводить эксперименты с альфа-спектрометрической регистрацией продуктов ядерных реакций, например при измерении альфа-частиц ^{149}Tb , испускаемых с поверхности мишени. Внешний вид полученной электрохимическим способом мишени приведен на рисунке 2-5.



Рисунок 2-5 – Мишень из ^{151}Eu , толщиной 100 мкг/см^2 , нанесённая электролизом на Ti подложку толщиной 2 мкм. Изготовлена в ОИЯИ (Дубна)

Вторым методом, выбранным для приготовления тонких мишеней из оксидов РЗЭ был метод седиментации, ранее описанный в работе [236]. Исходный материал растирали в ступке, затем готовили суспензию в ацетоне исходя из 20-40 мг оксида на 500 мкл ацетона. В суспензию добавляли коллодий (нитрат целлюлозы) в концентрации около 1% по отношению к оксиду в качестве связующего вещества. Для изготовления мишеней было сделано специальное устройство, схема которого приведена на рисунке 2-6, а внешний вид показан на рисунке 2-7. Осаждение оксида проводилось на алюминиевую фольгу толщиной 20-30 мкм) путем постепенного испарения растворителя в течение 4-5 ч. Диаметр полученной мишени составлял 20 мм. Также готовили мишени диаметром 10 мм с помощью аналогичного устройства меньших размеров.

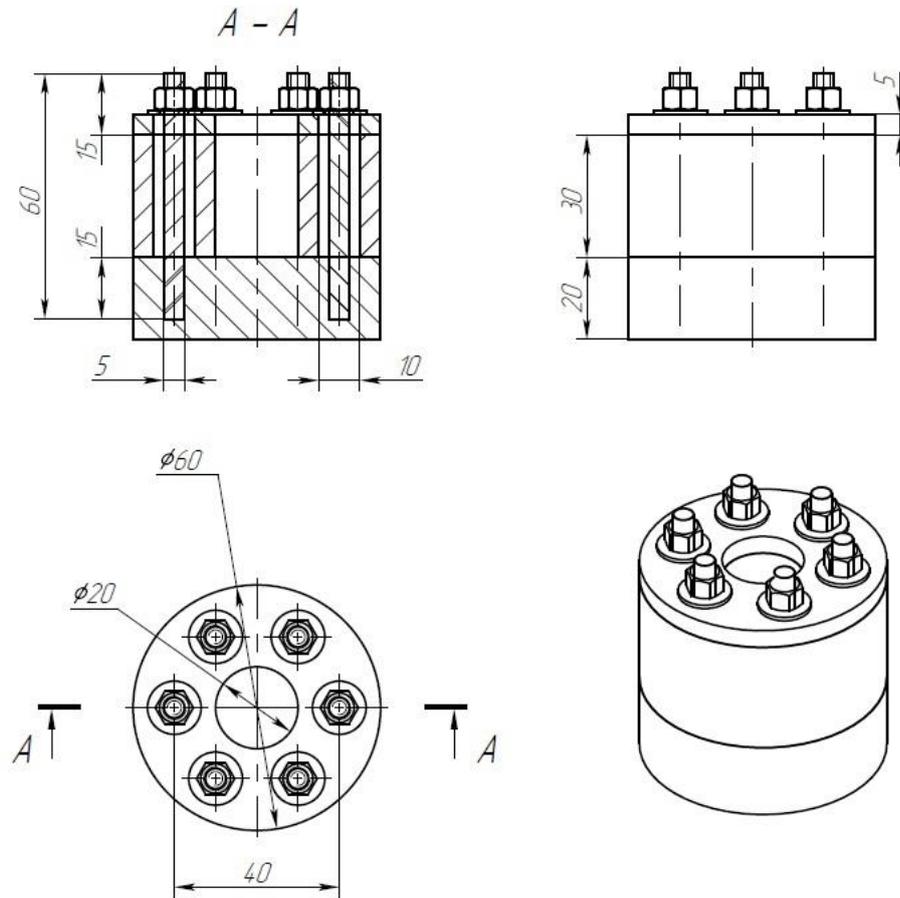


Рисунок 2-6 – Схема устройства для приготовления мишеней методом осаждения

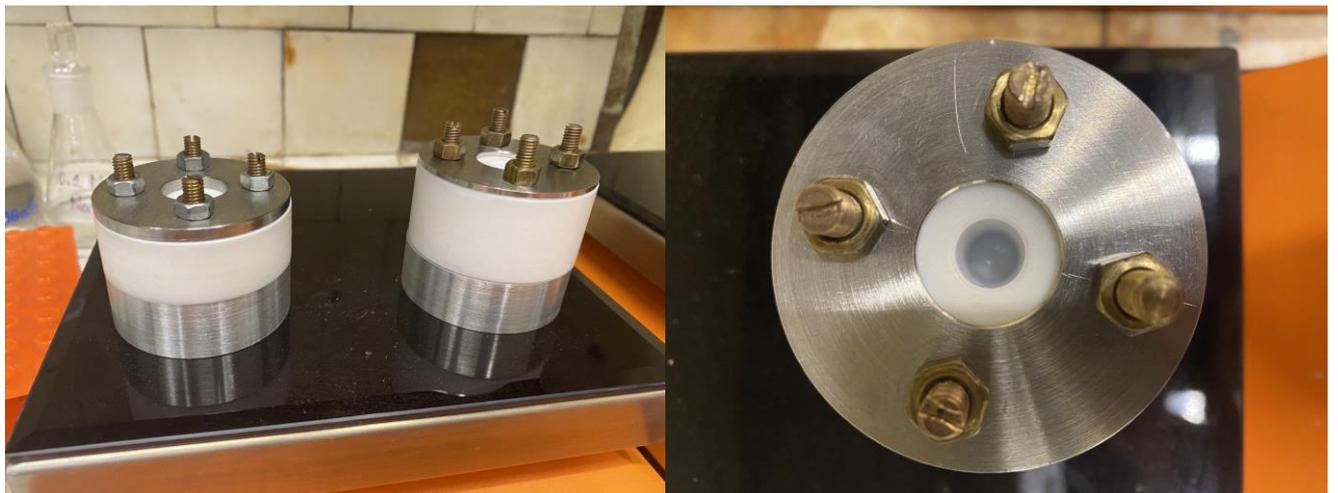


Рисунок 2-7 – Внешний вид устройства для приготовления мишеней методом осаждения

Полученные методом седиментации образцы имели толщину в пределах 8-12 мкм. Толщину покрытия ($\text{мг}/\text{см}^2$) определяли взвешиванием на аналитических весах. Покрытие визуально выглядело гомогенным, не имело дефектов, и прочно держалось на подложке. Чтобы мишени не слипались при облучении, поверхность каждой из них дополнительно покрывали алюминиевой фольгой толщиной 8,3 мкм. На рисунке 2-8 показан внешний вид мишени.



Рисунок 2-8 – Мишень $^{\text{nat}}\text{Gd}_2\text{O}_3$ толщиной $10 \text{ мг}/\text{см}^2$, нанесенная на алюминиевую подложку толщиной 20 мкм без покрытия (слева) и с покрытием из алюминиевой фольги толщиной 8,3 мкм (справа)

Еще один тип мишеней был использован в эксперименте по радиохимическому выделению ^{149}Tb из облученных европиевых мишеней была изготовлена тонкая мишень из оксида европия. Мишень готовили осаждением из суспензии 41,7 мг оксида европия естественного изотопного состава в 5 мл ацетона на алюминиевую подложку толщиной 60 мкм. В качестве связующего вещества использовали 19,3 мг полиметилметакрилата (ПММА). Осаждение проводили в специальном тефлоновом стакане. Оптимальное соотношение $\text{Eu}_2\text{O}_3/\text{ПММА}$ было определено в предварительных экспериментах. Суспензию тщательно перемешивали, ацетон испарялся при комнатной температуре. Осадок оксида европия на алюминиевой подложке имел форму круга площадью $\sim 5 \text{ см}^2$.

Средняя толщина Eu_2O_3 составила $8,5 \text{ мг/см}^2$. Мишень показана на рисунке 2-9. В последствии от таких мишеней отказались, так как технология с коллодием в качестве связующего материала давала более равномерное покрытие.

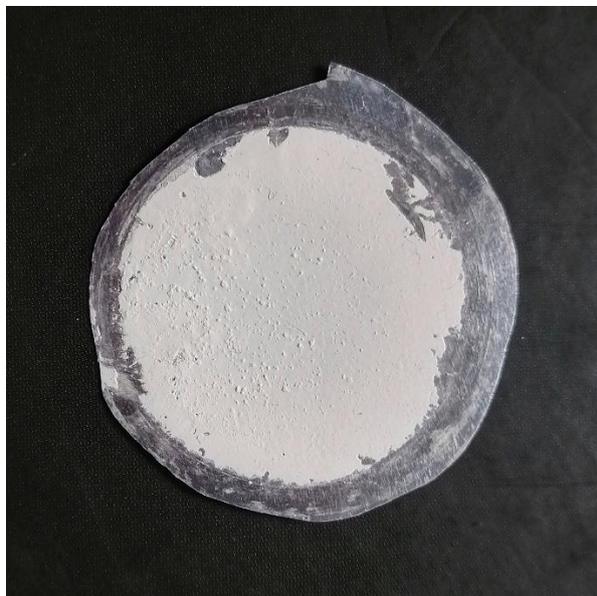


Рисунок 2-9 – Тонкая мишень из $^{\text{nat}}\text{Eu}_2\text{O}_3$ на алюминиевой подложке

2.3.3. Облучение мишеней на циклотроне и измерение сечений реакций под действием заряженных частиц

Для измерения сечений ядерных реакций под действием заряженных частиц применялся традиционный метод стопок фольг, описанный, в частности, в работе [237]. Стопки фольг включали помимо основных мишеней алюминиевые поглотители для снижения энергии пучка, фольги мониторы из меди, титана и алюминия для контроля параметров пучка. Оценка потерь энергии в мишенной сборке проводилась по методу, описанному в работе [238] с использованием значений пробега альфа-частиц, сгенерированных в программе SRIM 2008.04 [239]. Толщины поглотителей рассчитывали с помощью программного обеспечения EnLoStack, разработанного Кормазевой Е.С. в Лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов НИЦ «Курчатовский институт» (свидетельство о государственной регистрации №2020663480 от 28.10.2020). Толщины поглотителей выбирали так, чтобы мишени были распределены

равномерно в исследуемом энергетическом диапазоне. Гамма-спектры мишеней измеряли вместе с подложкой и покрытием, чтобы учесть активность ядер отдачи. Также учитывали ядра отдачи, вылетающие с поверхности фольг-мониторов, измеряя следующий по ходу пучка элемент стопки. Схема сборки стопки приведена на рисунке 2-10.

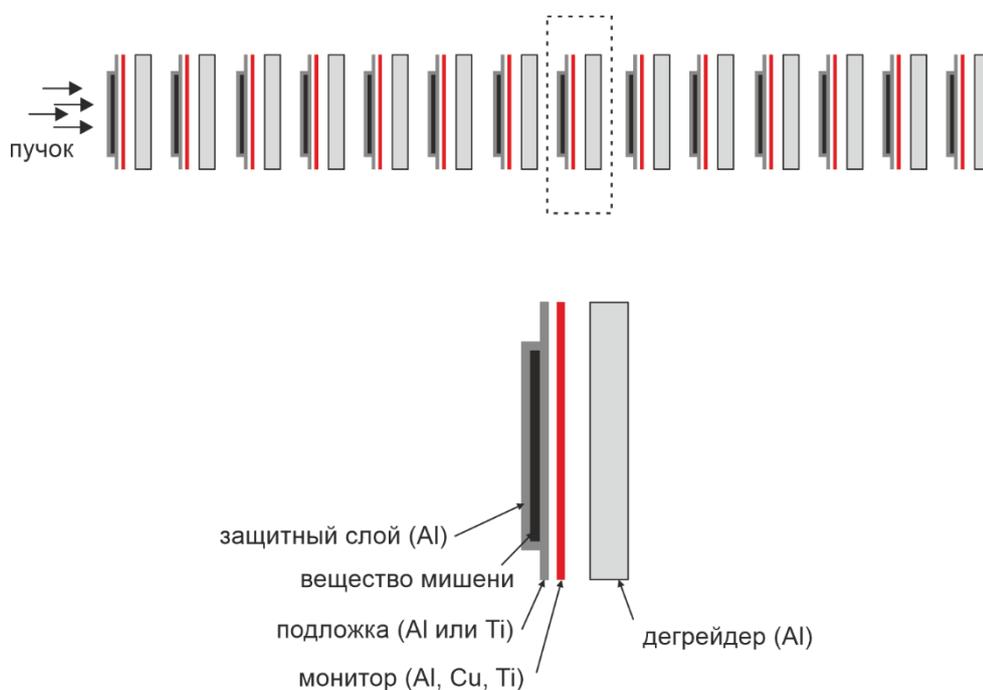
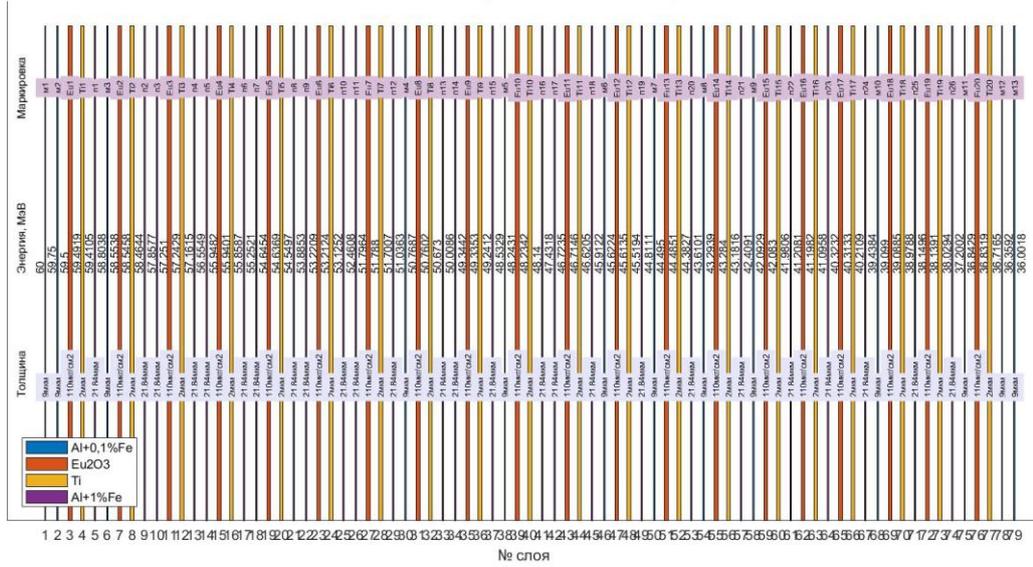


Рисунок 2-10 – Схема сборки стопки фольг в типовом эксперименте по измерению сечений. На рисунке элементы конструкции для наглядности разнесены, в реальности – плотно прижаты друг к другу

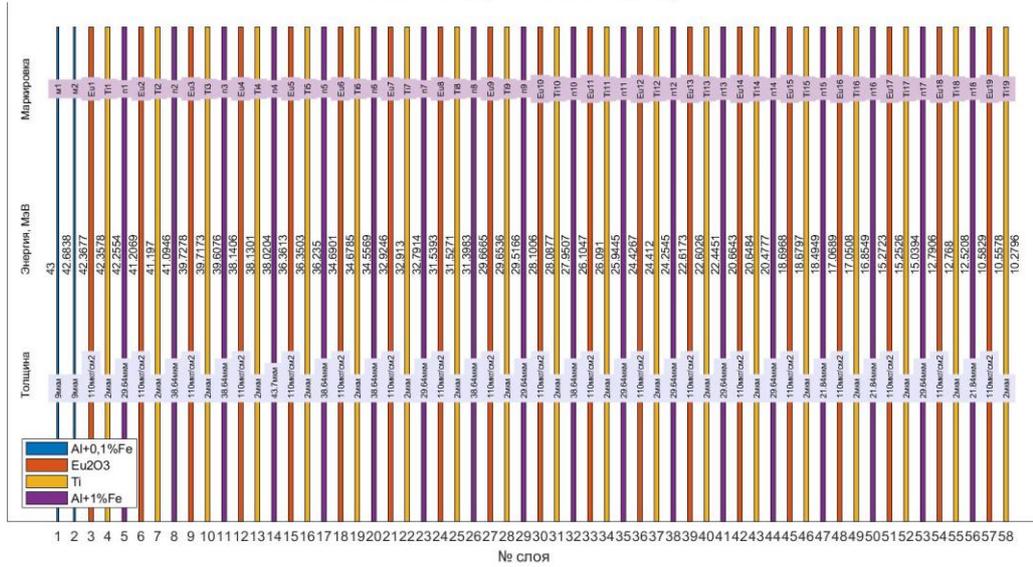
На рисунке 2-11 показан результат расчета энергетических потерь в мишенной сборке, сделанный с помощью программного обеспечения EnLoStack.

20.02.2020 alpha Eu 60 Mev (med)



(а)

20.02.2020 alpha Eu 43 Mev (med)



(б)

Рисунок 2-11 – Результаты расчета энергетических потерь в мишенной конструкции, сделанные с помощью программного обеспечения EnLoStack. Облучение мишеней ¹⁵¹Eu альфа-частицами при исходной энергии пучка (а) 60 МэВ, (б) 43 МэВ

На рисунке 2-12 показана стопка мишеней в процессе демонтажа после облучения.



Рисунок 2-12 – Стопка фольг в мишенном устройстве в процессе демонтажа

Энергию пучка заряженных частиц определяли, исходя из настроек циклотрона. Ток определяли исходя из измеренного заряда мишени. По результатам измерения активности мониторинговых мишеней дополнительно корректировали энергию частиц и ток пучка. Использовали следующие мониторинговые реакции для альфа-частиц $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{22,24}\text{Na}$, $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x)^{65}\text{Zn}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x)^{66,67}\text{Ga}$ и $^{27}\text{Al}({}^3\text{He}, x)^{22,24}\text{Na}$, $^{\text{nat}}\text{Ti}({}^3\text{He}, x)^{48}\text{V}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}({}^3\text{He}, x)^{66}\text{Ga}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}({}^3\text{He}, x)^{65}\text{Zn}$ для гелия-3 [240]. Измеренные в экспериментах сечения мониторинговых реакций в сравнении с рекомендованными значениями приведены в разделах, посвященных экспериментальному исследованию ядерных реакций (главы 3 и 4).

Сечения ядерных реакций были рассчитаны с использованием формулы активации [241]:

$$\sigma = \frac{A \cdot z}{6.24 \cdot 10^{18} \cdot I \cdot N_p \cdot x \cdot (1 - e^{-\lambda t})} \quad (2-1),$$

где σ – сечение реакции, [см²], A – активность радионуклида на ЕОВ, [Бк], z – заряд бомбардирующих частиц, I – ток [А], N_p – число частиц в единице объёма [см⁻³], x – толщина мишени [см], λ – постоянная распада [с⁻¹], t – время облучения [с].

Общую экспериментальную относительную погрешность рассчитывали, как квадратный корень из суммы квадратов отдельных относительных погрешностей [242]. Принимали следующие значения погрешностей отдельных составляющих: для эффективности детектора – 5%, для площади пика полного поглощения – 1-10% в зависимости от статистики измерений, для толщины мишени – 10%, для величины тока – 10%, для ядерных данных – 3%. Типичные экспериментальные погрешности определения сечений составили ~15-20%.

В таблице 2-5 сведены проведенные эксперименты по измерению сечений и наработке радионуклидов, выполненные на циклотроне У-150.

Выходы на толстой мишени рассчитывали с помощью программы Radionuclide Yield Calculator (RYC) (версия 2.0) [243], находящейся в свободном доступе (разработана в ARRONAX, Франция).

Таблица 2-5 – Перечень экспериментов, проведенных на циклотроне У-150

	Реакция	Тип и энергия частиц, МэВ	Условия облучения	Мишени	Мониторы	Цель
1	$^{nat}\text{Eu}(\alpha, x)$	α , 63	0,5 мкА, 2 ч	$^{nat}\text{Eu}_2\text{O}_3/\text{Al}$	Al	Получение радионуклида
2	$^{151}\text{Eu}({}^3\text{He}, x)$	${}^3\text{He}$, 70→45	0,74 мкА, 1 ч	$^{151}\text{Eu}/\text{Ti}$ ($\times 10$) 100 мкг/см ²	Ti, Cu, Al	Измерение сечений
3	$^{151}\text{Eu}({}^3\text{He}, x)$	${}^3\text{He}$, 45→12	0,84 мкА, 1 ч	$^{151}\text{Eu}/\text{Ti}$ ($\times 8$) 100 мкг/см ²	Ti, Cu, Al	Измерение сечений
4	$^{151}\text{Eu}(\alpha, x)$	α , 60→35	1,7 мкА, 30 мин	$^{151}\text{Eu}/\text{Ti}$ ($\times 20$) 100 мкг/см ²	Ti, Al	Измерение сечений
5	$^{151}\text{Eu}(\alpha, x)$	α , 43→10	1,7 мкА, 30 мин	$^{151}\text{Eu}/\text{Ti}$ ($\times 19$) 100 мкг/см ²	Ti, Al	Измерение сечений
6	$^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)$	α , 60→20	0,1 мкА, 50 мин	$^{nat}\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{Al}$ ($\times 17$)	Ti, Cu, Al	Измерение сечений
7	$^{155}\text{Gd}(\alpha, x)$	α , 54→33	1,3 мкА, 45 мин	$^{155}\text{Gd}/\text{Ti}$ ($\times 9$) 220 мкг/см ²	Ti, Cu, Al	Измерение сечений
8	$^{151}\text{Eu}(\alpha, x)/$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)$	α , 54	0,15 мкА, 2 ч 35 мин	$^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{Al}$ 21,4 мг/см ² + $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3/\text{Al}$ 21,7 мг/см ²	Cu, Al	Получение радионуклидов

Мишени для наработки радионуклидов делались таким же образом, как для измерения сечений. В этом случае вместо стопки устанавливались последовательно одна или несколько мишеней, приготовленных методом седиментации. Так, для сборки тандемной мишени для одновременной наработки ^{152}Tb и ^{155}Tb готовили две отдельных толстых мишени из $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ и $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$. Толщину мишени определяли взвешиванием, она составила 21,4 мг/см² для $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ и 21,7 мг/см² для $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$. Чтобы во время облучения порошок не осыпался, поверхность мишени дополнительно покрывали тонкой алюминиевой фольгой (8,3 мкм). Между двумя мишенями устанавливался алюминиевый поглотитель, чтобы обеспечить оптимальную энергию пучка на второй мишени. В стопку также вкладывали алюминиевый и медный мониторы для контроля параметров облучения. Схема мишени показана на рисунке 2-13.

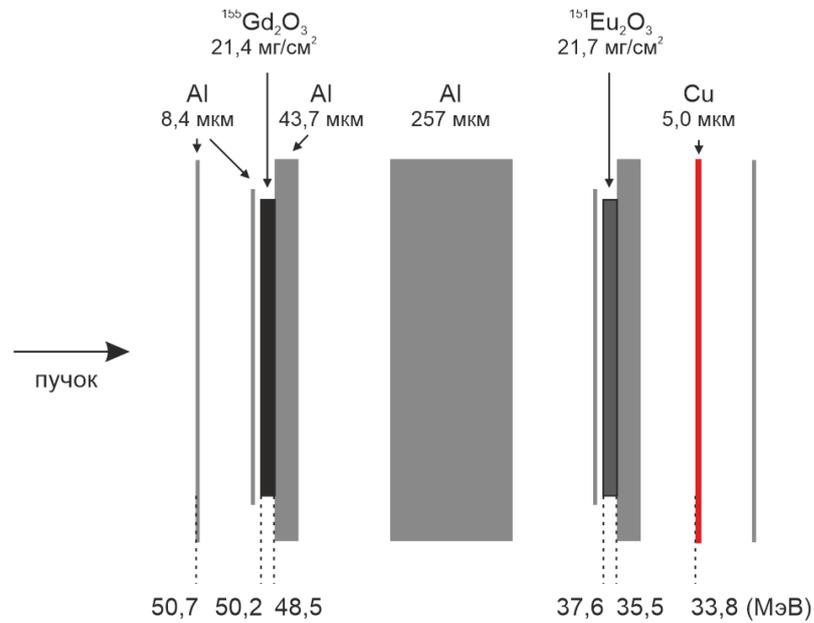


Рисунок 2-13 – Схема облучения тандемной мишени $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3 + ^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$

2.4. Фотоядерные эксперименты

2.4.1. Разрезной микротрон RTM -55

Разрезной микротрон RTM-55 расположен в НИИ имени Д.В. Скобельцына МГУ имени М.В. Ломоносова. Внешний вид ускорителя приведен на рисунке 2-14, основные характеристики приведены в таблице 2-6.

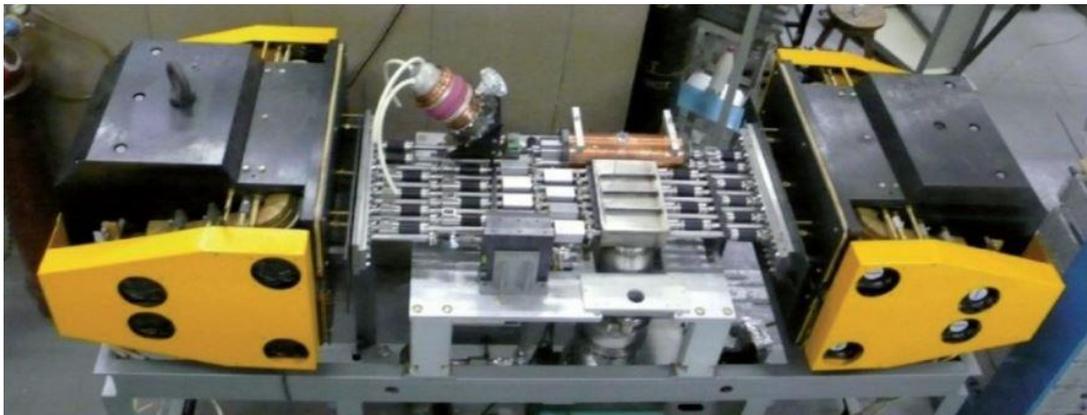


Рисунок 2-14 – Внешний вид разрезного микротрона RTM-55

Таблица 2-6 – Основные характеристики разрезного микротрона RTM -55

Энергия электронов	55,5 МэВ
Ток ускоренного пучка	10 мкА
Продолжительность импульса	8 мкс
Максимальная частота повторения импульсов	50 Гц
Число проходов через линейный ускоритель	11
Оперирующая частота	2856 МГц
Магнитное поле сгибаемых магнитов	1 Т
Измерения L × H × W	2700 × 1750 × 750 мм
Масса	<3000 кг
Источник питания	380 В, 3 фазы 50 Гц
Потребляемая мощность	15 кВт

2.4.2. Мишени для облучения гамма-квантами

Для облучения пучками гамма-квантов на ускорителе электронов готовили мишени разного типа, в зависимости от решаемой задачи. Если проводили облучение толстой мишени, то облучаемый материал в виде порошка (оксиды) засыпали в пластиковые контейнеры (рисунок 2-15), в ряде случаев использовали спрессованные таблетки. Тонкие оксидные мишени готовили седиментацией на алюминиевой подложке, так же, как и тонкие циклотронные мишени. Металлы облучали в виде фольг.

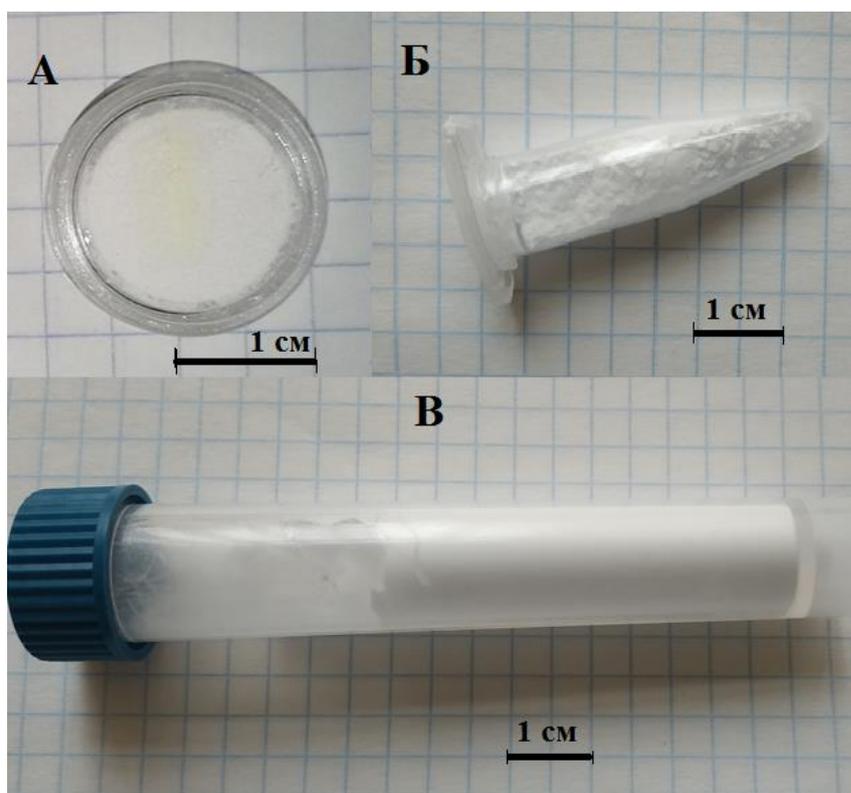


Рисунок 2-15 – Тонкая (а) и толстые (б,в) мишени из HfO_2 , облученные на микротроне пучками гамма-квантов

2.4.3. Облучение мишеней на разрезном микротроне и расчет выходов фотоядерных реакций

При облучении на микротроне пучок электронов выводили на воздух, далее направляли на конвертор, как правило, вольфрамовый. В разных экспериментах использовали конверторы толщиной 0,2 мм и 2,1 мм. Тонкий конвертор чаще использовали в экспериментах по измерению выходов реакций, толстый в тех случаях, когда нужно было обеспечить большую наработку радионуклида. В некоторых экспериментах за конвертором располагался алюминиевый поглотитель электронов толщиной 3 см, чтобы предотвратить протекание электроядерных реакций на мишени. Длительность облучения составляла от десятков минут до нескольких часов, средний ток пучка составлял 50-300 нА.

Для того, чтобы точно рассчитать прошедший заряд, использовали мониторы из меди или кобальта. В качестве мониторинговой реакции использовались $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)^{64}\text{Cu}$ или $^{59}\text{Co}(\gamma, n)^{58}\text{Co}$, $^{59}\text{Co}(\gamma, n)^{58\text{m}}\text{Co}$ и $^{59}\text{Co}(\gamma, 2n)^{57}\text{Co}$, сечения их были

взяты из работ [244,245]. Площадь мониторов совпадала с площадью мишени. Устанавливалось два монитора – один перед мишенью, другой после нее. Ток рассчитывался по среднему значению активности двух мониторов.

Размеры поперечного сечения электронного пучка составляли 8×2 мм. Габариты мишени выбирались таким образом, чтобы мишень заведомо перекрывала пучок. Схема типового эксперимента по облучению мишеней на микротроне приведена на рисунке 2-16.

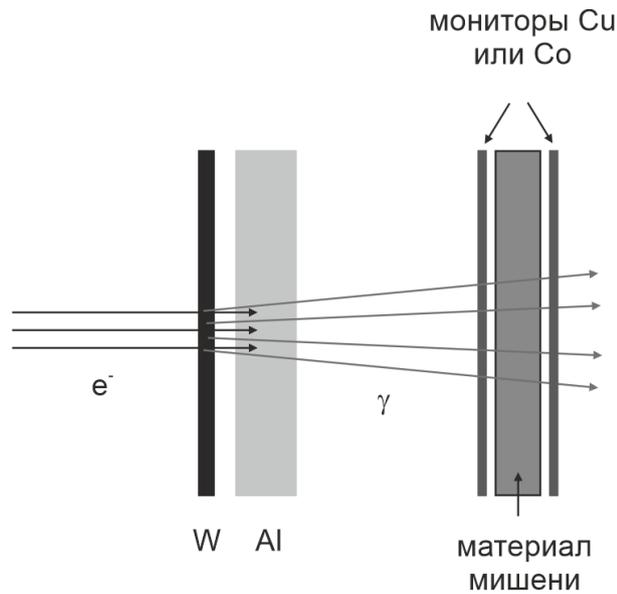


Рисунок 2-16 – Схема эксперимента по облучению мишеней на микротроне RTM-55

Выходы продуктов активации в мишени рассчитывали исходя из активностей, пересчитанных на конец облучения (ЕОВ) по формуле (2-2):

$$Y = \frac{A\lambda}{ix(1-e^{-\lambda t})} \quad (2-2),$$

где Y – выход (кБк·мкА⁻¹·ч⁻¹·см²·г⁻¹), A – активность (кБк), λ – постоянная распада (ч⁻¹), i – ток электронного пучка (мкА), x – толщина мишени (г·см⁻²), t – время облучения (ч).

В таблице 2-7 сведены облучения, проведенные на микротроне RTM-55.

Таблица 2-7 – Перечень облучений, проведенных на микротроне RTM-55.

	Реакция	Параметры мишени	Конвертор	Условия облучения	Цель эксперимента
1	$^{nat}\text{Ti}(\gamma, x)$	^{nat}Ti (99,99%), 50 мкм, 1x1 см	W 0,2 мм + Ta 0,1 мм	55 МэВ, 1 час, 63 нА, Си монитор 100 мкм	Измерение выходов, радиохимия
2	$^{nat}\text{Hf}(\gamma, x)$	$^{nat}\text{HfO}_2$ (98%), цилиндр, d=14,2 мм, h=3,6 мм, 1,2 г	W 0,2 мм	55 МэВ, 1,1 час, 51 нА, Си монитор 100 мкм	Измерение выходов,
3	$^{nat}\text{Hf}(\gamma, x)$	$^{nat}\text{HfO}_2$, 3,44 г в эппендорфе	W 2,1 мм	55 МэВ, 1,1 час, 51 нА	радиохимия
4	$^{nat}\text{Hf}(\gamma, x)$	$^{nat}\text{HfO}_2$, толстая мишень, 0,52 г	W 2,1 мм	55 МэВ, 1 час, 100 нА	радиохимия
5	$^{nat}\text{Yb}(\gamma, x)$	$^{nat}\text{Yb}_2\text{O}_3$ 44,7 мг·см ⁻² / Al 30 мкм	W 2,1 мм	55 МэВ, 1,1 час, 183 нА, Со монитор 99 мг/см ²	Измерение выходов, радиохимия
6	$^{nat}\text{Dy}(\gamma, x)$	$^{nat}\text{Dy}_2\text{O}_3$ 37,3 мг·см ⁻² / Al 30 мкм	W 2,1 мм	55 МэВ, 7 час, 183 нА, Со монитор 99 мг·см ⁻²	Измерение выходов, радиохимия

2.5. Реакторные эксперименты

2.5.1. Исследовательский реактор ИР-8

Исследовательский реактор ИР-8 расположен в НИЦ «Курчатовский институт». Внешний вид установки приведен на рисунке 2-17, основные характеристики приведены в таблице 2-8.



Рисунок 2-17 – Внешний вид реактора ИР-8

Таблица 2-8 – Основные характеристики реактора ИР-8

Максимальная мощность	8 МВт
Число ТВС в активной зоне	16 шт.
Объем активной зоны	47,4 л
Максимальная плотность потока нейтронов (тепловых) - в активной зоне - в блоках отражателя	$1,2 \cdot 10^{14} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ $2,3 \cdot 10^{14} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$
Максимальная плотность потока нейтронов (быстрых) - в активной зоне - в блоках отражателя	$5,7 \cdot 10^{13} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ $1,8 \cdot 10^{13} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$

На рисунке 2-18 показано поперечное сечение активной зоны и отражателя реактора ИР-8.

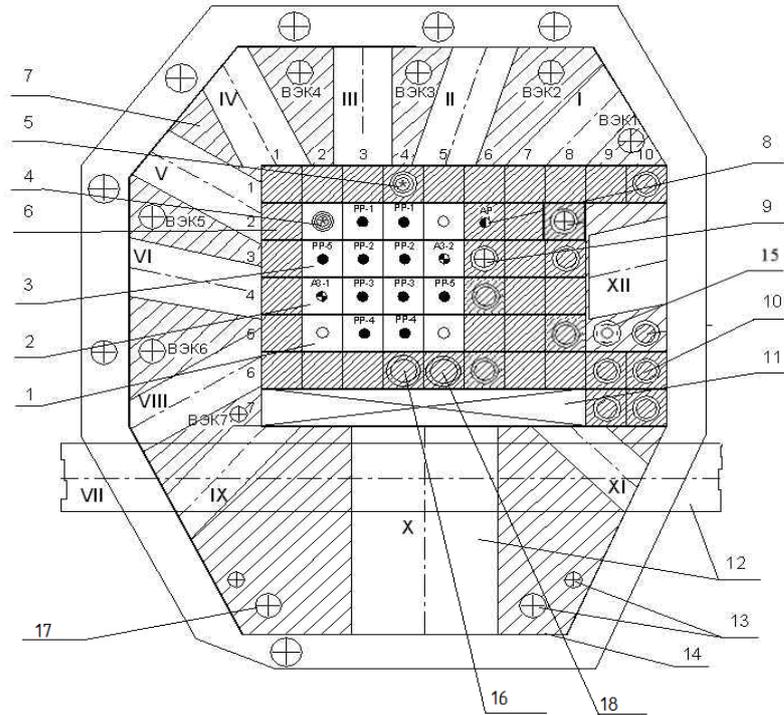


Рисунок 2-18 – Поперечное сечение активной зоны и отражателя реактора ИР-8.

Цифрами обозначены: **1** – 6-ти трубная ТВС типа ИРТ-3М; **2** – 6-ти трубная ТВС типа ИРТ-3М с каналом для стержня аварийной защиты (АЗ); **3** – 6-ти трубная ТВС типа ИРТ-3М с каналом для стержня компенсации реактивности (РР); **4** – 4-х трубная ТВС типа ИРТ-3М с ампульным устройством (АУ); **5** – бериллиевый блок 69х69 мм с АУ; **6** – бериллиевый блок 69х69 мм; **7** – бериллиевый блок; **8** – бериллиевый блок 69х69 мм с каналом для стержня автоматического регулятора (АР); **9** – бериллиевый блок с отверстием диам. 48 мм и А1 трубой диам. 45х1,5 мм с водой; **10** – бериллиевые блоки с пробками диам. 44 мм; **11** – свинцовый щит; **12** – горизонтальные экспериментальные каналы; **13** – отверстия для экспериментальных каналов диам. 25 и 45 мм; **14** – корпус реактора; **15** – канал с устройством облучения конструкционных материалов; **16** – ячейка 4-6; **17** – ВЭК9; **18** – ячейка 5-6

2.5.2. Мишени для облучения в реакторе

Для облучения в реакторе материал в виде порошка запаивался в кварцевую ампулу длиной около 50 мм (рисунок 2-19).



Рисунок 2-19 – Ампула с оксидом гадолиния после облучения в реакторе

2.5.3. Облучение мишеней в реакторе ИР-8

Облучения мишеней в реакторе проводили в различных локациях: на горизонтальном экспериментальном канале, и в первом ряду отражателей нейтронов в ячейке 5-6. Время облучения варьировалось от получаса до нескольких суток. После предварительных экспериментов было установлено, что оптимальными с точки зрения флюенса нейтронов и радиационной безопасности являются облучения в первом ряду отражателей. Для установки мишеней в зону облучения и выгрузки из нее использовались штатные лифтовые устройства. Одновременно с облучаемой мишенью в ампульное устройство помещали нейтронно-активационные индикаторы (НАИ) для мониторинга параметров нейтронного поля. В качестве НАИ использовали ^{54}Fe , $^{\text{nat}}\text{Ni}$, $^{\text{nat}}\text{Nb}$, сплав Au в Al, 0,47%, сплав Co в Al, 1%. На рисунке 2-20 представлена схема ампульного устройства с образцом и наборами НАИ, на рисунке 2-21 – внешний вид ампульного устройства перед сборкой.

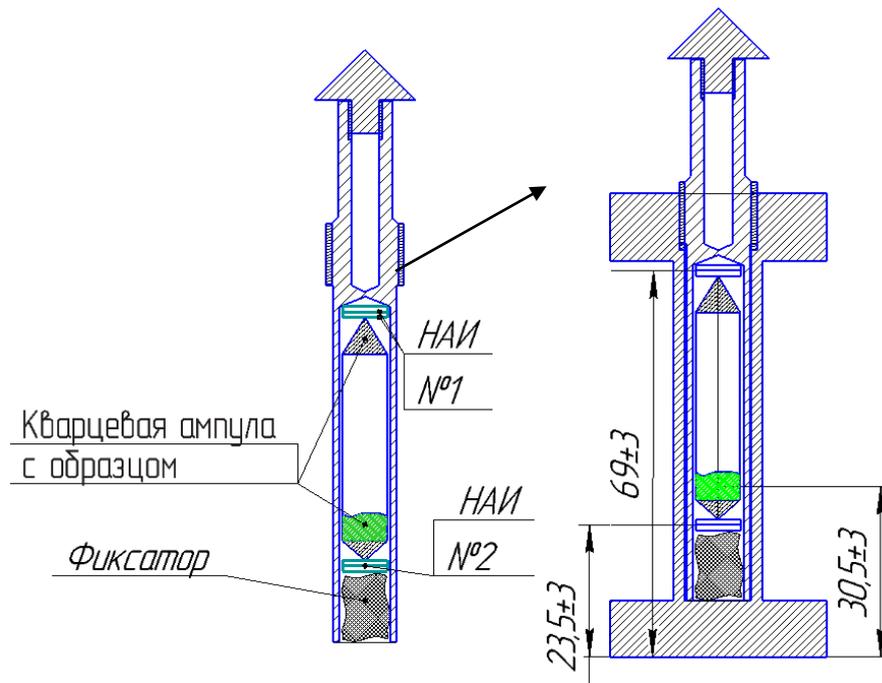


Рисунок 2-20 – Схема ампульного устройства

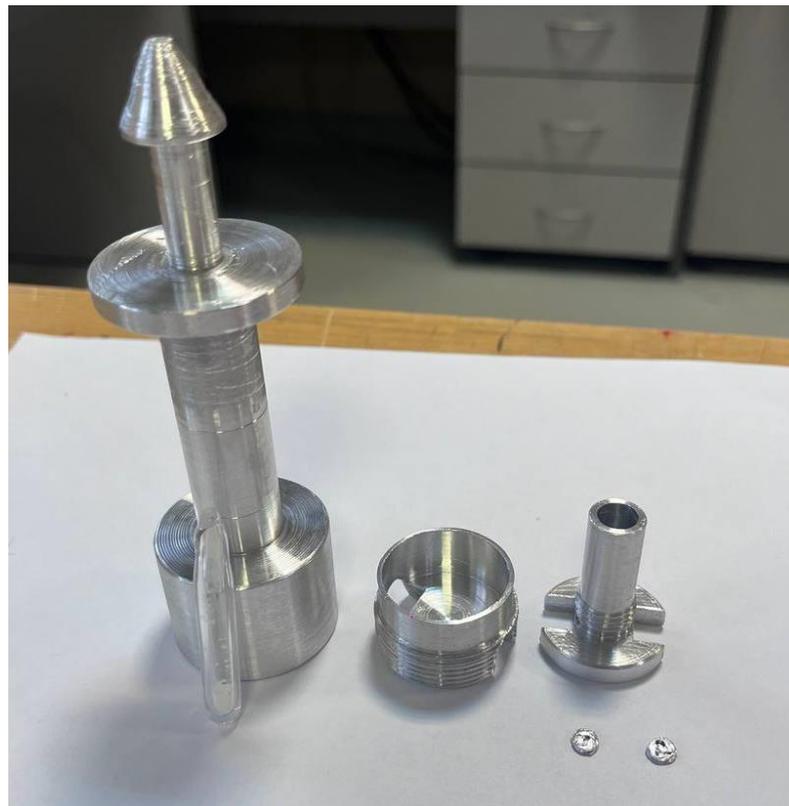


Рисунок 2-21 – Ампульное устройство с образцом и наборами НАИ перед сборкой

Продукты активации определялись гамма-спектрометрически, кроме ^{93m}Nb , не имеющего гамма-линий. Активность этого радионуклида определяли методом

жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии. Анализы НАИ и дальнейшие расчеты плотности нейтронного потока проводили в Лаборатории нейтронной дозиметрии отдела ресурса и прочности элементов ядерных реакторов отделения реакторных материалов и технологий Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий. Результаты расчетов нейтронного потока приведены в разделе 6.1.1, посвященном наработке ^{161}Tb на реакторе ИР-8. В таблице 2-9 приведен перечень облучений для наработки ^{161}Tb на реакторе ИР-8.

Таблица 2-9 – Перечень облучений ^{160}Gd , проведенных на реакторе ИР-8

№	Локация	Мишень	Условия облучения	Цель
1	Горизонтальный канал	97,8% 10 мг*	1 сут.	радиохимия
2	Горизонтальный канал	97,8% 10 мг	1,125 сут.	радиохимия
3	Ячейка 5-6	99,9%, 10,6 мг	33 мин, 4,63 МВт	Оценка наработки
4	Ячейка 5-6	97,8%, 10,2 мг	18 ч, 4,7 МВт	Производство
5	Ячейка 5-6	97,8%, 10,2 мг	24 ч	Производство
6	Ячейка 5-6	97,8%, 10,2 мг	2,974 сут., 4,5 МВт	Производство
7	Ячейка 5-6	97,8%, 10,4 мг	2,583 сут., 5,07 МВт	Производство

*здесь и далее масса в пересчете на металл

2.6. Радиохимические процедуры

2.6.1. Вскрытие и растворение мишеней

Во многих экспериментах предусматривалось радиохимическое разделение продуктов ядерных реакций. Циклотронные мишени из оксидов РЗЭ после облучения обрабатывали следующим образом. Снимали внешнее

алюминиевое покрытие, затем соскабливали материал с подложки. Если мишень содержала связующее органическое вещество (динитроцеллюлоза, ПММА), то материал дважды промывали ацетоном и декантировали. После высыхания ацетона оксид растворяли в азотной кислоте (1:1) при слабом нагревании. Затем раствор упаривали до влажных солей и остаток растворяли в растворе нужного состава (обычно разбавленная азотная или соляная кислота заданной молярности). На рисунке 2-22 показана облученная циклотронная мишень в процессе перемещения материала в стакан.



Рисунок 2-22 – Процесс вскрытия мишени после облучения. Темное пятно на белом слое оксида европия-151 – след от пучка циклотрона

Облученные на разрезном микротроне мишени из оксидов РЗЭ обрабатывали таким же образом, как циклотронные. Мишени из оксида гафния растворяли в 28 М HF при осторожном нагревании, из расчета ~ 4 г раствора HF на 1 г HfO₂.

Кварцевые ампулы, содержащие облученный в реакторе материал вскрывали либо вручную дисковым резакром, либо с помощью автоматизированного устройства (рисунок 2-23), сконструированного в НИЦ КИ. После того, как верхняя часть ампулы была отпилена, в ампулу заливали минимальный объем азотной кислоты (1:1) и в несколько приемов переносили облученный материал в термостойкий стакан для растворения и упаривания.

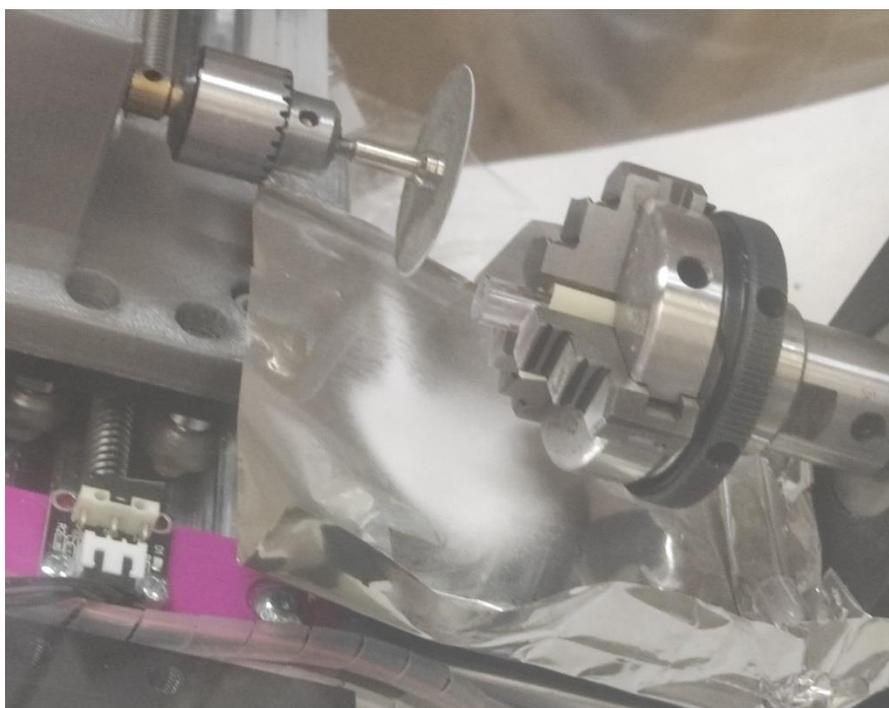


Рисунок 2-23 – Фотография разрезанной кварцевой ампулы на станке для дистанционного вскрытия

2.6.2. Восстановление европия до Eu(II)

При выделении изотопов тербия из европиевых мишеней большой массы (десятки мг и более) было применено восстановление европия до двухвалентного состояния и осаждение его в виде малорастворимого сульфата. Процедуру проводили следующим образом. Раствор мишени упаривали до влажных солей и сухой остаток растворяли в 10 мл разбавленной (0,5 М) соляной кислоты. К раствору добавляли сульфат аммония в количестве 0,45 г, затем 1,5 г

порошкообразного металлического цинка и 4 мл концентрированной соляной кислоты. Через две минуты, не дожидаясь прекращения выделения водорода, раствор фильтровали через бумажный фильтр. При отработке методики для исследования полноты осаждения европия добавляли радиоактивную метку ^{152}Eu в количестве 3,5 кБк.

2.6.3. Определение коэффициентов распределения

Коэффициенты распределения определяли в статических условиях следующим образом. Навеску сорбента (50 мг) помещали в эппендорф объемом 1,5 мл. Затем в нее добавляли раствор кислоты рассчитанной молярности и кислый раствор радионуклида. Пробирку встряхивали в течение часа на шейкере, затем отбирали аликвоту и пропускали через фильтр в сосуд для измерений. Затем измеряли интенсивность гамма-линий относительно стандарта, измеренного в той же геометрии. Во время экспериментов поддерживали температуру 20–25 °С. Весовой коэффициент распределения D_w рассчитывали по формуле (2-3):

$$D_w = \frac{I_0 - I_s}{I_0} \cdot \frac{V}{m} \quad (2-3)$$

где I_0 – скорость счета радионуклида до сорбции (с^{-1}), I_s – скорость счета радионуклида в растворе после сорбции (с^{-1}), V – объём раствора (мл), m – масса сорбента (г), D_w – весовой коэффициент распределения (мл/г). Для каждой выбранной концентрации эксперимент проводили не менее трёх раз до получения сходящихся значений.

2.6.4. Экстракционная хроматография

Экстракционную хроматографию проводили по следующей методике. Сорбент предварительно замачивали в той же среде, в которой находились разделяемые компоненты (обычно разбавленная азотная или соляная кислота) на

несколько часов. В большинстве экспериментов использовали пластиковые колонки различных размеров. Чаще всего использовали колонки высотой 7 см диаметром 7 мм с фильтром из стекловаты. Такая колонка вмещает 1 г влажной смолы. Если среда содержала плавиковую кислоту, то в качестве фильтра в колонке использовали тефлоновые волокна. Колонку заполняли сорбентом в виде суспензии в водном растворе. Раствор проходил сквозь колонку либо под собственным весом (рисунок 2-24), либо с помощью перистальтического насоса (рисунок 2-25).

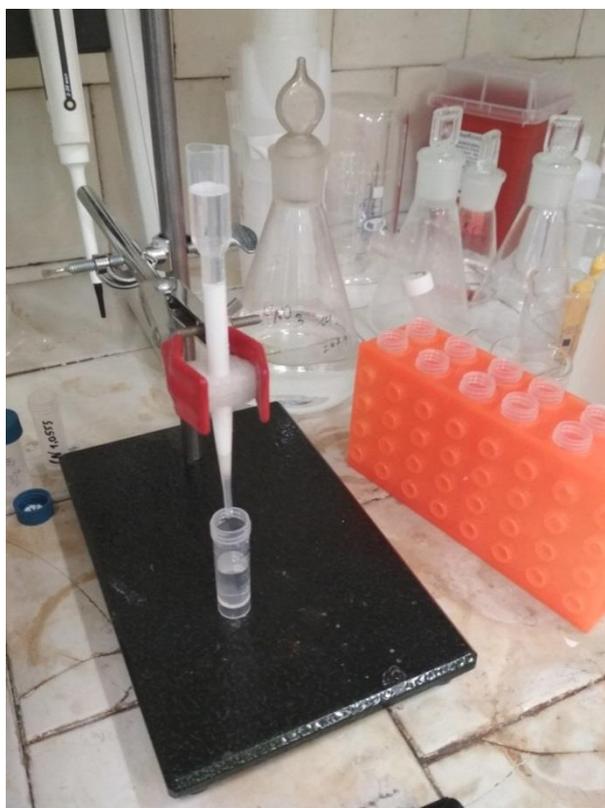


Рисунок 2-24 – Процесс экстракционной хроматографии на колонке под собственным весом



Рисунок 2-25 – Хроматографическая колонка, подключенная к перистальтическому насосу

После прохождения через колонку фракции собирали в пластиковые сосуды с мерными делениями. В разных экспериментах это могли быть эппендорфы объемом 1,5 мл, пробирки объемом 5 мл и другие. В большинстве экспериментов контроль за разделением проводили гамма-спектрометрически, измеряя скорость интересующей гамма-линии в каждой фракции (таблица 2-10).

Скорость счета по выбранным линиям сравнивали с соответствующей для раствора-свидетеля, содержащего столько же исходной смеси радионуклидов, сколько было загружено на колонку. Отдельные фракции и раствор-свидетель измеряли в идентичной геометрии, скорости счета приводили к одному времени. Хроматограммы строили в координатах: доля радионуклида во фракции от общего его количества (%) – пропущенный через колонку объем. Как правило, после завершения хроматографии измеряли и колонку, чтобы учесть возможную

остаточную активность. Для этого колонку помещали в герметичный пакет, либо извлекали сорбент из колонки, и помещали во флакон для измерений.

Таблица 2-10 – Гамма-линии, использованные для гамма-спектрометрического контроля в хроматографии

Радионуклид	Гамма-линия (интенсивность, %)
^{152}Eu	121,8 (29); 344,3 (27); 1408 (21)
^{153}Gd	97,4 (29)
^{153}Tb	212,0 (31)
^{155}Tb	105,3 (25)
^{156}Tb	199,2 (41)
^{167}Tm	207,8 (42)
^{169}Yb	177,2 (22,3)
^{161}Tb	25,7 (23,2)
^{157}Dy	326,3 (93)

2.6.5. Выделение ^{47}Sc Из облученных фотонами титановых мишеней

Для радиохимических экспериментов облучали титановую мишень массой 0,5 г. Облученную мишень растворили в 15 мл концентрированной соляной кислоты при нагревании. В получившийся фиолетовый раствор добавили 2 мл концентрированной азотной кислоты для окисления Ti(III) до Ti(IV). Полученный раствор упарили до влажных солей. Для избавления от остатков хлорид-ионов добавили 5 мл концентрированной азотной кислоты, упарили до 1 мл и разбавили дистиллированной водой до 6 мл. Образовавшийся белый осадок TiO_2 отделили от раствора центрифугированием, затем дважды промыли 3 М HNO_3 . Супернатант и промывные растворы объединили и упарили до 0,5 мл.

Хроматографическую колонку ($d=7$ мм, $h=7$ см) заполнили сорбентом DGA Resin (100-150 мкм) предварительно уравновешенным с 3 М HNO_3 . Раствор, содержащий радиоактивный скандий загрузили на колонку, затем элюировали

35 мл 3 М HNO_3 , собирая фракции по 5 мл. Затем пропустили 30 мл 0,4 М HCl , собирая элюат порциями по 1 мл.

Для определения ^{47}Sc использовали гамма-спектрометрию. Титан определяли спектрофотометрически в виде пероксидного комплекса следующим образом. 1 мл раствора помещали в спектрофотометрическую кювету, добавляли 1 мл 2 М H_2SO_4 и 50 мкл 30% H_2O_2 . Измерения проводили при длине волны 410 нм на спектрофотометре UV-1800 Shimadzu.

2.6.6. Выделение ^{177}Lu из облученных фотонами гафниевого мишеней

Для выделения следовых количеств ^{177}Lu из облученных фотонами высоких энергий гафниевого мишеней использовали следующую методику. Мишень массой 3,44 г растворили в 14,6 г 28 М HF при кипячении в течение ~30 минут. Объем полученного раствора составил ~8 мл, так часть кислоты испарилась. Для разделения было взято 3 мл раствора мишени, что составило ~1,1 г в пересчете на металл. Раствор был доведен до 45 мл 1 М HNO_3 . Полученный раствор пропустили через колонку ($d=7$ мм, $h=7$ см), заполненную сорбентом LN Resin (1 г сухого веса). Затем Hf(IV) смыли 16 мл смеси 0,1 М HF + 1 М HNO_3 . Затем колонку промыли 5 мл 1 М HNO_3 для удаления фторидов, после чего элюировали Lu(III) 30 мл 6 М HNO_3 .

2.6.7. Выделение ^{167}Tm из облученных фотонами иттербиевого мишеней

Облученный материал мишени ($^{\text{nat}}\text{Yb}_2\text{O}_3$) был отделен от подложки, промыт ацетоном для удаления динитроцеллюлозы, затем растворен в азотной кислоте (1:1). Затем раствор был упарен до влажных солей, и доведен до 1 мл 1,3 М HNO_3 . Разделение на колонке ($d=7$ мм, $h=7$ см), заполненной смолой LN Resin (1 г сухой смолы). Было проведено два эксперимента с аликвотами растворенной мишени,

содержащими разные массы стабильного иттербия (№1 и №2). Сначала проводили элюирование 1,3 М HNO₃, затем среду меняли на 3,4 М HNO₃. Элюат собирали фракциями по 5 мл, контролируя элюирование гамма-спектрометрически. Условия экспериментов по выделению ¹⁶⁷Tm приведены в таблице 2-11.

Таблица 2-11 – Условия хроматографических экспериментов по выделению ¹⁶⁷Tm из иттербиевой мишени

№ эксперимента	Масса иттербия, мг	Объем 1,3 М HNO ₃ , мл	Объем 3,4 М HNO ₃ , мл
1	2,8	145	25
2	16,9	80	25
3	1,5	145	25

Фракции №5-9 из эксперимента №2, содержащие основное количество ¹⁶⁷Tm, были объединены, упарены, доведены до 1 мл 1,3 М HNO₃ и подвергнуты повторному разделению на колонке (эксперимент №3). Схема элюирования была та же самая, что и в эксперименте №1. По результатам элюирования была отобрана фракция, содержащая ¹⁶⁷Tm, и не содержащая иттербия.

2.6.8. Выделение изотопов тербия из облученных фотонами диспрозиевых мишеней

Материал мишени (^{nat}Dy₂O₃) отделяли от алюминиевой подложки, и растворяли в 5,6 М HNO₃. Раствор упаривали практически досуха и довели до 2 мл 0,5 М HNO₃. Колонка ($d=4$ мм, $h=25$ см) была заполнена сорбентом LN Resin, предварительно уравновешенным в 0,5 М HNO₃. Для каждого эксперимента брали 1 г сухой смолы. Всего было проведено два эксперимента с аликвотами растворенной мишени, содержащими разные массы стабильного диспрозия (№1 – 2 мг и №2 – 20 мг), для установления оптимальной емкости сорбента. Сначала элюировали 0,5 М HNO₃, затем кислотность меняли на 3 М HNO₃. Фракции

собирали по 5 мл и контролировали содержание радионуклидов методом гамма-спектрометрии по линиям 25,65 кэВ (^{161}Tb) и 326,16 кэВ (^{157}Dy). Условия экспериментов по выделению $^{155,161}\text{Tb}$ приведены в таблице 2-12.

Таблица 2-12 – Условия хроматографических экспериментов по выделению изотопов тербия из диспрозиевой мишени

№ эксперимента	Масса диспрозия, мг	Объем 0,5 М HNO_3 , мл	Объем 3 М HNO_3 , мл
1	2	210	25
2	20	225	-
3	1,6	210	25

Фракции №5–9 (25 мл) из эксперимента № 2, содержащие 43% ^{161}Tb от общего количества тербия и около 8% диспрозия, объединяли, упаривали почти досуха и доводили до 1 мл 0,5 М HNO_3 . Затем процедуру разделения повторяли (эксперимент №3). Объединенную фракцию ^{161}Tb из эксперимента №3 упаривали до 5 мл и измеряли гамма-спектр с длительной экспозицией.

2.6.9. Выделение ^{161}Tb из облученной в реакторе мишени ^{160}Gd

Вернюю часть кварцевой ампулы, содержащей ~10 мг ^{160}Gd в пересчете на металл отпиливали на дистанционно управляемом станке. Облученный материал заливали минимальным объемом 4 М HNO_3 . В несколько приемов жидкость с осадком с помощью пипетки Пастера переносили в термостойкий стакан. Объем раствора составлял около 3 мл. При необходимости его осторожно подогревали на плитке до полного растворения материала мишени.

Полученный раствор мишени в 4 М HNO_3 объемом 3 мл пропускали через колонку ($d=4$ мм, $h=24$ см), заполненную сорбентом DGA Resin (1 г). Раствор в колонку подавали перистальтическим насосом. Затем через колонку последовательно пропускали 5 мл H_2O и 15 мл 0,05 М HCl под гамма-

спектрометрическим контролем, собирая фракции 2×5 мл, далее по 1 мл. Фракции 15-25 мл были объединены для последующего выделения тербия.

Полученную на предыдущей стадии тербиевую фракцию (объем 11 мл, среда 0,05 М HCl) пропускали через колонку ($d=4$ мм, $h=22$ см), заполненную сорбентом LN Resin (1 г). Затем через колонку последовательно пропускали 220 мл 0,3 М HNO₃ и 40 мл 0,7 М HNO₃. Последние 40 мл раствора использовали для дальнейшего выделения ¹⁶¹Tb.

Полученную на предыдущей стадии тербиевую фракцию (объем 40 мл, среда 0,7 М HNO₃) пропускали через колонку ($d=4$ мм, $h=2$ см), заполненную сорбентом DGA Resin (0,1 г). Затем через колонку последовательно пропускали 10 мл 0,7 М HNO₃, 5 мл H₂O и 10 мл 0,05 М HCl. Последние 10 мл использовали для дальнейшей очистки.

Полученную на предыдущей стадии тербиевую фракцию (объем 10 мл, среда 0,05 М HCl) пропускали через колонку ($d=4$ мм, $h=2$ см), заполненную сорбентом Prefilter (0,1 г).

2.7. Основное содержание главы 2

В главе 2 описаны основные экспериментальные методы, использованные в работе. Получение радионуклидов проводили в реакциях под действием альфа-частиц и гелия-3 на циклотроне У-150, под действием тепловых нейтронов в реакторе ИР-8, под действием гамма-квантов на разрезном микротроне RTM-55. Сечения реакций под действием заряженных частиц измеряли по активационной методике с использованием стоек фольг. Тонкие мишени готовили электролизом либо седиментацией. Измерение радиоактивности продуктов ядерных реакций проводили гамма-спектрометрическим и альфа-спектрометрическим методами. Выделение радионуклидов из облученной

мишени проводили экстракционной хроматографией с использованием сорбентов LN Resin и DGA Resin, в случае европейских мишеней также использовали восстановительное осаждение материала мишени.

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

Тербий-149 ($T_{1/2}=4,12$ ч) интересен как альфа-излучатель с малым пробегом альфа-частиц ($E_{\alpha}=3970$ кэВ, 16,7%). В настоящее время он в медицине не применяется, однако описан ряд доклинических применений. В частности, были проведены испытания на животных препаратов, нацеленных на различные типы рецепторов $[^{149}\text{Tb}]\text{Tb-DOANOC}$ [152], $[^{149}\text{Tb}]\text{Tb-PSMA-617}$ [246], $[^{149}\text{Tb}]\text{Tb-ритуксимаб}$ [247], $[^{149}\text{Tb}]\text{Tb-см09}$ [248].

Интерес к ^{152}Tb ($T_{1/2}=17,5$ ч) в основном обусловлен его позитронным излучением ($E_{\text{av}}=1140$ кэВ, $I_{\beta^+}=20,3\%$), что позволяет использовать в качестве диагностической пары к ^{177}Lu и терапевтическим изотопам тербия. Период полураспада его значительно больше, чем у традиционных ПЭТ-нуклидов, поэтому он может быть применен для оценки полученной дозы от долгоживущих терапевтических радионуклидов, а также может быть использован в препаратах на основе антител. Он также пока не вошел в медицинскую практику, однако клинические исследования показали эффективность препарата $[^{152}\text{Tb}]\text{Tb-DOATOC}$ для визуализации нейроэндокринных опухолей [3].

Возможности применения ^{149}Tb и ^{152}Tb ограничиваются трудностями, связанными с их производством. Оба радионуклида являются нейтронодефицитными и находятся на нуклидной карте далеко от линии стабильности (массовое число единственного стабильного изотопа тербия 159). Поэтому получение их возможно только на ускорителях, причем с использованием ядерных 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 реакций на ^{151}Eu под действием ионов ^3He и альфа-частиц, в том числе приводящие к целевым радионуклидам: $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$, $^{151}\text{Eu}(\alpha,4n)^{152}\text{Tb}$. Эта работа стала развитием исследования, ранее проведенного в НИЦ КИ [249]. Приведенным выше реакциям как возможным путям получения ^{149}Tb и ^{152}Tb посвящена настоящая глава.

3.1. Ядерная реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)$ как способ получения ^{149}Tb и ^{152}Tb

3.1.1. Контроль параметров пучка

Параметры пучка, определенные из настроек циклотрона, могут иметь систематическое отклонение от фактических значений. Поэтому во всех экспериментах по измерению сечений проводилось дополнительное уточнение параметров с помощью нескольких фольг-мониторов, установленных в стопку мишеней. Для контроля параметров облучения частицами ^3He использовали рекомендованные МАГАТЭ мониторные реакции $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{24}\text{Na}$; $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},x)^{48}\text{V}$; $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{65}\text{Zn}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{66}\text{Ga}$. Особенностью реакции $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{24}\text{Na}$ является относительно малая зависимость сечения от энергии налетающих частиц ^3He в области 60-70 МэВ. Это дает возможность использовать ее для расчета тока пучка по наведенной активности ^{24}Na . Определив так ток пучка, можно уточнить входную энергию пучка, чтобы добиться соответствия измеренных функций возбуждения мониторных реакций рекомендованным МАГАТЭ величинам [240]. Как правило, скорректированная величина энергии отличалась от определенной по настройкам циклотрона на 1-2 МэВ в меньшую сторону.

На рисунке 3-1 приведены измеренные функции возбуждения мониторных реакций и рекомендованные МАГАТЭ. Видно их хорошее соответствие в пределах экспериментальных погрешностей.

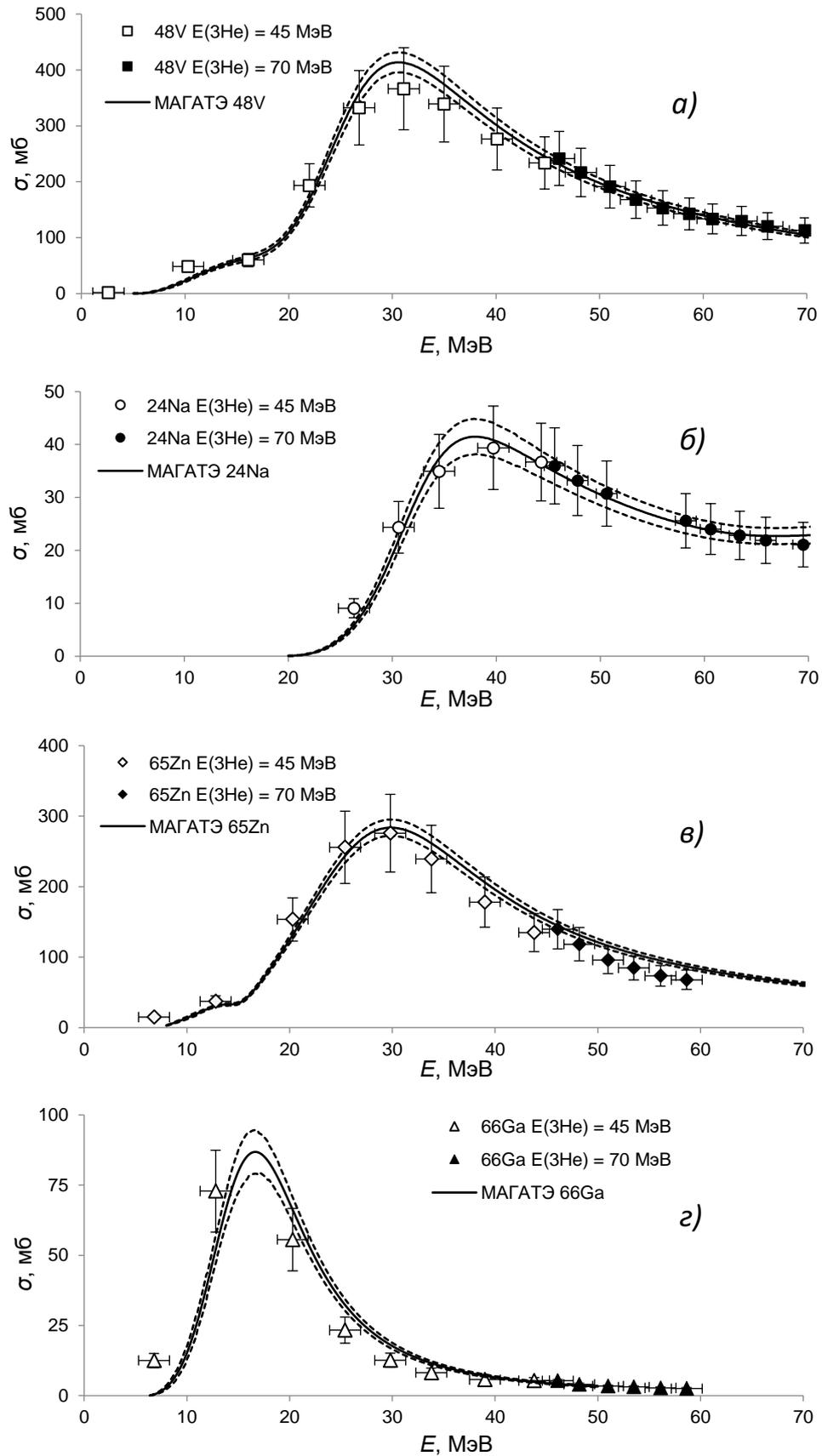


Рисунок 3-1 – Экспериментально измеренные (точки) и рекомендованные МАГATЭ (сплошные кривые) функции возбуждения мониторинговых реакций (а) $^{nat}\text{Ti}(^3\text{He},x)^{48}\text{V}$; (б) $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{24}\text{Na}$; (в) $^{nat}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{65}\text{Zn}$ и (г) $^{nat}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{66}\text{Ga}$

3.1.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней

При облучении мишеней из ^{151}Eu частицами ^3He начальной энергией 70 МэВ образуются радиоизотопы тербия и гадолиния, показанные на фрагменте нуклидной карты (рисунок 3-2) и приведенные в таблице 3-1.

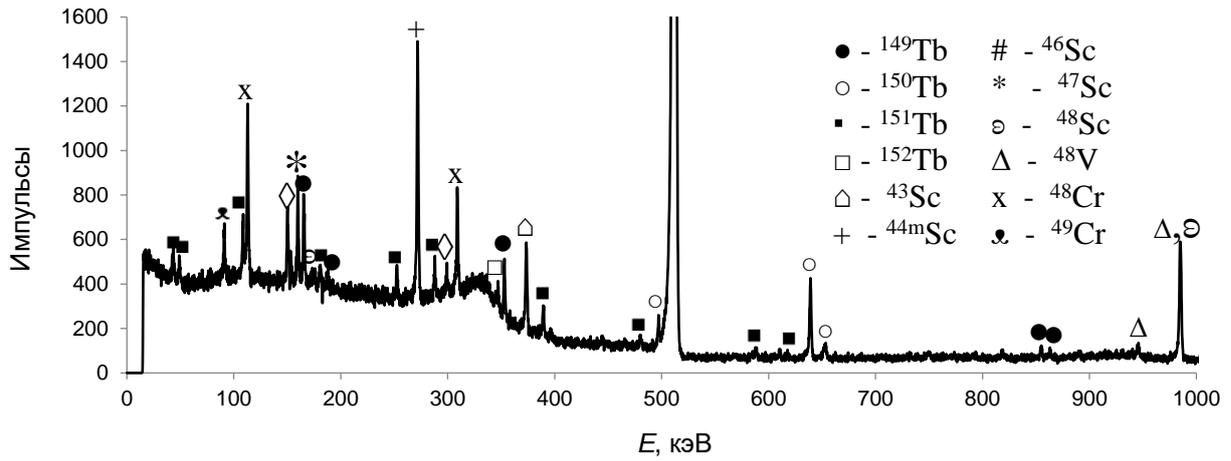
^{147}Tb 1,38 мин 1,64 ч	^{148}Tb 2,20 мин 60 мин	^{149}Tb 4,17 мин 4,12 ч	^{150}Tb 5,8 мин 3,48 ч	^{151}Tb 25 с 17,6 ч	^{152}Tb 4,2 мин 17,5 ч	^{153}Tb 2,34 сут	^{154}Tb 22,7 ч 9,4 ч 21,5 ч	^{155}Tb 5,32 сут	^{156}Tb 5,3 ч 24,4 ч 5,35 сут	^{157}Tb 71 г
^{146}Gd 48,27 сут	^{147}Gd 38,06 ч	^{148}Gd 71,1 г	^{149}Gd 9,28 сут	^{150}Gd $1,8 \cdot 10^8$ 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 3-2 – Фрагмент нуклидной карты, включающий радионуклиды, образующиеся по реакциям $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},x)$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)$, стрелками показаны каналы, ведущие к целевым нуклидам, сами они выделены жирным контуром

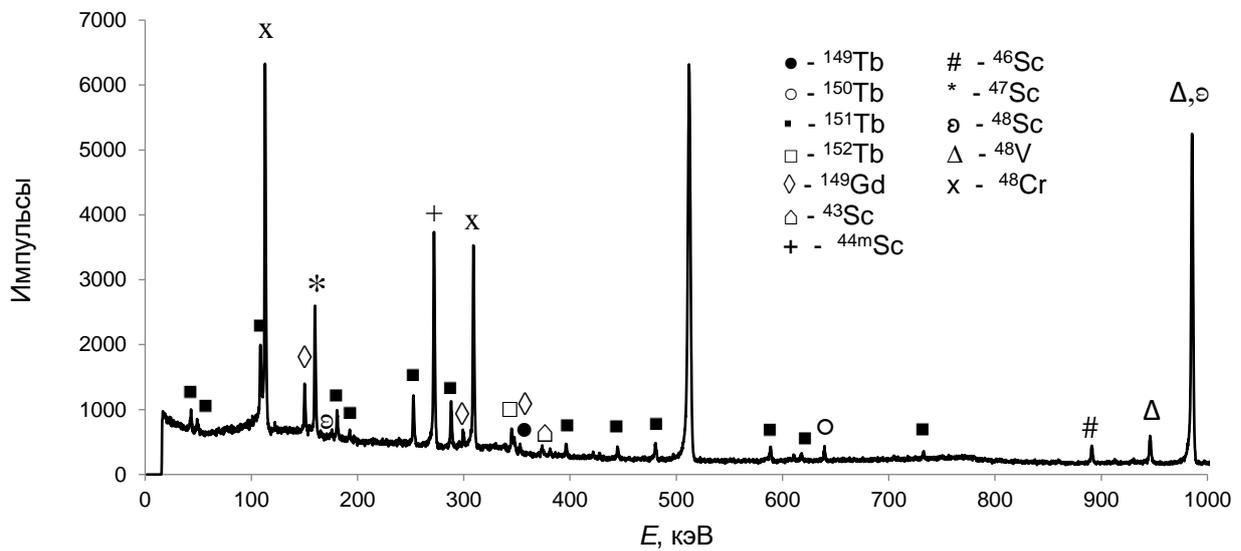
Таблица 3-1 – Продукты активации, обнаруженные в облученных мишенях

Нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Путь образования	Q, МэВ	E_γ , кэВ (I_γ %)	E_α , кэВ (I_α %)
^{149}Tb	4,118 ч	EC (83,3 %) α (16,7%)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$	-28,59	352,2 (29,43)	3967 (16,7)
^{150}Tb	3,48 ч	EC (100 %) α (<0,05 %)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{150}\text{Tb}$	-20,90	638,1 (72,0)	3492 (< $7 \cdot 10^{-4}$)
^{151}Tb	17,609 ч	EC (100 %) α (0,0095 %)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},3n)^{151}\text{Tb}$	-12,31	108,1 (24,3) 251,9 (26,3) 287,4 (28,3)	3407 ($9 \cdot 10^{-3}$)
^{152}Tb	17,5 ч	EC (100 %) α (< $7 \cdot 10^{-7}$ %)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$	-5,15	344,3 (65,0)	
^{147}Gd	38,06 ч	EC (100%)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},p6n)^{147}\text{Gd}$ $^{147}\text{Tb} \rightarrow ^{147}\text{Gd}$	-40,08	229,3 (63,0)	
^{149}Gd	9,28 сут	EC (100 %) α ($4,3 \cdot 10^{-4}$ %)	$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},p4n)^{149}\text{Gd}$ $^{149}\text{Tb} \rightarrow ^{149}\text{Gd}$	-24,17	149,7 (48,2)	

Типичный гамма-спектр облученной мишени приведен на рисунке 3-3, альфа-спектр на рисунке 3-4.



(a)



(б)

Рисунок 3-3 – Спектры гамма-квантов, испускаемых мишенями $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$, облучёнными частицами ^3He (а) с энергией $49,7 \pm 1,0$ МэВ, измеренный на расстоянии ~ 11 см в течение 10 минут через 5 часов после ЕОВ (б) с энергией $45,0 \pm 1,0$ МэВ, снятый на расстоянии ~ 6 см в течение 1,5 часов через 23 часа после окончания облучения. Изотопы Cr, V, Sc образуются при активации титановой подложки

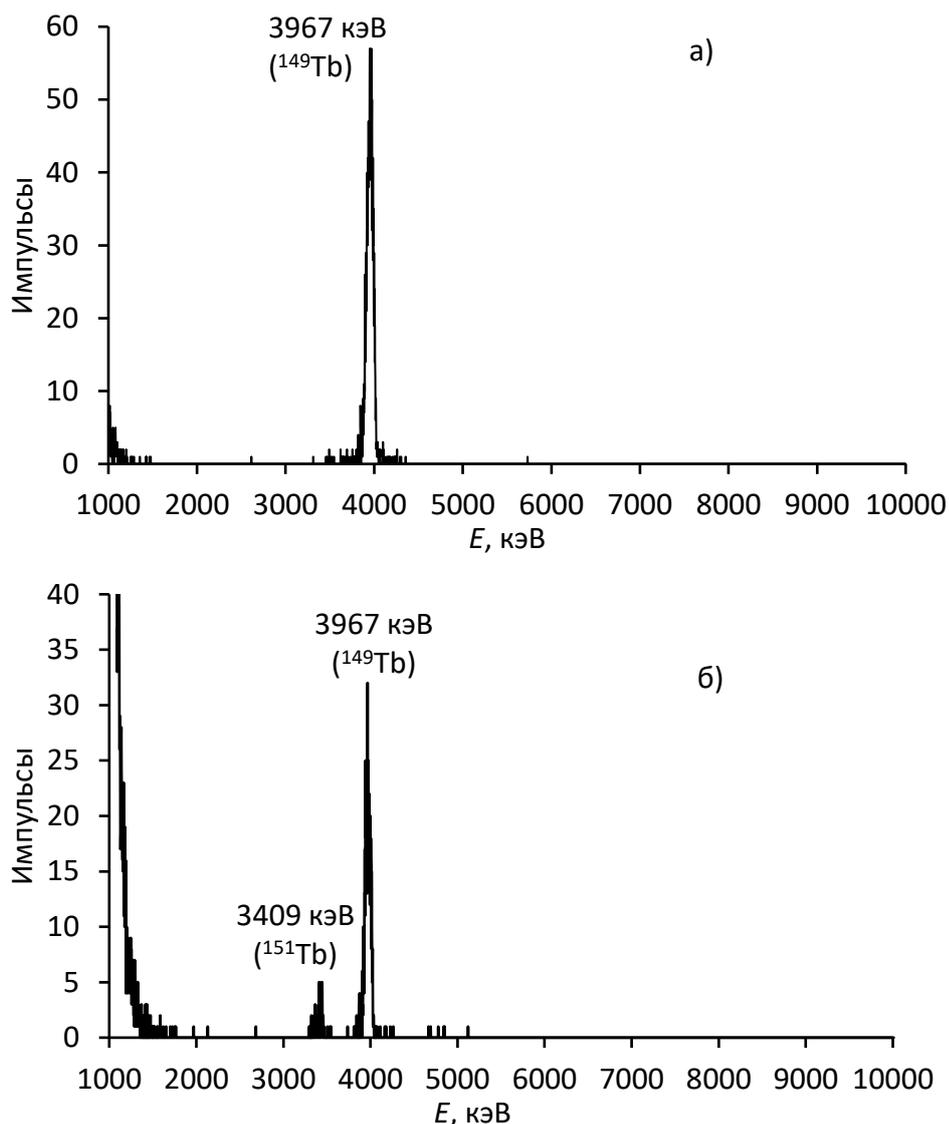


Рисунок 3-4 – Типичный спектр альфа-частиц, испускаемых мишенью $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$, облученной частицами ^3He а) с энергией ~ 50 МэВ, измеренный на расстоянии ~ 2 см в течение 2 минут через 5 часов после ЕОВ; б) с энергией ~ 40 МэВ, измеренный на расстоянии ~ 2 см в течение 1,25 ч через 22 ч после ЕОВ

3.1.3. Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)$

В результате двух облучений, проведенных при начальных энергиях частиц ^3He , равных 70 и 45 МэВ (далее обозначены как эксперимент 1 и эксперимент 2) были измерены сечения для реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$; $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{150}\text{Tb}$; $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},3n)^{151}\text{Tb}$; $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$ в интервале энергий 70→12 МэВ [250]. Данные в численном виде представлены в таблице 3-2.

Таблица 3-2 – Сечения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)^{154-x}\text{Tb}$ (мб)

Е, МэВ	^{149}Tb	^{150}Tb	^{151}Tb	^{152}Tb
Эксперимент 1				
69,8±1,1	12,3±2,5	10,8±7,4	13,0±3,1	3,2±1,0
66,2±1,2	13,1±2,6	10,1±12,1	15,6±5,8	3,5±1,6
63,7±1,3	17,5±3,5	23,6±13,2	15,5±5,2	4,0±1,4
60,9±1,4	18,1±3,6	22,3±10,3	20,5±5,6	4,4±1,4
58,7±1,5	26,2±5,2	27,1±14,5	21,6±5,9	4,0±1,4
56,1±1,5	34,9±7,0	11,6±11,4	25,5±5,7	3,6±1,1
53,5±1,6	43,3±8,7	15,3±15,7	28,8±5,7	6,5±1,4
51,0±1,6	56,2±11,2	26,1±17,2	37,1±8,9	7,7±1,8
48,2±1,8	69,8±14,0	46,9±18,8	42,9±9,2	10,7±2,1
46,1±1,9	46,8±9,4	78,0±23,9	44,3±9,0	11,7±2,2
Эксперимент 2				
44,8±1,1	66,1±13,2	61,8±9,8	52,4±7,8	11,5±1,7
40,1±1,4	63,1±12,6	97,9±16,1	52,8±8,1	14,8±2,3
35,0±1,6	15,3±3,1	205,0±28,5	96,7±13,0	19,4±2,8
31,2±1,8	0,4±0,1	191,5±26,9	163,8±21,5	19,0±2,7
26,9±2,1	0,0	91,9±13,7	330,2±42,0	22,9±3,1
22,0±2,6	0,0	0,0	256,3±32,5	32,7±4,3
16,2±3,4	0,0	0,0	14,4±3,1	25,0±3,2
12,0±4,3	0,0	0,0	0,0	0,8±1,2

Реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$ может приводить как к основному состоянию ядра ^{152g}Tb , так и к возбужденному ^{152m}Tb с $T_{1/2}=4,2$ мин. Последнее распадается как путем изомерного перехода (78,9%) в основное, так и путем $\epsilon+\beta^+$ (21,1%) в ядро ^{152}Gd . Измерение активности в выполненных экспериментах проводилось после полного распада ^{152m}Tb , поэтому измеренная величина представляет собой кумулятивное сечение образования ^{152g}Tb . На рисунке 3-5 приведена экспериментально определенная функция возбуждения вместе с результатами моделирования, взятыми из библиотеки TENDL-2021.

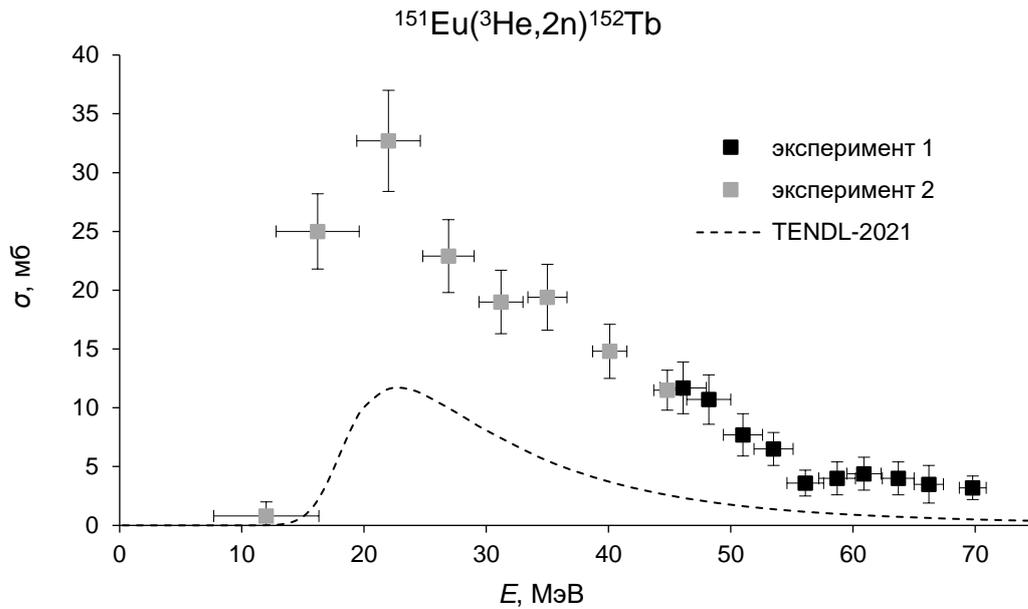


Рисунок 3-5 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

Видно, что экспериментальное сечение в максимуме (~ 22 МэВ) почти в три раза превышает теоретическое (~ 33 против ~ 12 мб). Небольшой максимум на экспериментальной кривой в районе ~ 61 МэВ может быть объяснен вкладом реакции $^{153}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{152}\text{Tb}$ на примеси ^{153}Eu в материале мишени. Следует отметить, что сечение реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$ невелико в сравнении с реакциями $(^3\text{He},3n)$ и $(^3\text{He},4n)$.

Реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},3n)^{151}\text{Tb}$ приводит к образованию двух изомеров – основного состояния ^{151g}Tb с периодом полураспада 17,6 ч, и короткоживущего ($T_{1/2}=25$ с) метастабильного ^{151m}Tb . Оно распадается в 93,4% случаев путем изомерного перехода в основное состояние и в 6,6% случаев путем $\epsilon+\beta^+$ в ядро ^{151g}Gd . Измеренная в настоящей работе функция возбуждения соответствует кумулятивному образованию ^{151g}Tb . Экспериментальная функция возбуждения вместе с результатами моделирования, взятыми из библиотеки TENDL-2021 приведена на рисунке 3-6.

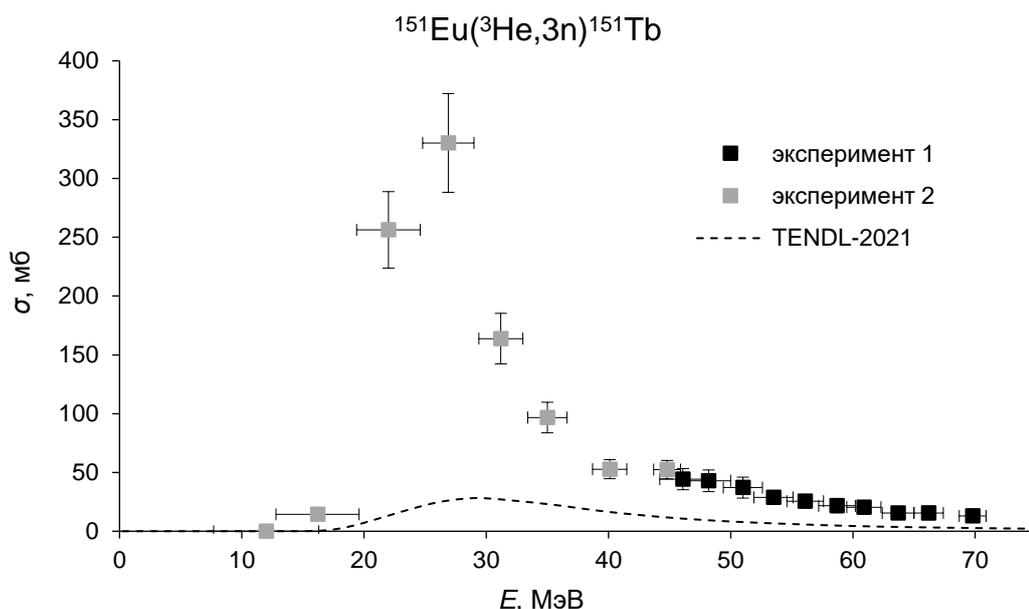


Рисунок 3-6 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},3n)^{151}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

Максимум сечения лежит в области ~ 27 МэВ и составляет ~ 330 мб. Теоретические значения в максимуме примерно на порядок ниже экспериментальных, положение максимума сдвинуто примерно на 3 МэВ в область более высоких энергий. Небольшое плечо у экспериментальной кривой в районе ~ 45 МэВ можно объяснить вкладом реакции $^{153}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{151}\text{Tb}$ на примеси ^{153}Eu в материале мишени.

По реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{150}\text{Tb}$ может получаться два изомера – основное состояние ^{150g}Tb с $T_{1/2}=3,48$ ч, и метастабильное ^{150m}Tb с $T_{1/2}=5,8$ мин. Оба изомера распадаются преимущественно по механизму $\epsilon+\beta^+$, перехода из метастабильного состояния в основное в заметной степени не происходит. Таким образом, измеренное сечение соответствует процессу $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{150g}\text{Tb}$. На рисунке 3-7 приведена экспериментально определенная функция возбуждения вместе с результатами моделирования, взятыми из библиотеки TENDL-2021.

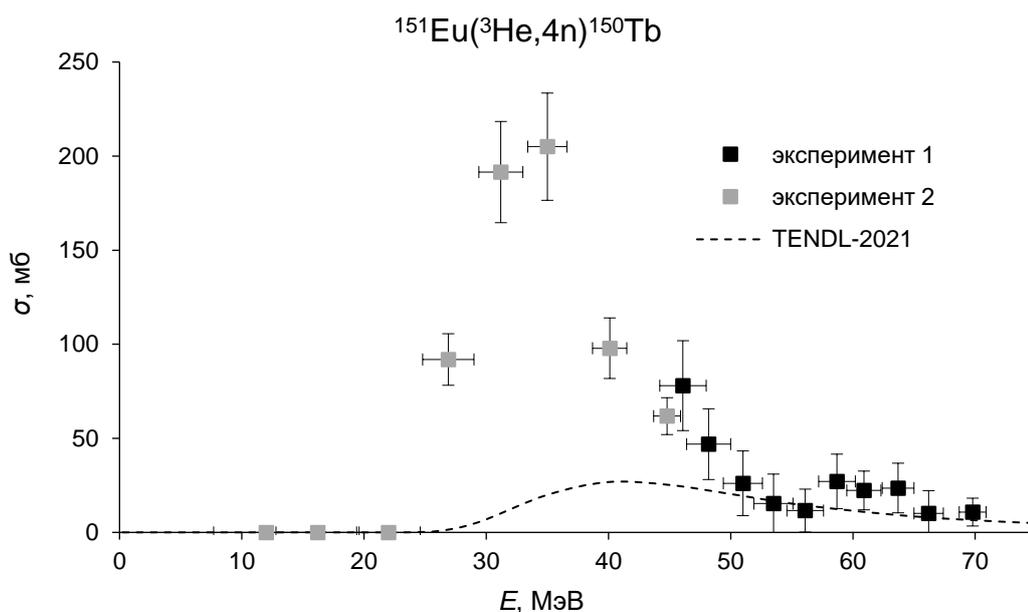


Рисунок 3-7 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},4n)^{150}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

Видно, что максимум сечения лежит в области ~ 35 МэВ и достигает значения ~ 200 мб. Это примерно на порядок превосходит результат моделирования. Кроме того, как и в предыдущем случае, теоретическая кривая сдвинута вправо относительно экспериментальной. Небольшой максимум на экспериментальной кривой в районе ~ 60 МэВ связан с вкладом реакции $^{153}\text{Eu}(^3\text{He},6n)^{150}\text{Tb}$ на примеси ^{153}Eu в материале мишени. К сожалению, количественно охарактеризовать этот вклад затруднительно без дополнительных экспериментов по исследованию сечений реакций на ^{153}Eu под действием ядер ^3He .

Наибольший интерес представляет реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$, приводящая к двум изомерным состояниям ^{149}Tb – основному ^{149g}Tb и короткоживущему метастабильному ^{149m}Tb ($T_{1/2}=4,16$ мин). Последнее распадается почти исключительно путем $\epsilon+\beta^+$ (99,978%). Таким образом, сечение, определенное в настоящей работе, соответствует образованию основного состояния ядра ^{149}Tb . Функция возбуждения имеет максимум при ~ 48 МэВ, сечение достигает

наибольшего значения ~ 70 мб. Как и в предыдущих рассмотренных случаях, теоретические оценки приводят к сильно заниженным величинам, в случае ^{149}Tb более чем на порядок (рисунок 3-8).

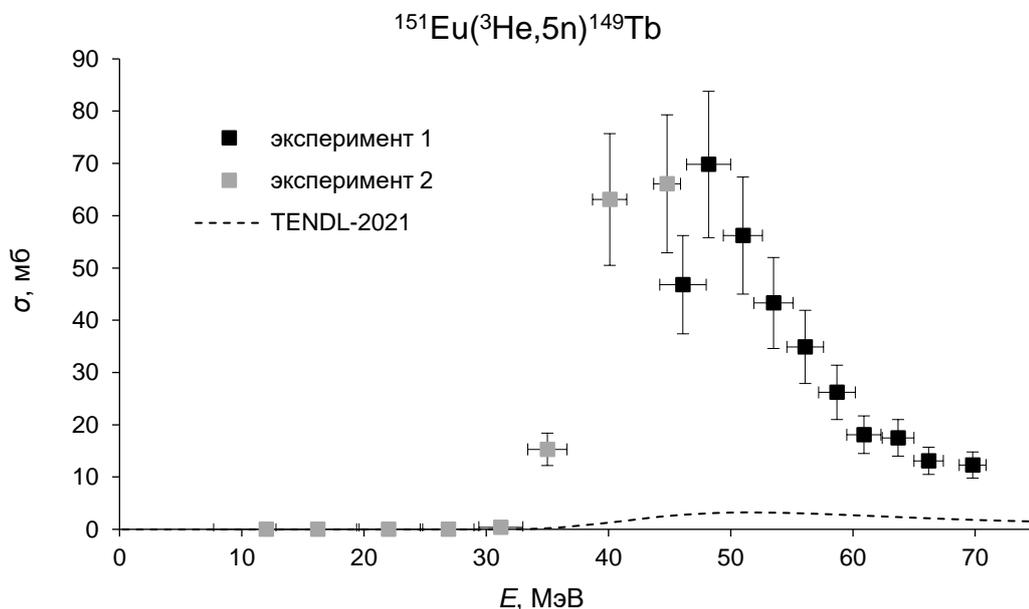


Рисунок 3-8 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

3.1.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{149}Tb и ^{152}Tb

Экспериментально измеренные функции возбуждения позволяют рассчитать выходы ^{149}Tb и ^{152}Tb , а также побочных продуктов ядерных реакций, протекающих при облучении ^{151}Eu ядрами ^3He . При расчете выходов в качестве минимального значения, то есть выходной энергии пучка, взята величина 10 МэВ. На рисунке 3-9 показана зависимость выхода на толстой мишени от входной энергии пучка. Максимальный выход при начальной энергии пучка 70 МэВ на толстой мишени составляет $44 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ для ^{149}Tb и около $5 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ для ^{152}Tb .

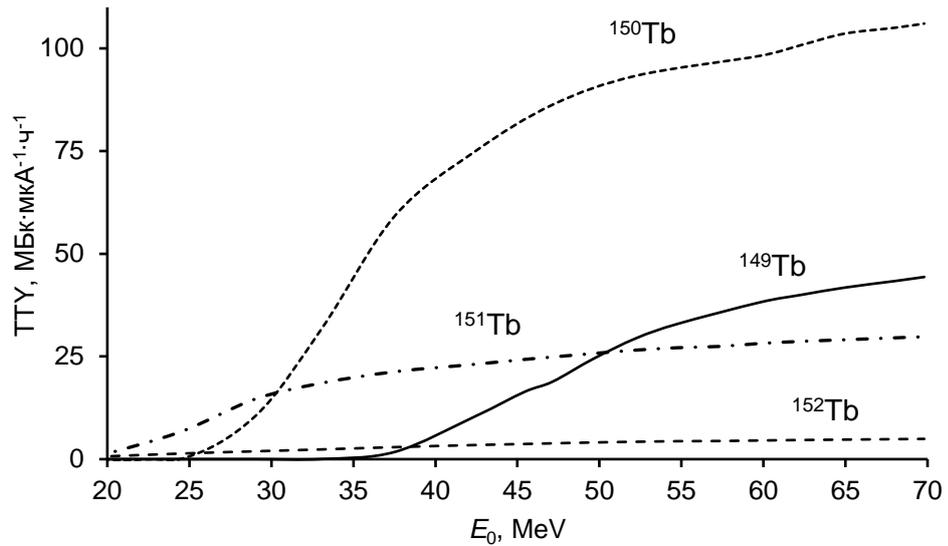


Рисунок 3-9 - Зависимость выхода изотопов тербия на толстой мишени ^{151}Eu от входной энергии пучка ^3He

На рисунке 3-10 все рассмотренные функции возбуждения сведены на одном графике. Очевидно, что получить ^{149}Tb без примесей соседних радионуклидов невозможно. Но можно оптимизировать энергетический диапазон частиц ^3He так, чтобы уменьшить количество нежелательных примесей.

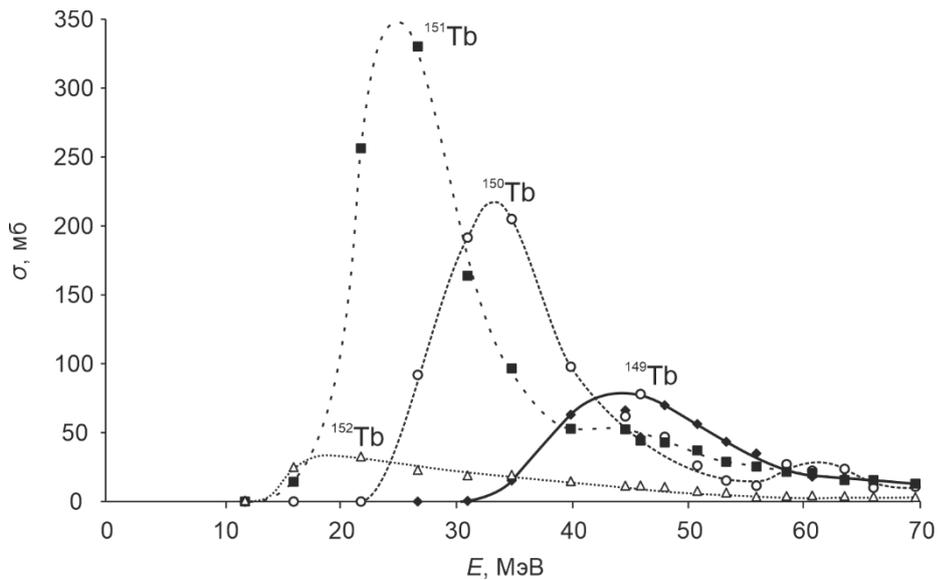


Рисунок 3-10 – Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, xn)^{154-x}\text{Tb}$

Из рисунка 3-10 видно, что в любом энергетическом диапазоне, где образуется ^{149}Tb , будут получаться также $^{150,151,152}\text{Tb}$. При сужении диапазона энергии за счет увеличения выходной энергии частиц ^3He количество примесей будет снижаться. Но одновременно будет уменьшаться и наработка целевого ^{149}Tb . Рисунок 3-11 иллюстрирует взаимосвязь выхода целевого продукта ^{149}Tb и содержания наиболее проблемных примесей ^{150}Tb и ^{151}Tb в зависимости от нижней границы энергетического диапазона частиц ^3He . Параметры рассчитаны для восьмичасового облучения ($\sim 2T_{1/2}$), так как более длительное облучение не имеет смысла с точки зрения практической наработки ^{149}Tb . Верхняя граница при этом остается постоянной и составляет 70 МэВ.

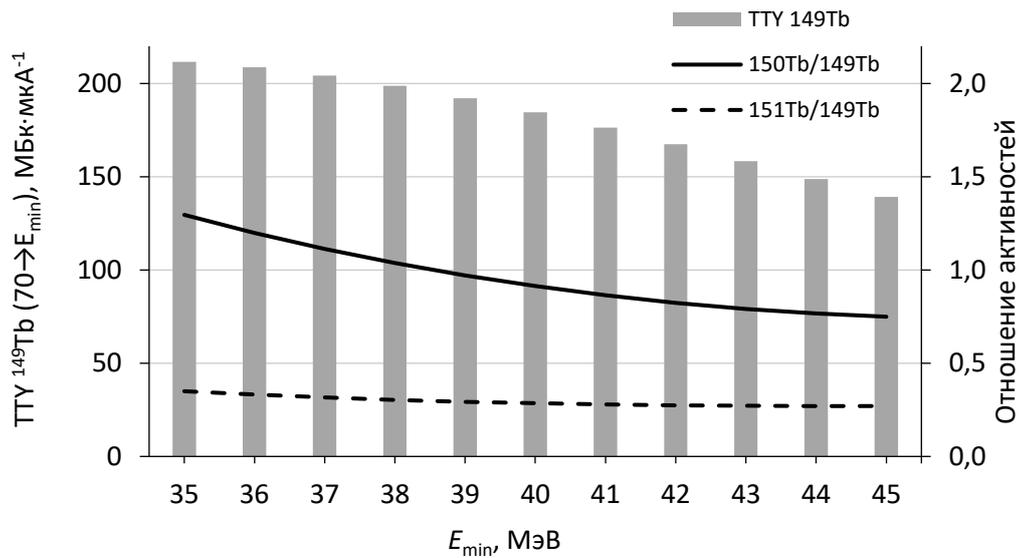


Рисунок 3-11 – Выход ^{149}Tb и содержание наиболее проблемных примесей ^{150}Tb и ^{151}Tb при восьмичасовом облучении в зависимости от нижней границы энергетического диапазона частиц ^3He . Верхняя граница везде 70 МэВ

Предлагается использовать диапазон 70→40 МэВ как разумный компромисс между количеством и чистотой продукта ^{149}Tb . При этом общее содержание примесей снижается более чем в два раза по сравнению с диапазоном 70→30 МэВ.

Время облучения не оказывает решающего влияния на радиоизотопную чистоту ^{149}Tb . Очевидно, при увеличении времени облучения будет расти доля долгоживущей примеси ^{151}Tb .

Очевидно, что наличие нежелательных примесей является недостатком данного метода. 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 найти применение. 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, чем ^{149}Tb .

Следует также отметить, что полученный изотопный состав ^{149}Tb соответствует обогащению материала мишени, равному 97,5%. Можно ожидать, что 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 TENDL-2021 для реакций под действием ^3He дают неверный результат.

3.2. Ядерная реакция $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)$ как путь получения ^{152}Tb и ^{149}Tb

3.2.1. Мониторинг параметров пучка

Для исследования реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)$ было проведено два облучения стопок фольг с первоначальной энергией пучка 60 и 43 МэВ [251]. Мишенные сборки, предназначенные для измерения сечений методом стопок фольг, включали в себя собственно мишени из ^{151}Eu , нанесенного на титановую подложку, а также алюминиевые поглотители различной толщины.

Входящие в состав конструкции тонкие титановые подложки и алюминиевые фольги выполняли также роль мониторов пучка. При этом использовались мониторные реакции $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$ и $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$. Сопоставление измеренных для мониторных реакций сечений со значениями, рекомендованными МАГАТЭ приведено на рисунке 3-12. Видно, что наблюдается удовлетворительное соответствие между измеренными и рекомендованными величинами, что является подтверждением правильности определения параметров пучка.

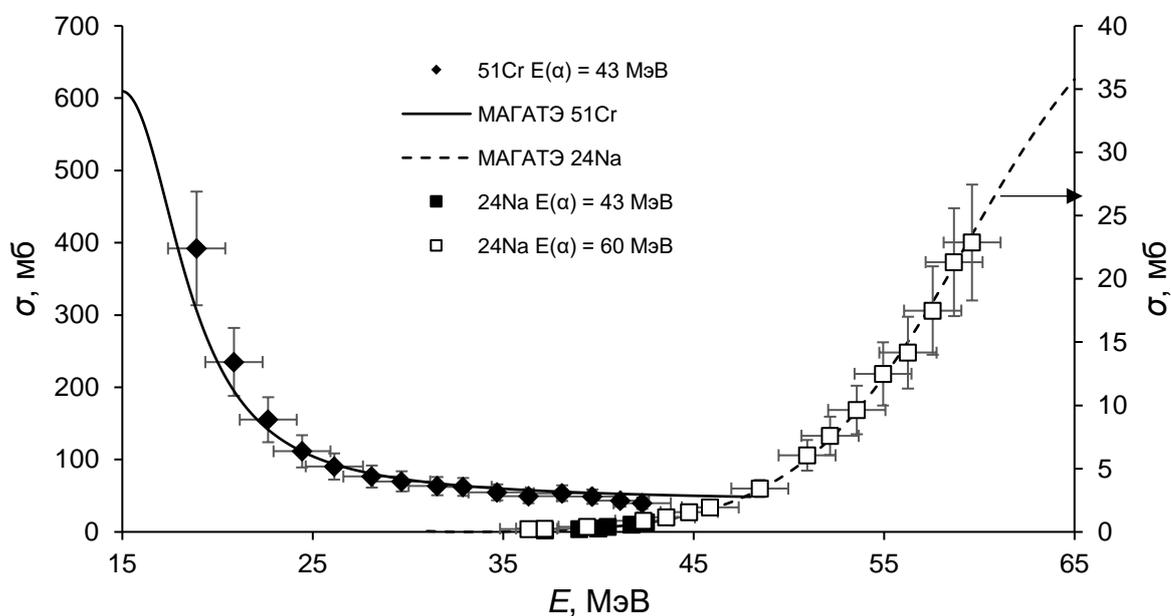


Рисунок 3-12 – Экспериментально измеренные (точки) и рекомендованные МАГАТЭ (сплошные кривые) функции возбуждения для мониторных реакций $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$; $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$

3.2.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней

При облучении мишеней из ^{151}Eu альфа-частицами начальной энергией ~ 60 МэВ образуются радиоизотопы тербия, показанные на рисунке 3-2 и приведенные в таблице 3-3.

Таблица 3-3 – Основные продукты активации, обнаруженные в облученных мишенях

Нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Путь образования	Q , МэВ	E_{γ} , кэВ (I_{γ} %)	E_{α} , кэВ (I_{α} %)
^{149}Tb	4,118 ч	EC (83,3 %) α (16,7%)	$^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$	-49,17	352,2 (29,43)	3967 (16,7)
^{150}Tb	3,48 ч	EC (100 %) α (<0,05 %)	$^{151}\text{Eu}(\alpha,5n)^{150}\text{Tb}$	-41,48	638,1 (72,0)	3492 (< $7 \cdot 10^{-4}$)
^{151}Tb	17,609 ч	EC (100 %) α (0,0095 %)	$^{151}\text{Eu}(\alpha,4n)^{151}\text{Tb}$	-32,89	108,1 (24,3) 251,9 (26,3) 287,4 (28,3)	3407 ($9 \cdot 10^{-3}$)
^{152}Tb	17,5 ч	EC+ β^+ (100 %) α (< $7 \cdot 10^{-7}$ %)	$^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$	-25,73	344,3 (65,0)	
^{153}Tb	2,34 сут.	EC (100 %)	$^{151}\text{Eu}(\alpha,2n)^{153}\text{Tb}$	-17,06	212,0 (31,0)	

Альфа-спектры облученных фольг-мишеней приведены на рисунке 3-13, гамма-спектры на рисунке 3-14.

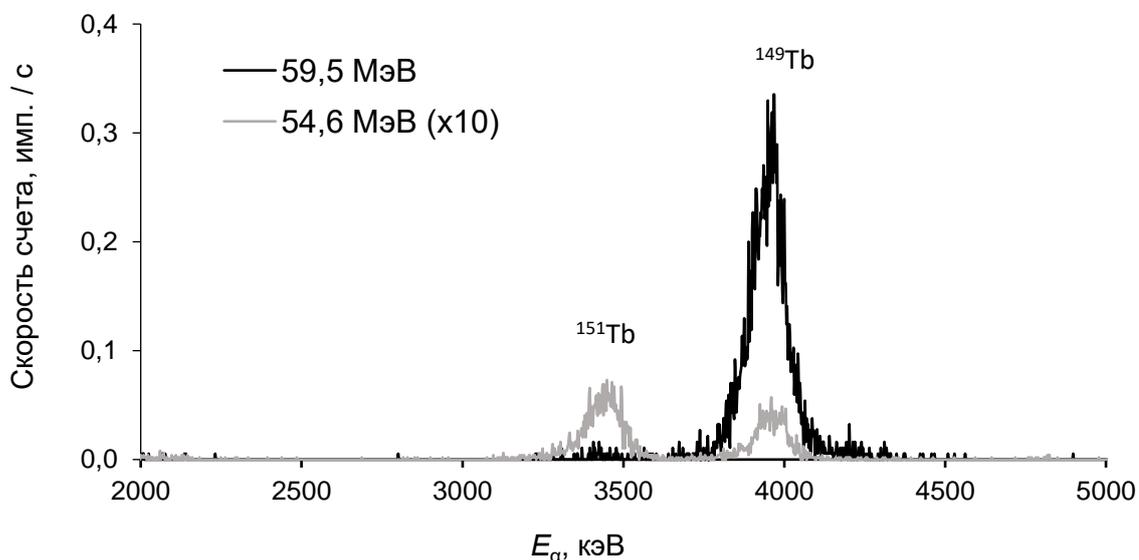


Рисунок 3-13 – Спектры альфа-частиц, испускаемых продуктами активации ^{151}Eu с поверхности мишеней, облученных пучком альфа-частиц энергией 59,5 и 54,6 МэВ, соответственно. Оба спектра получены через 5 ч после ЕОВ. Расстояние от детектора 1 см, время измерения 185 и 4925 с, соответственно

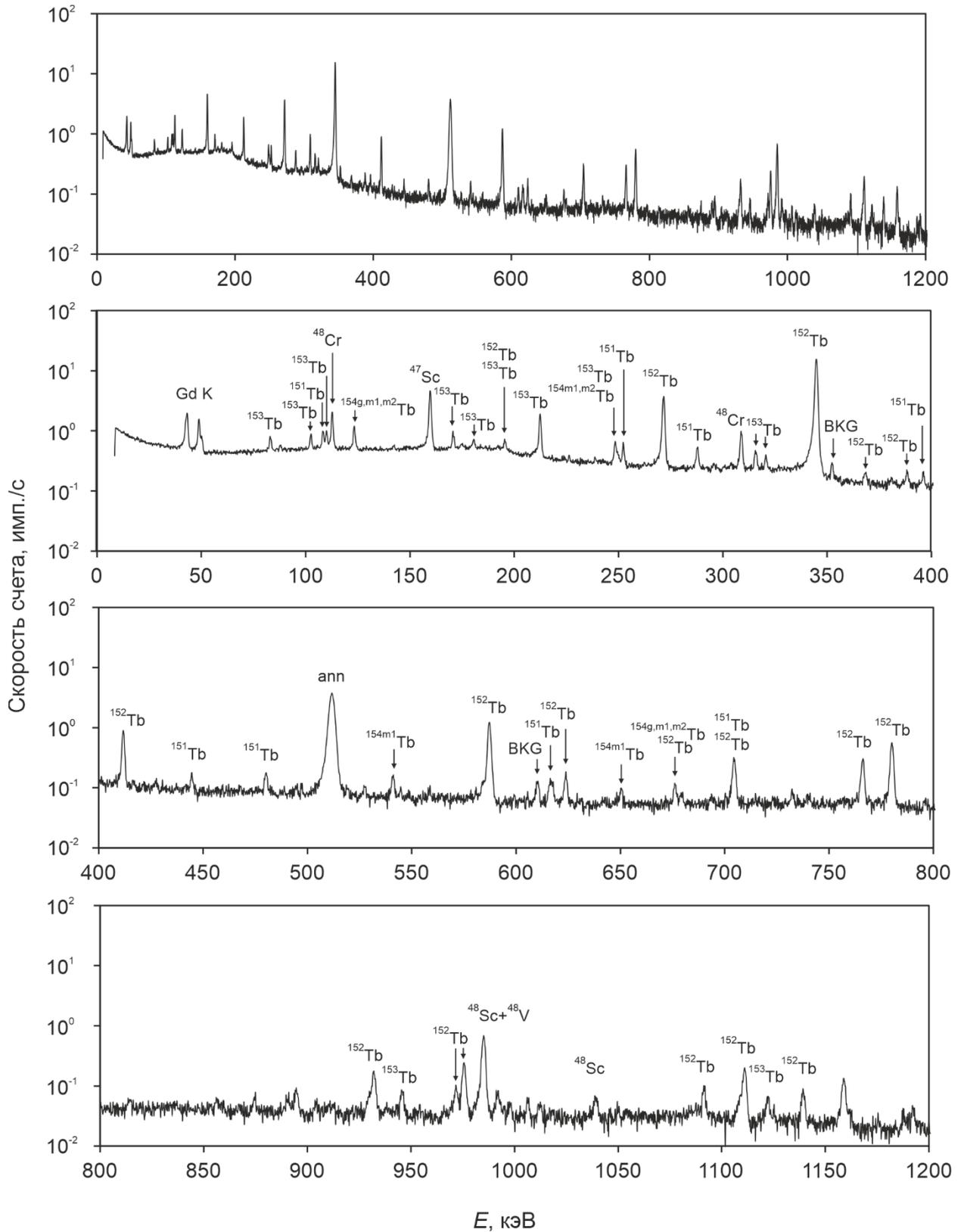


Рисунок 3-14 – Гамма-спектр мишени из ^{151}Eu , облученной альфа-частицами энергией 40,3 МэВ (вблизи максимума образования ^{152}Tb). Спектр получен через 24,5 ч после ЕОВ. Время измерения 920 с, расстояние до детектора 6 см. Помимо радионуклидов тербия видны продукты активации титановой подложки

3.2.3. Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)$

В результате измерения продуктов активации, образовавшихся в двух стопках мишеней, облученных пучками альфа-частиц с первоначальной энергией 60 и 43 МэВ были рассчитаны значения сечений ядерных реакций. В табличном виде они представлены в таблице 3-4.

Таблица 3-4 – Сечения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-x}\text{Tb}$ (мб)

Е, МэВ	+ δE	- δE	^{149}Tb	^{150}Tb	^{151}Tb	^{152}Tb	^{153}Tb
Эксперимент 1							
59,5	1,0	1,0	6,7 \pm 1,2	69,7 \pm 11,8	297,1 \pm 50,7	73,9 \pm 12,8	19,2 \pm 8,4
58,5	1,1	1,0	4,2 \pm 0,7	69,0 \pm 11,7	324,2 \pm 55,2	69,7 \pm 12,0	24,8 \pm 7,8
57,2	1,1	1,0	2,0 \pm 0,4	67,2 \pm 11,4	387,9 \pm 66,3	79,4 \pm 13,6	25,1 \pm 7,3
55,9	1,1	1,0	0,7 \pm 0,1	73,2 \pm 12,5	494,7 \pm 84,5	93,9 \pm 16,2	33,6 \pm 9,4
54,6	1,1	1,1	0,1 \pm 0,0	62,2 \pm 10,7	550,2 \pm 93,9	100,9 \pm 17,3	38,5 \pm 9,8
53,2	1,2	1,1	0	57,5 \pm 10,1	677,2 \pm 115,6	124,2 \pm 21,2	50,6 \pm 9,3
51,8	1,2	1,1		40,7 \pm 7,1	716,8 \pm 121,8	138,1 \pm 23,6	56,0 \pm 10,4
50,8	1,2	1,2		29,0 \pm 5,0	699,7 \pm 120,0	151,7 \pm 25,8	56,3 \pm 9,9
49,3	1,2	1,3		15,6 \pm 2,9	679,6 \pm 117,1	183,6 \pm 31,2	62,5 \pm 11,1
48,2	1,3	1,3		8,7 \pm 1,7	720,5 \pm 123,5	237,0 \pm 40,1	68,0 \pm 12,1
46,7	1,3	1,3		2,4 \pm 1,0	533,2 \pm 91,2	249,4 \pm 42,3	63,4 \pm 11,6
45,6	1,3	1,3		0	504,9 \pm 86,2	330,4 \pm 56,0	71,3 \pm 12,6
44,5	1,3	1,4			492,7 \pm 83,6	454,9 \pm 77,5	83,3 \pm 15,0
43,3	1,4	1,4			342,0 \pm 58,5	492,0 \pm 83,0	80,5 \pm 14,1
42,1	1,4	1,4			252,2 \pm 43,2	589,3 \pm 99,9	88,4 \pm 15,8
41,2	1,4	1,4			223,3 \pm 38,4	783,7 \pm 132,7	104,6 \pm 18,6
40,3	1,4	1,5			152,1 \pm 26,4	830,1 \pm 140,6	129,5 \pm 22,4
39,1	1,5	1,5			58,6 \pm 10,5	683,0 \pm 115,5	111,8 \pm 19,4
38,1	1,5	1,5			30,7 \pm 6,2	788,9 \pm 133,4	150,0 \pm 25,8
36,8	1,5	1,6			9,0 \pm 2,4	676,0 \pm 113,9	174,1 \pm 29,9
Эксперимент 2							
42,4	1,0	1,0			279,3 \pm 49,2	628,8 \pm 105,8	89,5 \pm 15,8
41,2	1,0	1,0			161,4 \pm 28,7	622,0 \pm 104,7	86,3 \pm 15,2
39,7	1,0	1,0			81,6 \pm 16,8	755,8 \pm 127,4	113,0 \pm 19,9
38,1	1,1	1,1			28,4 \pm 6,0	842,2 \pm 141,9	154,5 \pm 26,7
36,4	1,0	1,2			0	730,3 \pm 123,0	216,1 \pm 36,9
34,7	1,0	1,2				716,1 \pm 120,6	384,6 \pm 65,5
32,9	1,1	1,2				477,0 \pm 80,3	554,9 \pm 94,1
31,5	1,1	1,3				267,7 \pm 45,3	716,2 \pm 120,6
29,7	1,2	1,3				60,5 \pm 10,8	765,5 \pm 127,9
28,1	1,2	1,4				4,5 \pm 1,5	961,7 \pm 160,8
26,1	1,2	1,5				0	638,3 \pm 106,9
24,4	1,2	1,7					561,0 \pm 94,0
22,6	1,3	1,7					410,0 \pm 68,7
20,7	1,3	1,9					135,7 \pm 23,0
18,7	1,3	2,1					3,8 \pm 1,4

Образование ^{153}Tb по реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,2n)$ начинается с 17,5 МэВ. Помимо основного состояния ($T_{1/2}=2,34$ сут.) существует короткоживущее метастабильное ^{153m}Tb ($T_{1/2}=186$ мкс). Оно распадается только путем изомерного перехода в основное состояние. Таким образом, измеренное в работе сечение представляет собой кумулятивное сечение образования ^{153g}Tb . На рисунке 3-15 представлена экспериментально измеренная функция возбуждения вместе результатом моделирования, взятым из библиотеки TENDL-2021. Видно, что экспериментальная функция возбуждения сдвинута в область высоких энергий относительно теоретической кривой примерно на 2 МэВ. Максимальное сечение ~ 960 мб достигается при 28 МэВ, что несколько выше теоретической величины ~ 740 мб (26 МэВ).

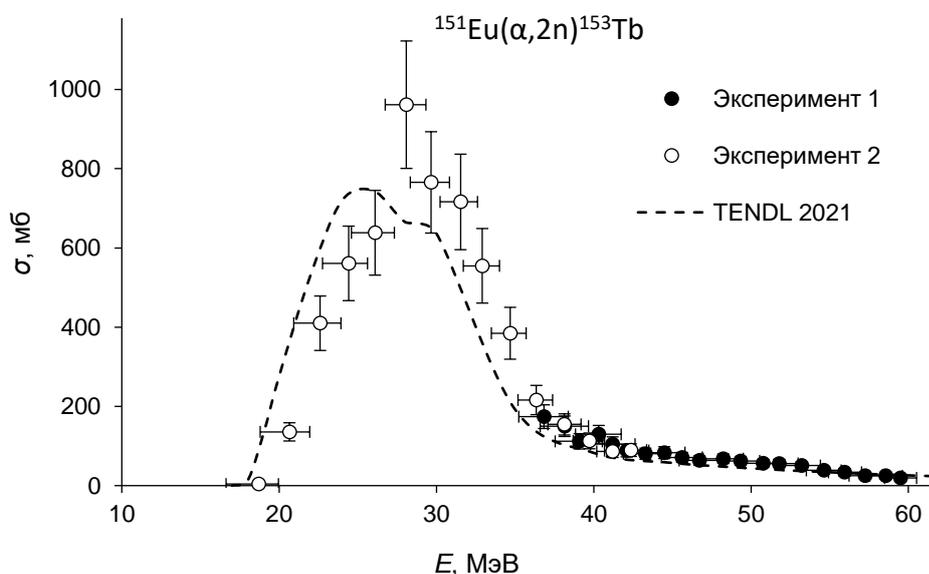


Рисунок 3-15 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,2n)^{153}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

^{152}Tb образуется как в виде основного состояния ($T_{1/2}=17,5$ ч), так и короткоживущего метастабильного ^{152m}Tb ($T_{1/2}=4,2$ мин). Распад последнего происходит преимущественно путем изомерного перехода (78,9%) в основное

состояние, а в 21,1% случаев путем $\epsilon+\beta^+$ в ^{152}Gd . Измерение активности проводилось после полного распада метастабильного состояния, поэтому измеренное сечение соответствует кумулятивному образованию ^{152g}Tb . На рисунке 3-16 приведена функция возбуждения, полученная экспериментально и взятая из библиотеки TENDL-2021. Экспериментальная функция возбуждения достигает максимального значения в ~ 800 мб при ~ 38 МэВ, что в целом согласуется с результатами моделирования, но дает несколько меньшее сечение в максимуме (~ 700 мб).

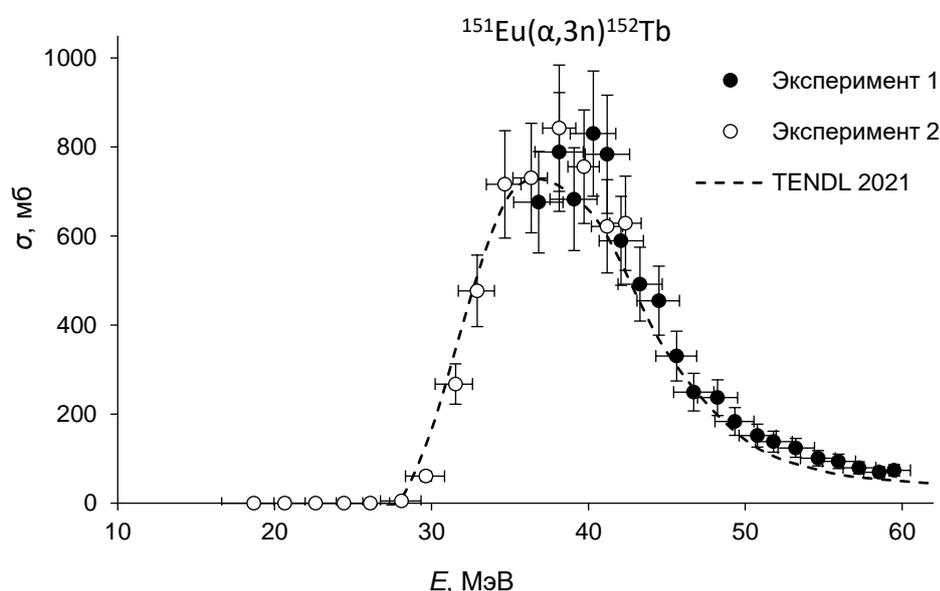


Рисунок 3-16 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

^{151}Tb образуется в виде основного состояния ($T_{1/2}=17,6$ ч) и короткоживущего метастабильного ($T_{1/2}=25$ с), распадающегося преимущественно (93,4%) путем изомерного перехода в основное. В 6,6% случаев происходит $\epsilon+\beta^+$ -распад в ^{151}Gd . Измеренная в настоящей работе функция возбуждения соответствует кумулятивному образованию ^{151g}Tb . Экспериментальные результаты и теоретические величины из библиотеки TENDL-2021 приведены на рисунке 3-17. Видно, что теория дает несколько завышенное значение сечения

(~1050 мб) по сравнению с экспериментом (~700 мб). Максимальное значение в обоих случаях достигается при ~50 МэВ.

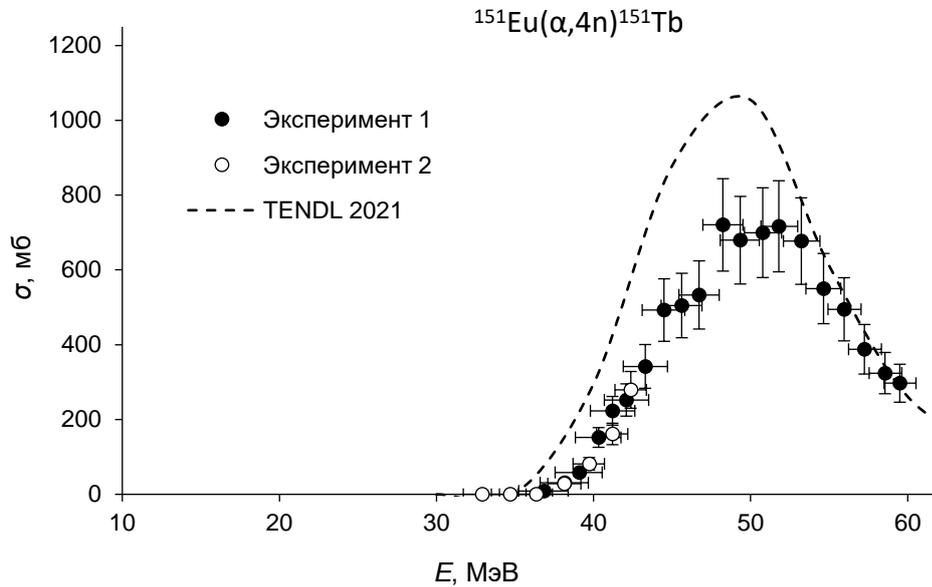


Рисунок 3-17 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,4n)^{151}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

Метастабильное состояние $^{150\text{m}}\text{Tb}$ ($T_{1/2}=5,8$ мин) распадается целиком в ^{150}Gd . Таким образом, измеренное в работе сечение соответствует образованию только основного состояния $^{150\text{g}}\text{Tb}$, этим объясняются его низкие значения в сравнении с сечениями образования других изотопов тербия. Максимальное значение сечения данной реакции, равное ~70 мб, наблюдается в области ~56 МэВ. К сожалению, конструктивные ограничения циклотрона позволили получить лишь часть функции возбуждения. Результаты расчетов, взятые из библиотеки TENDL-2021 в исследованной области в целом, соответствуют эксперименту, с тем лишь различием, что максимальное сечение составляет ~50 мб. Экспериментальная и теоретическая функции возбуждения приведены на рисунке 3-18.

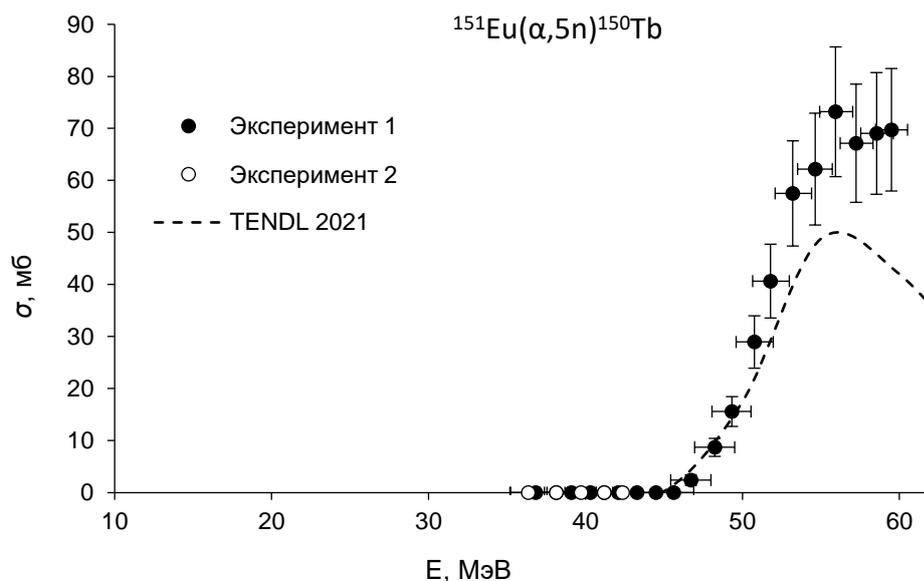


Рисунок 3-18 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,5n)^{150}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

При облучении ^{151}Eu альфа-частицами помимо основного состояния ^{149}Tb ($T_{1/2}=4,12$ ч), может получаться метастабильное с $T_{1/2}=4,16$ мин. Оно распадается практически нацело (99,978%) путем $\epsilon+\beta+$ в ^{149}Gd , и лишь в незначительной части (0,022%) – в ^{145}Eu путем альфа-распада. Таким образом, измеренное в настоящей работе сечение соответствует только основному состоянию ^{149g}Tb . Образование ^{149}Tb регистрируется альфа-спектрометрически начиная с энергии пучка, равной 53 МэВ. В настоящей работе удалось исследовать лишь начальный участок функции возбуждения, поэтому о ее характере сказать ничего определенного нельзя. Экспериментально определенная функция возбуждения и теоретические расчеты, взятые из TENDL-2021 приведены на рисунке 3-19. Теоретические расчеты приводят к максимальному сечению, равному ~ 26 мб при 70 МэВ.

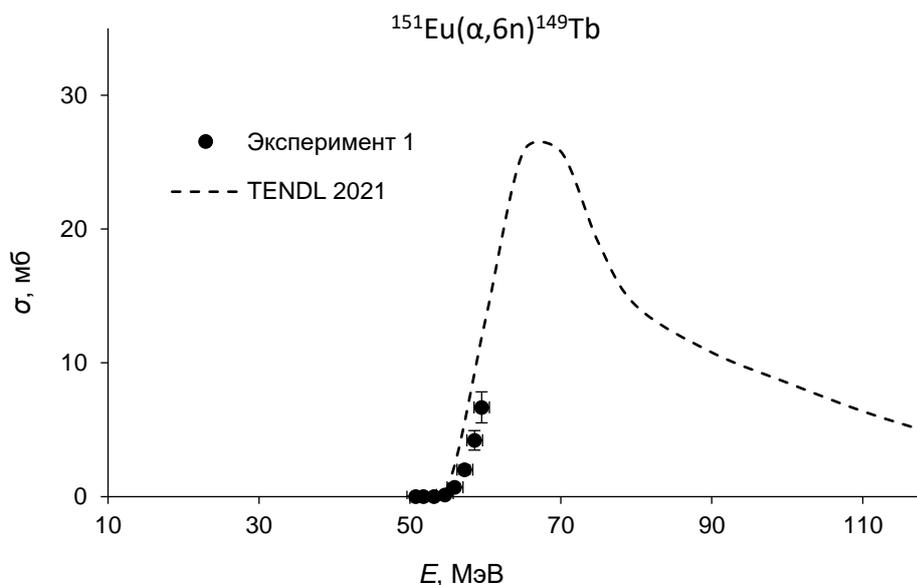


Рисунок 3-19 – Функция возбуждения реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$. Точками обозначены экспериментальные значения, пунктиром – результат моделирования, взятый из библиотеки TENDL-2021

3.2.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{152}Tb и ^{149}Tb

На основании измеренных сечений были рассчитаны выходы радиоизотопов тербия на толстой мишени ^{151}Eu (рисунок 3-20).

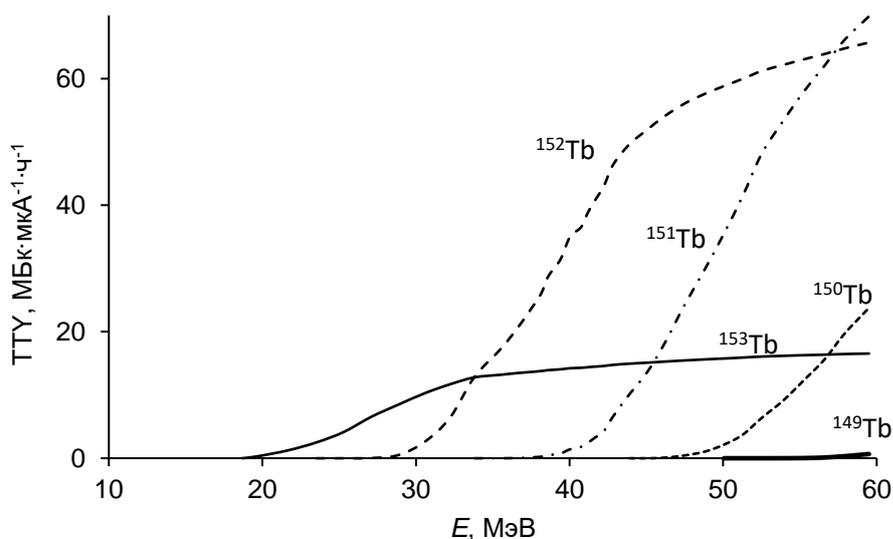


Рисунок 3-20 – Зависимость выхода радиоизотопов тербия от энергии альфа-частиц на толстой мишени ^{151}Eu

Выход ^{152}Tb на толстой мишени в диапазоне 60→28 МэВ составляет ~65,7 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹. Однако невозможно избежать одновременного образования соседних изотопов ^{151}Tb и ^{153}Tb , имеющих соизмеримые с ^{152}Tb периоды полураспада. Для удобства функции возбуждения для соответствующих реакций сведены на одном графике (рисунок 3-21).

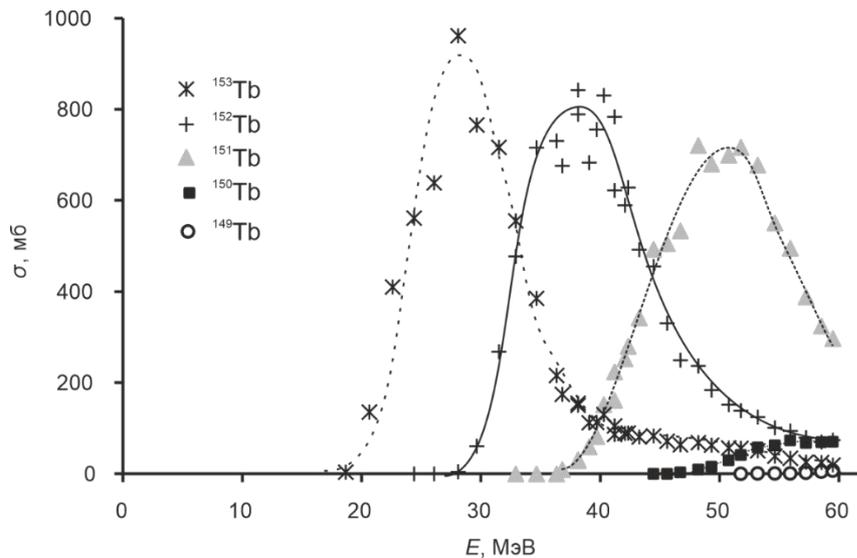


Рисунок 3-21 – Функции возбуждения реакций $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-x}\text{Tb}$

Минимизировать количество примесей можно подобрав оптимальный диапазон энергий налетающих частиц. При этом увеличение чистоты ^{152}Tb достигается за счет сокращения выхода (рисунок 3-22).

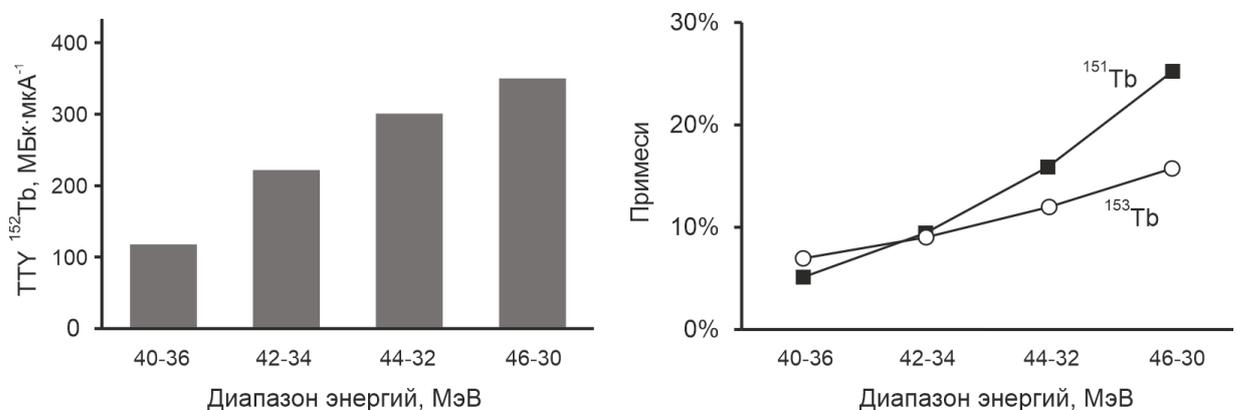


Рисунок 3-22 – Влияние энергетического диапазона налетающих альфа-частиц на выход (слева) и радиоизотопную чистоту (справа) ^{152}Tb , получаемого при облучении мишени ^{151}Eu в течение 8 ч

3.3. Радиохимический метод выделения радиоизотопов тербия из европиевых мишеней

3.3.1 Восстановление европия до двухвалентного состояния и осаждение EuSO_4

Европий в отличие от большинства других лантанидов может присутствовать в водных растворах в низшей степени окисления +2. Потенциал полуреакции $\text{Eu}^{3+} + e^- \rightarrow \text{Eu}^{2+}$ составляет -0,43 В. Европий (III) может быть восстановлен до европия (II) электролизом [252,253] либо под действием сильных восстановителей в водных растворах. Восстановлению способствует присутствие в растворе сульфат-ионов, связывающих двухвалентный европий в малорастворимую соль EuSO_4 . Так, для осадительного восстановления европия применяли магний и цинк, амальгаму натрия, гидразин, гидроксилламин, борогидрид натрия и другие восстановители [254]. В настоящей работе была проведена оптимизация методов восстановления с тем, чтобы провести переработку мишени максимально быстро. Эксперименты проводили в присутствии радиоактивного индикатора ^{152}Eu . От применения амальгам [255,256] было решено отказаться еще на этапе выбора метода, поскольку применение высокотоксичной ртути в производстве медицинских радионуклидов нежелательно. Предварительные эксперименты показали перспективность использования цинка в кислой среде в качестве восстановителя для европия (III). Был проведен поиск оптимальных условий восстановления. Было исследовано влияние соотношения реагентов $\text{Zn}:\text{Eu}^{3+}$ и $\text{SO}_4^{2-}:\text{Eu}^{3+}$, а также влияние различных кислот на скорость и полноту протекания процесса. В качестве источника сульфат-ионов выступала серная кислота, сульфат натрия или сульфат аммония. Среду создавали серной, уксусной либо соляной кислотой. Концентрации кислот варьировали от 0,25 М до 5 М. Исследовали соотношение количеств $\text{Zn}:\text{Eu}^{3+}$ в диапазоне от 1:1 до 100:1, соотношение количеств $\text{SO}_4^{2-}:\text{Eu}^{3+}$ – от 2:1 до 1000:1. Эксперименты показали, что для быстрого и эффективного протекания реакции необходимо использовать большой избыток цинка, по меньшей мере 20-

тикратный по отношению к европию. Уже при соотношении $Zn:Eu^{3+}$, равном 15:1, при прочих равных условиях выход составлял всего 70%. Скорее всего, это связано с пассивацией поверхности цинковой пыли осаждающимся сульфатом европия. Поверхность цинка по мере протекания реакции приобретает белый цвет и процесс замедляется. Установлено, что двух- или трёхкратного избытка SO_4^{2-} по отношению к Eu^{3+} достаточно для реакции, а увеличение количества сульфат-ионов не влияет на выход реакции осаждения.

Было установлено, что восстановление может быть выполнено в средах разных кислот. Наилучший результат был получен в соляной кислоте. Также было обнаружено, что в ней реакция идёт быстрее, чем в серной, а в серной кислоте быстрее, чем в уксусной. Уже за полминуты осаждается 96% европия в виде сульфата, а через две минуты достигается максимальный выход, равный 98%. Условия экспериментов, соответствующих наиболее полному и быстрому восстановлению европия (III), приведены в таблице 3-5. Эксперименты проводили, используя радиоактивные метки европия (^{152}Eu) и тербия (смесь радиоактивных изотопов). Гамма-спектрометрический анализ осадка показал, что в этих условиях не более 5% от содержавшегося в растворе тербия захватывается осадком $EuSO_4$.

Таблица 3-5 – Выходы $EuSO_4$ в различных условиях

Среда	Источник SO_4^{2-}	Концентрация кислоты, М	Минимальное отношение $Zn:Eu^{3+}$	Минимальное отношение $SO_4^{2-}:Eu^{3+}$	% Eu, осаждённого в виде $EuSO_4$.
H_2SO_4	H_2SO_4	0,25 – 1	20	2	85 ± 1
CH_3COOH	H_2SO_4	0,25 – 1	20	2	90 ± 1
HCl	$(NH_4)_2SO_4$	3 – 4	20	3	98 ± 1

Таким образом, цинк в солянокислой среде показал себя как хороший восстановитель для отделения европия. Процесс происходит за минуты, тогда как

с использованием амальгамы он может занимать часы, согласно литературным данным [255,256]. В модельных экспериментах таким образом было переработано до 150 мг оксида европия.

3.3.2. Экстракционно-хроматографическое поведение европия, гадолиния и тербия на TRU resin

Осаждение обеспечивает отделение основной части материала европиевой мишени, однако для получения радиоизотопов тербия с приемлемой чистотой требуется дополнительная очистка от остатков европия. Также при облучении европиевых мишеней ионами гелия могут получаться изотопы гадолиния в результате реакций с отщеплением протона. Таким образом тербий надо отделить не только от европия, но и от гадолиния.

Прежде, чем перейти к переработке облученных мишеней, был проведен ряд модельных экспериментов по изучению профилей элюирования на сорбентах TRU и LN.

Разделение на TRU проводили при концентрациях HNO_3 0,1; 0,2 и 0,4 М. Профили элюирования приведены на рисунке 3-23.

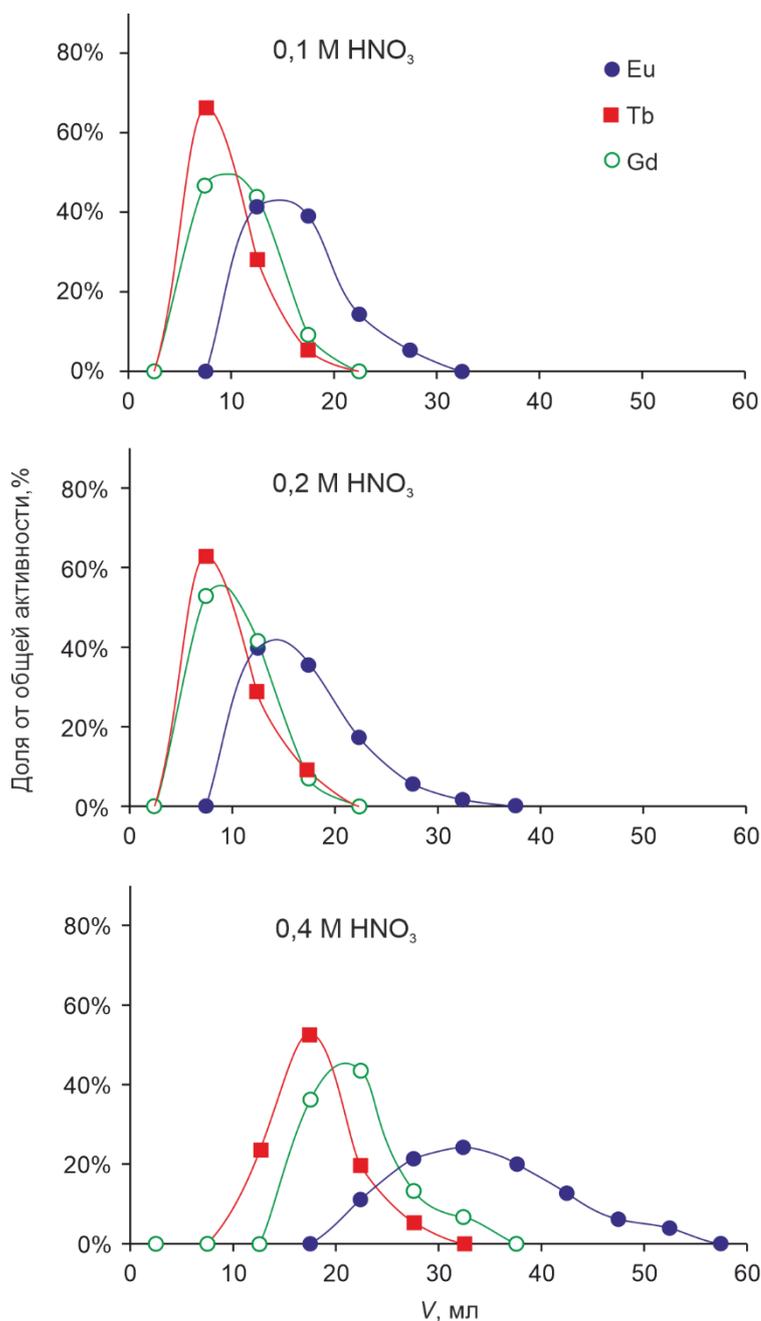


Рисунок 3-23 – Профиль элюирования системы Eu, Gd, Tb, сорбент TRU Resin, среда HNO₃, колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

Эксперименты показали, что в исследованном диапазоне концентраций азотной кислоты разделить Eu, Gd, Tb не удастся. Поэтому дальнейшие эксперименты были проведены на сорбенте LN Resin.

3.3.3. Экстракционно-хроматографическое поведение европия, гадолиния и тербия на LN resin

Было исследовано хроматографическое поведение системы Eu, Gd, Tb на сорбенте LN Resin в азотнокислой среде. Для элюирования были выбраны концентрации HNO_3 , равные 0,4; 0,5; 0,7; 0,9 М. Соответствующие профили элюирования приведены на рисунке 3-24.

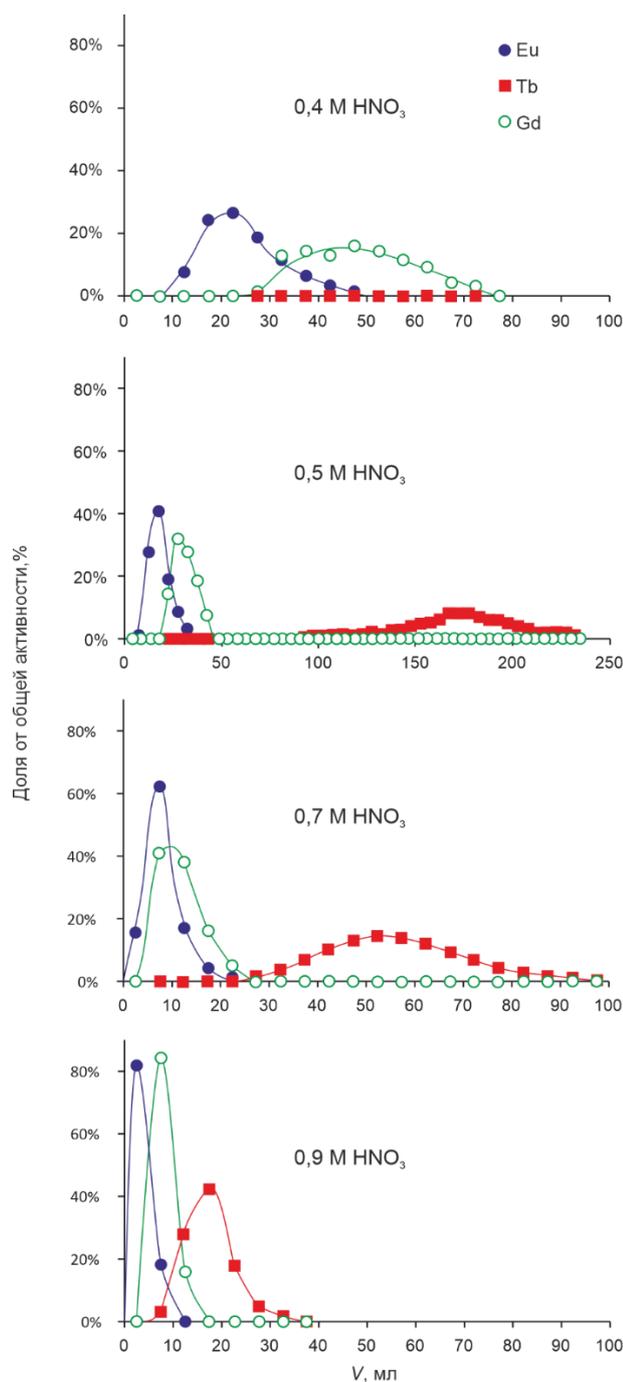


Рисунок 3-24 – Профиль элюирования системы Eu, Gd, Tb, сорбент LN Resin, среда HNO_3 , колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

Из полученных данных видно, что разделение возможно в интервале концентраций азотной кислоты 0,5-0,7 М. В среде 0,5 М HNO_3 элюирование занимает слишком много времени, в 0,7 М кислоте происходит частичное наложение кривых элюирования Gd и Tb. Поэтому в качестве рабочего варианта было выбрано градиентное элюирование, когда Eu и Gd смывали 0,5 М HNO_3 , а Tb смывали небольшим объемом 3 М HNO_3 (рисунок 3-25).

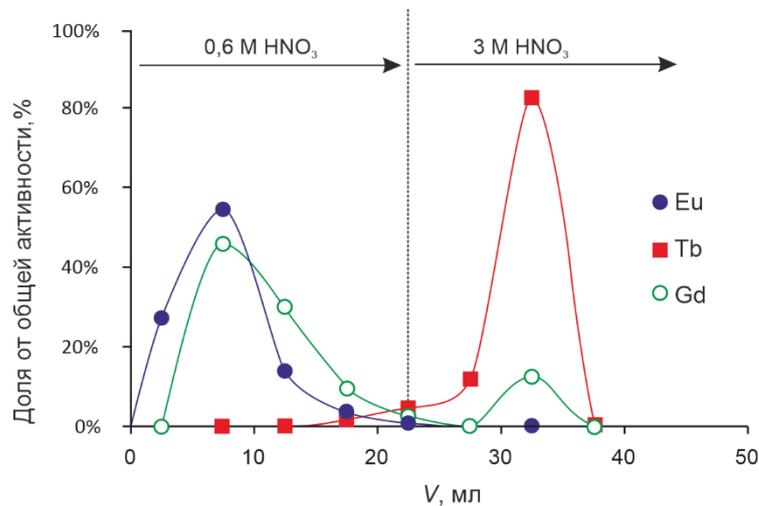


Рисунок 3-25 – Экстракционно-хроматографическое отделение Tb от Eu и Gd, колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

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 $\sim 5 \cdot 10^5$.

3.3.4. Практическая реализация получения ^{149}Tb по реакции $^{nat}\text{Eu}(\alpha, x)$

После того, как было показано, что тербий-149 может быть получен облучением ^{151}Eu ионами гелия, и была разработана методика радиохимического выделения тербия, была проведена практическая проверка этой методики [257].

Для этой цели была облучена тонкая мишень из оксида европия естественного изотопного состава альфа-частицами энергией 63 МэВ. При облучении протекает целый ряд процессов, приводящих к различным радиоактивным изотомам тербия с массовыми числами 148-156.

Радионуклидный состав облученной мишени был определен гамма-спектрометрически, спектры приведены на рисунке 3-26. Из-за невысокой активности ^{149}Tb его активность определить гамма-спектрометрически не удалось, и ее определяли альфа-спектрометрией после радиохимического выделения. Выход продукта был определен гамма-спектрометрически по другим радионуклидам тербия. В таблице 3-6 перечислены основные продукты ядерных реакций и приведена их активность.

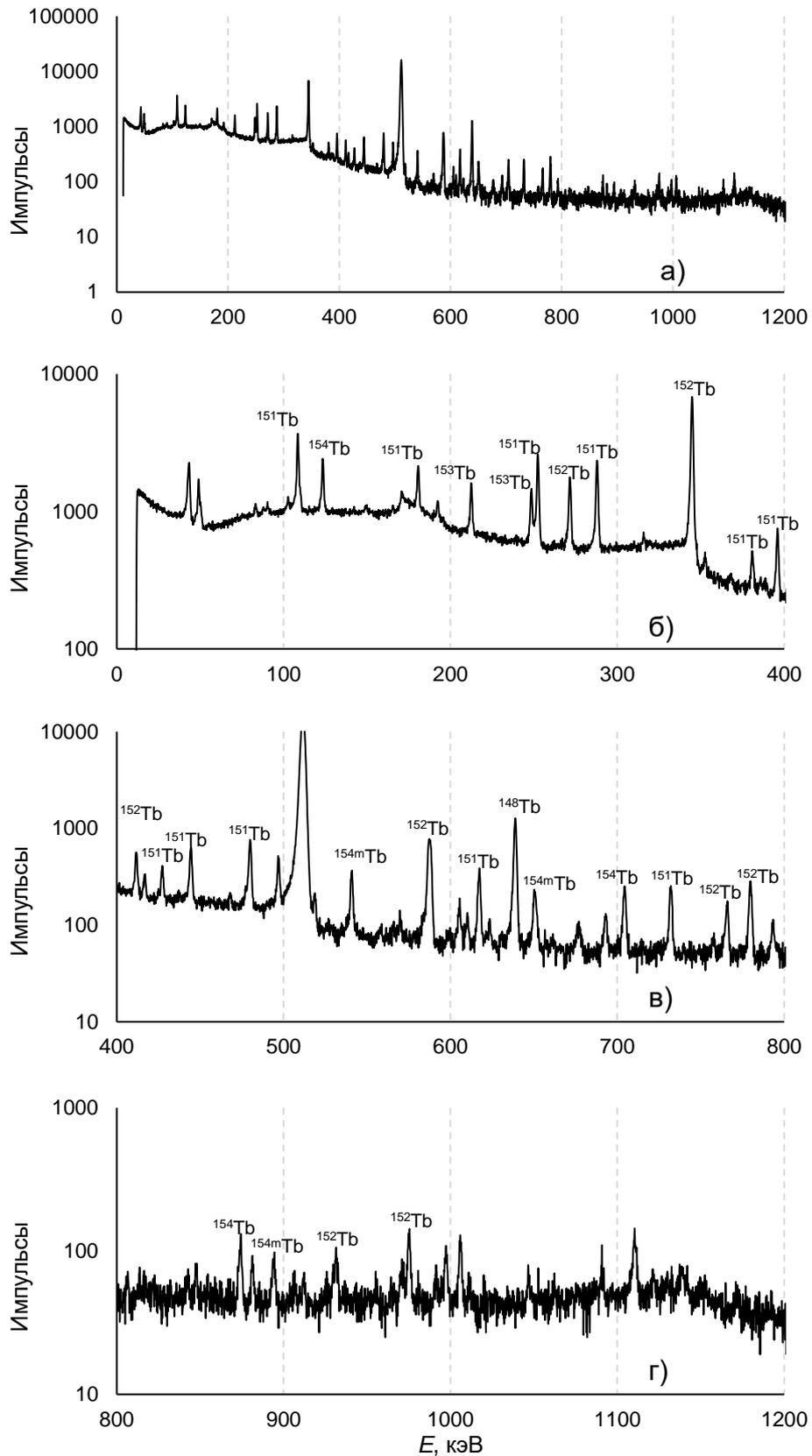


Рисунок 3-26 – Гамма-спектр мишени из $^{\text{nat}}\text{Eu}_2\text{O}_3$, облученной 63 МэВ альфа-частицами, полученный через 1 ч после ЕОВ. Расстояние от источника до детектора 70 см, время набора спектра 1134 с. На панели а) приведен спектр до 1200 кэВ, на б, в, г) – его фрагменты с идентификацией основных пиков

Таблица 3-6 – Основные продукты ядерных реакций под действием 63 МэВ альфа-частиц на оксиде европия естественного изотопного состава. Ток пучка 0,5 мкА, время облучения 2 ч, толщина мишени Eu_2O_3 составила 8,5 мг/см²

Радионуклид	$T_{1/2}$	Пути образования	Q, МэВ	Основные гамма-линии (%)	Активность на ЕОВ, кБк
^{149}Tb	4,118 ч	$^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$	-49,17	352,24 (29,8) 652,12 (16,5) 853,43 (15,7)	16,8±0,04
^{151}Tb	17,6 ч	$^{151}\text{Eu}(\alpha,4n)^{151}\text{Tb}$ $^{153}\text{Eu}(\alpha,6n)^{151}\text{Tb}$	-32,89 -47,75	180,2 (11,5) 287,4 (28,3) 395,4 (10,8)	277±13
^{152}Tb	17,5 ч	$^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$ $^{153}\text{Eu}(\alpha,5n)^{152}\text{Tb}$	-25,73 -40,58	344,28 (65)	518±24
^{153}Tb	2,34 сут.	$^{151}\text{Eu}(\alpha,2n)^{153}\text{Tb}$ $^{153}\text{Eu}(\alpha,4n)^{153}\text{Tb}$	-17,06 -31,91	212,0 (31)	86±4
^{154}Tb	21,5 ч	$^{151}\text{Eu}(\alpha,n)^{154}\text{Tb}$ $^{153}\text{Eu}(\alpha,3n)^{154}\text{Tb}$	-10,10 -25,00	123,1 (26)	14±10
^{154m}Tb	9,4 ч	$^{151}\text{Eu}(\alpha,n)^{154m}\text{Tb}$ $^{153}\text{Eu}(\alpha,3n)^{154m}\text{Tb}$		649,6 (10,9)	102±5

Процедуру выделения радиоизотопов тербия проводили как описано ранее в разделах 2.6.2 и 2.3.2. Она включала восстановление европия металлическим цинком и осаждение в виде EuSO_4 и последующую хроматографическую очистку на колонке LN в азотнокислой среде. Затем был приготовлен препарат для альфа-спектрометрии методом микросоосаждения фторидов (см. раздел 2.2.2). Вся процедура, с учетом радиохимического выделения и подготовки препаратов для анализа заняла ~2 ч. Процедура выделения радиоизотопов тербия схематически изображена на рисунке 3-27.

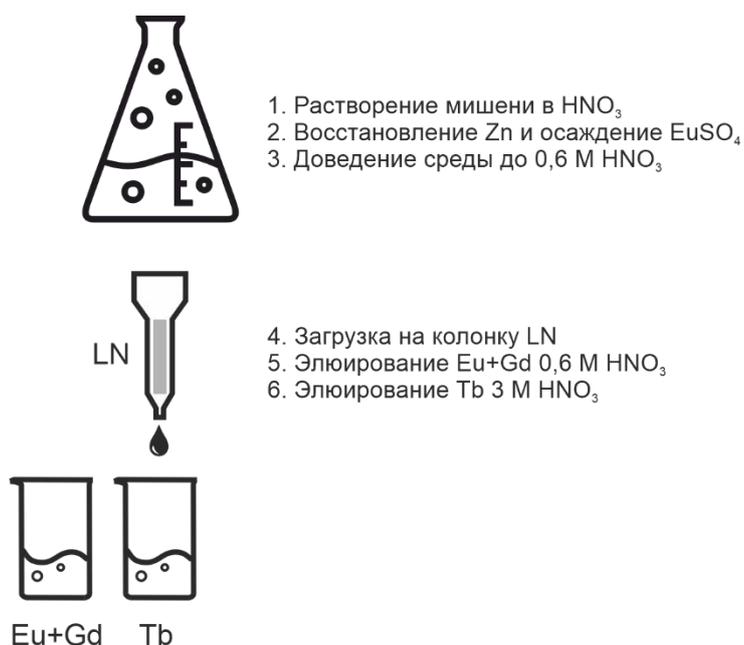


Рисунок 3-27 – Схематическое изображение процедуры выделения радиоизотопов тербия из облученной альфа-частицами европиевой мишени

Были измерены спектры альфа-частиц, испускаемых с поверхности облученной мишени. Из-за большой в сравнении с пробегом альфа-частиц ^{149}Tb толщины мишени спектр имеет непрерывное распределение (рисунок 3-28а). После выделения радиоизотопов тербия и приготовления тонкого счетного препарата путем микроосаждения на фильтре, снова был зарегистрирован спектр альфа-частиц. В этом случае препарат был тонкий, и в спектре четко видны линии, соответствующие ^{149}Tb и ^{151}Tb (рисунок 3-28б).

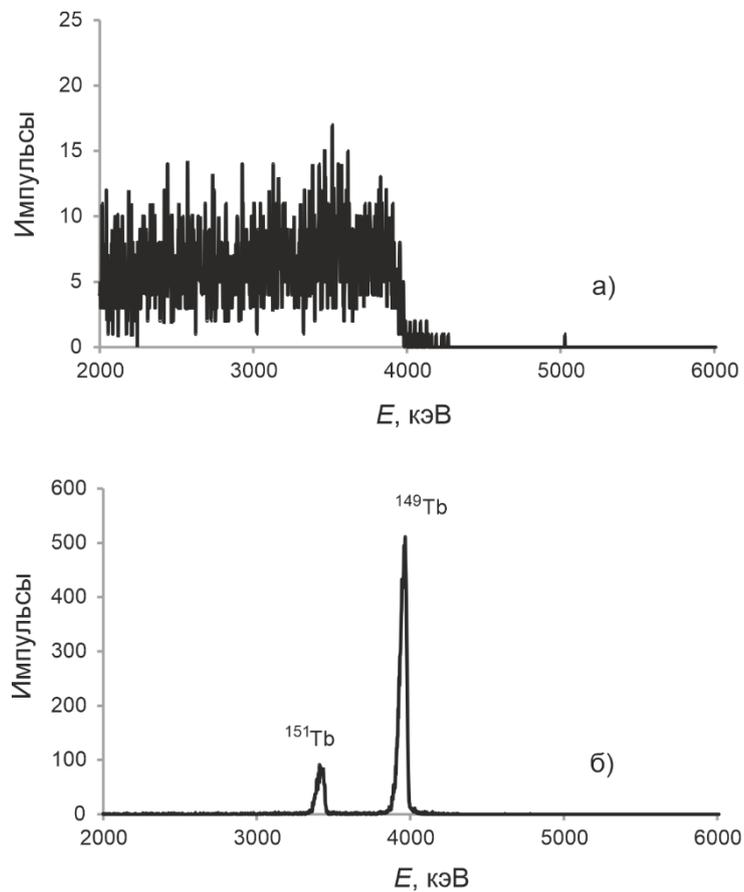


Рисунок 3-28 – Альфа-спектр а) мишени из $^{nat}\text{Eu}_2\text{O}_3$, облученной 63 МэВ альфа-частицами, полученный через 1 ч после ЕОВ, б) выделенного образца тербиевой фракции, полученный через 8 ч после ЕОВ

Таким образом, было показано, что разработанная методика обеспечивает быстрое и эффективное выделение радиоизотопов тербия из облученных европиевых мишеней, и может быть применена для практического выделения короткоживущего радионуклида тербия-149.

3.4. Сравнение реакций $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},xn)$ и $^{151}\text{Eu}(\alpha,xn)$ с другими способами получения радиоизотопов тербия

3.4.1. Тербий-149

Тербий-149 остается одним из наиболее трудно получаемых радионуклидов, несмотря на существенные усилия, предпринимаемые во многих

научных центрах. Обзор методов получения ^{149}Tb можно найти в нескольких работах [205,258,259]. Разнообразие предлагаемых путей можно свести к применению высокоэнергетических протонов, заряженных частиц средней энергии [127,249] и тяжелых ионов [212–214].

Наиболее разработанным является метод получения ^{149}Tb через реакции скалывания. Для этого облучают нагретую до высокой температуры танталовую мишень пучком протонов энергией 1,0-1,4 ГэВ. Продукты реакции разделяют онлайн на масс-сепараторе ISOLDE (CERN) [205]. Этим методом удается наработать до 1 ГБк радионуклида [260]. Недостатком его является уникальность используемой установки, а значит метод вряд ли получит широкое распространение.

Перспективным способом получения ^{149}Tb представляется использование ядерной реакции $^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$. Сечение ее достигает максимального значения ~ 250 мб при энергии протонов 42 МэВ, что дает принципиальную возможность получать этот радионуклид в достаточных для медицинского применения [127]. Однако практическая реализация этого пути связана с серьезными трудностями. Основным недостатком пути с использованием протонов является низкое содержание изотопа-мишени ^{152}Gd в природной смеси (0,20%). Также очевидно, что этот способ не позволяет получить ^{149}Tb без примесей соседних изотопов (^{150}Tb и ^{151}Tb).

Также для наработки ^{149}Tb неоднократно рассматривалась возможность применения пучков ^{12}C [212,258], а также других ионов [261] для получения ^{149}Tb . При этом возможен как прямой путь получения по реакции $^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4n)^{149}\text{Tb}$, так и косвенный: $^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$. Последний выглядит более перспективным. По оценкам Зайцевой [212], таким способом можно получить десятки ГБк за облучение при токе пучка 50-100 мкА. В эксперименте при облучении пучком ионов ^{12}C энергией 108 МэВ током 1 мкА мишени из естественного неодима

толщиной 12 мг/см^2 было наработано на 2,6 МБк за 1,25 ч. Однако, вопрос об радиоизотопных примесях при этом остается открытым. Облучение мишеней из празеодима дает существенно меньше целевого продукта [214]. Недостатком этих методов является отсутствие ускорителей, дающих интенсивные пучки ионов ^{12}C .

Предложенный в настоящей работе метод уступает применяемым в CERN реакциям скалывания на тантале под действием протонов высоких энергий (1,4 ГэВ) [205] 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 $70 \rightarrow 30 \text{ МэВ}$) при сопоставимом количестве примесей [127]. Однако существенным недостатком такого подхода является крайне высокая стоимость обогащенного ^{152}Gd и отсутствие его производства.

К плюсам предлагаемого метода следует отнести доступность мишеней (содержание ^{151}Eu в природной смеси составляет 47,8%). Еще одним конкурентным преимуществом предложенного метода является простая переработка европиевой мишени. Европий является одним из немногих редкоземельных металлов, которые могут быть восстановлены в водных растворах до степени окисления +2. Это позволяет быстро и эффективно отделять целевой радионуклид от основной массы материала мишени и от следов гадолиния, о чем было рассказано в разделе 3.3. Производительность предлагаемого метода на порядок выше, чем реакций под действием тяжелых ионов (^{12}C). Обзор основных методов получения ^{149}Tb приведен в таблице 3-7.

Таблица 3-7 – Основные пути получения ^{149}Tb

Реакция	Энергия частиц, МэВ	ТТУ, МБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$	Работа
$^{\text{nat}}\text{Ta}(p,x)^{149}\text{Tb}$	1000-1400	~3000 (100 г·см $^{-2}$)	[205]
$^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$	70→30	2600	[127]
$^{142}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$	108	3,3	[212]
$^{141}\text{Pr}(^{12}\text{C},4n)^{149}\text{Tb}$	71,5	0,086	[214]
$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$	70→40	19,4 (для Eu_2O_3)	[249]
$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$	70→35	44	Эта работа
$^{151}\text{Eu}(\alpha,6n)^{149}\text{Tb}$	60	0,66	Эта работа

Таким образом, применение реакции $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$ может стать эффективным решением проблем, связанных с производством этого весьма перспективного радионуклида.

3.4.2. Тербий-152

Наиболее естественным выглядит получение ^{152}Tb из ^{152}Gd по (p,n)-реакции. Однако содержание ^{152}Gd в природной смеси составляет всего лишь 0,2%. Материал с высоким обогащением промышленно не производится, а коммерчески доступный с обогащением до 30-35% чрезвычайно дорог. Сечение реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ было измерено в области от порога до 18 МэВ в работе [133]. Это было сделано на мишенях из природного гадолиния благодаря различию в порогах $^{152}\text{Gd}(p,n)$ и $^{154}\text{Gd}(p,3n)$ -реакций. Максимальное сечение ~300 мб достигается при энергии ~13 МэВ (рисунок 3-29). В другой работе [262] сечение измерено лишь в области от порога до 8 МэВ. Избежать примеси ^{151}Tb ($T_{1/2}=17,6$ ч) можно, если удерживать энергию пучка ниже порога реакции $^{152}\text{Gd}(p,2n)^{151}\text{Tb}$, равного 12 МэВ.

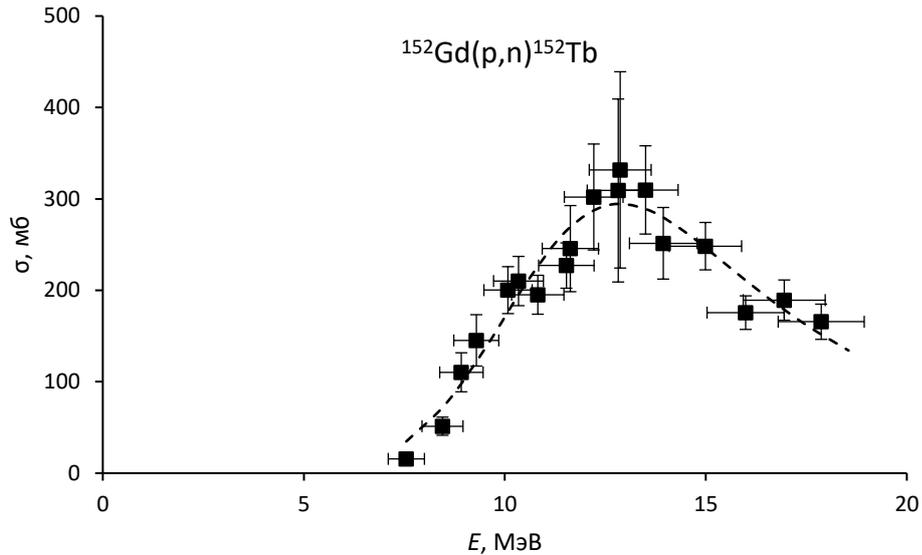


Рисунок 3-29 – Функция возбуждения реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ из работы [133], пунктиром показана сглаженная кривая, полученная с помощью RYS

Сечения реакции $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$ были измерены в работе [127] в диапазоне энергий 62→32 МэВ на обогащенных мишенях. Реакция имеет высокий выход, однако при этом неизбежно образуются нежелательные примеси ^{153}Tb , $^{154g,m1,m2}\text{Tb}$, ^{155}Tb , поэтому получить изотопно чистый продукт без последующей масс-сепарации невозможно. Реакции под действием протонов средней энергии на гадолинии естественного изотопного состава также приводят к значительным выходам ^{152}Tb , тоже в смеси с другими изотопами [125,127]. Функция возбуждения реакции $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$ приведена на рисунке 3-30.

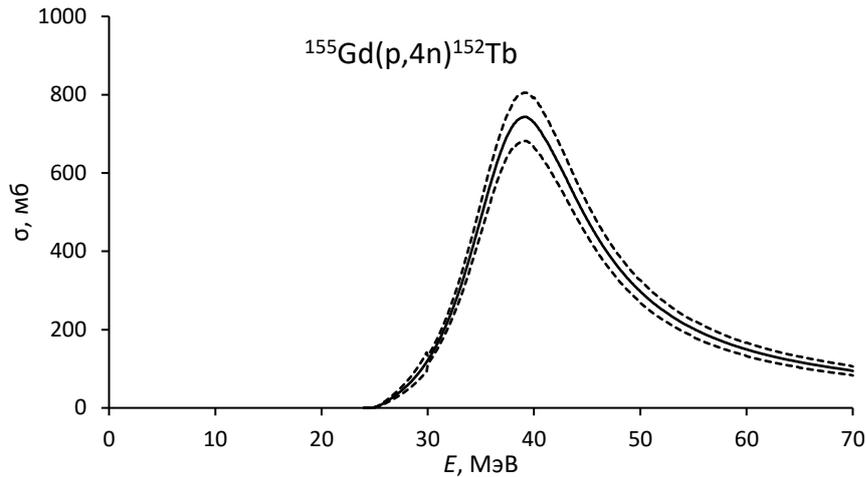


Рисунок 3-30 – Функция возбуждения реакции $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$, оцененная в работе [263] на основании экспериментальных данных [125,127]. Пунктирные линии показывают пределы величины сечения с учетом погрешностей

Также были изучены реакции под действием дейтронов на ^{152}Gd , исследования также были выполнены на естественной смеси изотопов [128,130]. В работе [263] приведен анализ этих экспериментов и рассчитаны выходы на толстой мишени. На рисунке 3-31 и в таблице 3-8 приведены данные по выходам на толстой мишени для разных реакций, приводящих к ^{152}Tb .

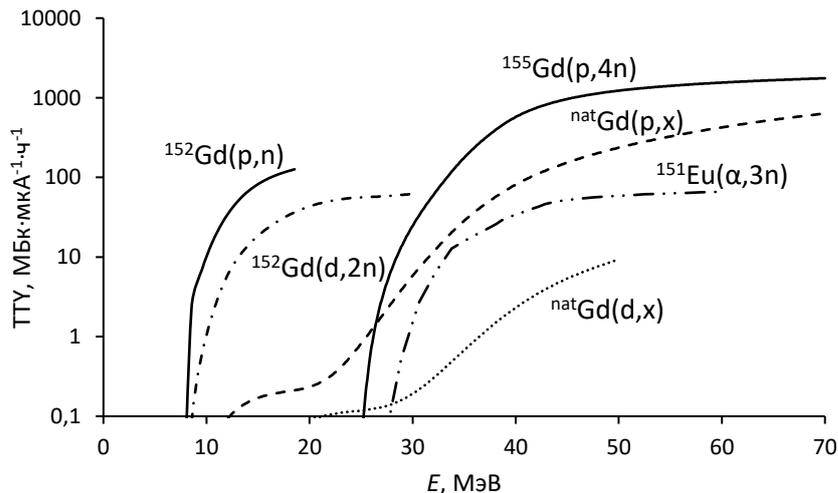


Рисунок 3-31 – Выходы на толстой мишени для ^{152}Tb в различных реакциях. Большинство данных взяты из [263], для реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)$ рассчитаны в программе RYC по сечениям из работы [133], для реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)$ получены в настоящей работе

Таблица 3-8 – Основные пути получения ^{152}Tb

Реакция	Энергия частиц, МэВ	ТТУ, МБк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹	Работа
$^{\text{nat}}\text{Ta}(p,x)^{152}\text{Tb}$	1400	172,3	[206]
$^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$	18	114,7	[133]
$^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$	70	~2000	[127]
$^{152}\text{Gd}(d,2n)^{152}\text{Tb}$	22	50,5	[263]
$^{151}\text{Eu}(^3\text{He},2n)^{152}\text{Tb}$	38	2,9	Эта работа
$^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$	60 42→34	65,7 ~30	Эта работа

Также рассматривались реакции под действием тяжелых ионов [264–266]. В частности, в работе [266] исследовали облучение неодима природного изотопного состава ионами ^{12}C в диапазоне энергий 110→80 МэВ. Образование целевого радионуклида идет через промежуточный продукт ^{152}Dy ($T_{1/2}=2,4$ ч) по реакциям $^{143}\text{Nd}(^{12}\text{C},5n)$; $^{144}\text{Nd}(^{12}\text{C},4n)$; $^{145}\text{Nd}(^{12}\text{C},3n)$. Также исследовали реакции под действием ^{16}O на природном лантане при энергии пучка 78,5 МэВ [264]. При этом целевой продукт образуется по реакции по реакции $^{139}\text{La}(^{16}\text{O},3n)$. Однако ни о выходах, ни о сечениях реакций, ни об изотопном составе продукта информации в упомянутых работах не приведено.

Предложенный в настоящей работе метод несколько уступает по выходу реакции $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$ [133], однако имеет важное преимущество – доступность мишенного материала. Реакция $^{155}\text{Gd}(p,4n)^{152}\text{Tb}$ имеет значительно более высокий выход [127], однако приводит к большому количеству радиоизотопных примесей.

3.5. Основное содержание главы 3

Впервые измерены сечения реакций, протекающих под действием ионов ^3He (69,8→12,0 МэВ) и альфа-частиц (59,5→18,7 МэВ) на ядрах ^{151}Eu . Расчитаны выходы изотопов тербия, в том числе ^{149}Tb и ^{152}Tb . Реализован метод выделения радиоизотопов тербия из европиевых мишеней.

Показано, что реакция $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$ позволяет наработать $44,4 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ ^{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 $38,9 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ или $231 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}$ при насыщении, что достаточно для терапевтических целей. Основными примесями при этом являются ^{150}Tb (~90% по активности при 8-часовом облучении) и ^{151}Tb (~30%). Радиоизотопная чистота может быть несколько увеличена за счет повышения степени обогащения материала мишени. 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→10 МэВ и ~ 3 в диапазоне 38→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→12 МэВ).

Выход ^{152}Tb в реакции $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)$ на толстой мишени в диапазоне 60→28 МэВ составляет $65,7 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$. При использовании диапазона 42→34 МэВ выход ^{152}Tb на толстой мишени составит $30 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ или $220 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}$ при 8-мичасовом облучении. Таким образом можно легко наработать активность, достаточную для клинического применения. При этом суммарное содержание радиоизотопных примесей составит менее 20%.

Глава 4. Получение ^{155}Tb в реакциях $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)$

Тербий-155 рассматривается как диагностическая (ОФЭКТ) пара к ^{161}Tb , ^{177}Lu и ^{225}Ac . Также он представляет самостоятельный интерес как эмиттер Оже-электронов. На сегодня нет сведений о клиническом применении этого радионуклида, однако эксперименты на животных показали высокое качество ОФЭКТ-изображений, полученных с ^{155}Tb [124]. Отмечается более высокая разрешающая способность ОФЭКТ-изображений с ^{155}Tb в сравнении с ^{161}Tb [267].

Как было показано в главе 3, в результате облучения европиевых мишеней альфа-частицами по реакциям $^{151}\text{Eu}(\alpha, xn)^{155-n}\text{Tb}$ или $^{153}\text{Eu}(\alpha, xn)^{157-n}\text{Tb}$ образуется сложная смесь радиоизотопов тербия. Поэтому для получения ^{155}Tb был рассмотрен косвенный путь, через промежуточное образование ^{155}Dy . Получить этот радионуклид можно путем облучения гадолиния естественного изотопного состава или обогащенных по изотопам 155 или 156 мишеней альфа-частицами.

4.1. Ядерная реакция $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, x)$ как путь получения ^{155}Tb

4.1.1. Мониторинг параметров пучка при облучении мишеней из $^{\text{nat}}\text{Gd}$ альфа-частицами

В процессе каждого облучения проводилось уточнение энергии и тока пучка по серии мониторов – фольг из алюминия, меди и титана, установленных между основными мишенями.

На рисунке 4-1 приведены сравнения сечений, полученных в эксперименте после коррекции тока и энергии с рекомендованными МАГАТЭ значениями сечений для мониторных реакций. В целом наблюдается удовлетворительное соответствие между экспериментальными и рекомендованными данными, кроме последних мониторов в стопке, где энергия альфа-частиц и их спектр наиболее сильно отличается от исходных.

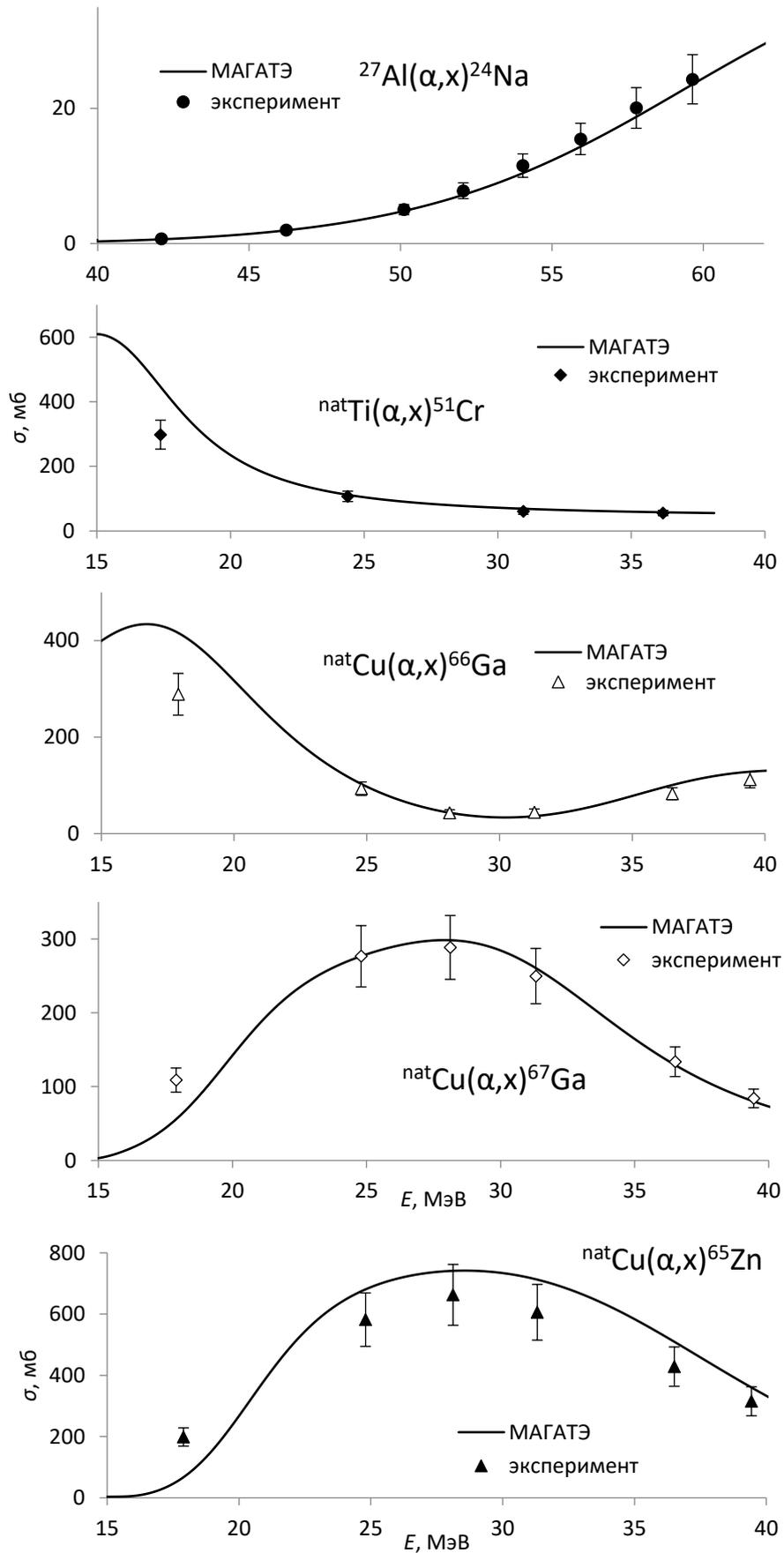


Рисунок 4-1 – Экспериментально измеренные и рекомендованные МАГATЭ функции возбуждения для мониторинговых реакций

4.1.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней из ^{nat}Gd

В работе было проведено облучение пучком альфа-частиц энергией ~ 60 МэВ серии мишеней из оксида гадолиния естественного изотопного состава. На рисунке 4-2 показан фрагмент нуклидной карты, в котором отмечены радионуклиды, обнаруженные в гамма-спектрах. В таблице 4-1 приведены эти радионуклиды, их основные характеристики и возможные пути образования. Примеры спектров облученных мишеней из природного и обогащенного гадолиния будут рассмотрены в разделах 4.3 и 4.4.

^{153}Dy 6,4 ч	^{154}Dy 3,0 10^9 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 4-2 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий основные продукты, образующиеся при облучении ^{nat}Gd альфа-частицами энергией 60 МэВ. Жирным контуром выделены целевые радионуклиды

Таблица 4-1 – Продукты активации, идентифицированные в облученных мишенях из ^{nat}Gd

Радионуклид	$T_{1/2}$	Вид распада	Основные пути образования	Q, МэВ	E_γ , кэВ (I_γ %)
^{159}Gd	18,479 ч	β^-	$^{158}\text{Gd}(\alpha, 2p_n)^{159}\text{Gd}$ $^{160}\text{Gd}(\alpha, an)^{159}\text{Gd}$ $^{160}\text{Gd}(\alpha, 2p3n)^{159}\text{Gd}$	-22,35 -7,45 -35,75	363,53 (11,78)
^{152}Tb	17,5 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{152}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{152}\text{Tb}$ $^{152}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{152}\text{Dy} \rightarrow ^{152}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, p5n)^{152}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{152}\text{Dy} \rightarrow ^{152}\text{Tb}$	-24,59 -34,45 -39,73 -49,59	344,28 (63,5)
^{153}Tb	2,34 сут.	ϵ	$^{152}\text{Gd}(\alpha, p2n)^{153}\text{Tb}$ $^{152}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{153}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, p5n)^{153}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$	-25,05 -27,35 -31,06 -42,49 -37,50 -48,93	212,00 (31,0)
^{154}Tb	21,5 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{152}\text{Gd}(\alpha, pn)^{154}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{154}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{154}\text{Tb}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, p5n)^{154}\text{Tb}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, p6n)^{154}\text{Tb}$	-15,26	123,07 (26)
^{154m}Tb	9,4 ч	$\epsilon + \beta^+$ (78,2 %), IT IT (21,8 %)		-24,14 -30,58 -39,12	123,07 (30)
$^{154m2}\text{Tb}$	22,7 ч	$\epsilon + \beta^+$ (98,2 %), IT IT (1,8 %)		-45,48	346,70 (1,6)
^{155}Tb	5,32 сут.	ϵ	$^{152}\text{Gd}(\alpha, p)^{155}\text{Tb}$ $^{152}\text{Gd}(\alpha, n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, p2n)^{155}\text{Tb}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{155}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{155}\text{Tb}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, p5n)^{155}\text{Tb}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{158}\text{Gd}(\alpha, p6n)^{155}\text{Tb}$	-8,32 -11,20 -14,98 -26,34 -21,42 -32,77 -29,95 -41,31 -36,31 -47,67 -44,25	86,55 (32) 105,32 (25,1) 180,08 (7,5) 262,27 (5,3)
^{156}Tb	5,35 сут.	$\epsilon + \beta^+$	$^{154}\text{Gd}(\alpha, pn)^{156}\text{Tb}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, p2n)^{156}\text{Tb}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{156}\text{Tb}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{156}\text{Tb}$ $^{158}\text{Gd}(\alpha, p5n)^{156}\text{Tb}$	-14,33 -14,50 -23,04 -29,40 -37,34	88,97 (18) 199,19 (41) 356,38 (13,6) 534,29 (67) 1222,44 (31)
^{155}Dy	9,9 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{152}\text{Gd}(\alpha, n)^{155}\text{Dy}$ $^{154}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{155}\text{Dy}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{155}\text{Dy}$	-11,20 -26,34 -32,77 -41,31 -47,67	184,56 (3,37) 226,92 (68,4)
^{157}Dy	8,14 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{154}\text{Gd}(\alpha, n)^{157}\text{Dy}$ $^{155}\text{Gd}(\alpha, 2n)^{157}\text{Dy}$ $^{156}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{157}\text{Dy}$ $^{157}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{157}\text{Dy}$ $^{158}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{157}\text{Dy}$	-9,93 -16,36 -24,90 -31,26 -39,20	182,42 (1,33) 326,34 (93)

4.1.3. Функции возбуждения реакций $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)$

Для измерения функций возбуждения мишенную конструкцию, включающую 17 тонких мишеней из $^{nat}\text{Gd}_2\text{O}_3$ на алюминиевой подложке, облучили пучком альфа-частиц энергией ~ 60 МэВ. Активационным методом были получены сечения ядерных реакций, как это было описано в главе 2. В таблицах 4-2 и 4-3 приведены экспериментально измеренные сечения в численном виде.

Таблица 4-2 – Сечения реакций $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)$, мб

E, МэВ	+ δE , МэВ	- δE , МэВ	^{159}Gd	$^{153}\text{Tb}_{cum}$	$^{154g}\text{Tb}_{cum}$	^{154m}Tb	$^{154m2}\text{Tb}$
58,9	1,4	1,5	11,7 \pm 2,1	12,0 \pm 3,4	1,59 \pm 0,41	6,6 \pm 1,5	0,70 \pm 0,21
57,1	1,6	1,6	15,5 \pm 2,5	10,0 \pm 2,4	1,33 \pm 0,23	7,4 \pm 1,2	0,62 \pm 0,10
55,2	1,7	1,8	17,7 \pm 3,0	6,7 \pm 2,8	1,42 \pm 0,29	5,4 \pm 1,0	0,42 \pm 0,09
53,3	1,9	1,9	13,7 \pm 9,0	3,4 \pm 2,3	0,55 \pm 0,41	2,28 \pm 1,63	0,41 \pm 0,345
51,3	2,0	2,0	19,3 \pm 4,7	3,0 \pm 1,0	0,83 \pm 0,27	2,02 \pm 0,62	0,31 \pm 0,13
49,3	2,2	2,2	17,2 \pm 8,1	-	-	2,27 \pm 1,37	-
47,5	2,4	2,3	12,5 \pm 2,0	2,41 \pm 0,77	0,37 \pm 0,19	0,56 \pm 0,27	0,17 \pm 0,12
45,4	2,5	2,6	10,3 \pm 2,9	2,8 \pm 2,1	0,41 \pm 0,22	0,73 \pm 0,17	-
43,5	2,7	2,7	13,6 \pm 2,4	3,29 \pm 0,53	0,22 \pm 0,12	0,52 \pm 0,28	0,12 \pm 0,10
41,2	3,0	2,9	9,5 \pm 1,8	2,61 \pm 0,45	0,43 \pm 0,23	0,33 \pm 0,18	0,10 \pm 0,08
38,4	3,2	3,3	7,8 \pm 1,3	2,60 \pm 0,59	0,19 \pm 0,12	0,46 \pm 0,28	-
35,3	3,6	3,7	6,0 \pm 1,2	1,36 \pm 0,26	0,20 \pm 0,09	0,74 \pm 0,49	0,03 \pm 0,03
33,0	3,9	3,9	3,6 \pm 0,7	0,90 \pm 0,18	0,42 \pm 0,22	0,42 \pm 0,19	-
30,0	4,2	4,5	2,2 \pm 0,5	0,78 \pm 0,44	0,17 \pm 0,10	-	-
26,8	4,7	5,1	1,5 \pm 0,9	0,49 \pm 0,25	-	-	-
23,2	5,3	6,0	0,24 \pm 0,20	0,21 \pm 0,14	-	-	-
20,3	5,8	6,8	0,49 \pm 0,35	-	-	-	-

Таблица 4-3 – Сечения реакций $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)$, мб

E, МэВ	+ δE , МэВ	- δE , МэВ	$^{155}\text{Tb}_{\text{ind}}$	$^{155}\text{Tb}_{\text{cum}}$	^{156}Tb	^{155}Dy	^{157}Dy
58,9	1,4	1,5	33,61±5,52	217,3±38,2	28,99±5,70	183,7±33,5	230,6±37,1
57,1	1,6	1,6	32,41±5,41	263,7±48,0	33,03±6,24	231,3±43,9	316,5±51,4
55,2	1,7	1,8	28,22±4,63	277,8±49,7	34,36±6,30	249,6±46,6	361,7±57,9
53,3	1,9	1,9	22,95±13,1	189±110	22,8±3,2	166±98	245±138
51,3	2,0	2,0	25,72±4,17	234,9±40,5	26,61±4,58	209,1±37,7	317,8±51,0
49,3	2,2	2,2	14,08±8,41	183,2±26,5	14,14±4,65	169,2±26,8	262,2±42,1
47,5	2,4	2,3	19,92±3,04	184,9±29,5	18,54±3,11	165,0±27,8	277,2±43,9
45,4	2,5	2,6	17,68±2,60	157,0±23,8	15,02±2,57	139,3±22,6	283,9±44,9
43,5	2,7	2,7	10,19±1,56	146,9±23,5	15,12±2,46	136,7±23,1	337,9±53,8
41,2	3,0	2,9	3,61±0,54	74,2±11,6	8,68±1,51	70,6±11,7	270,9±42,8
38,4	3,2	3,3	4,87±0,84	51,5±9,4	7,30±1,23	46,62±8,92	300,7±51,7
35,3	3,6	3,7	1,96±0,35	23,12±4,43	4,11±0,68	21,16±4,25	266,1±42,1
33,0	3,9	3,9	1,60±0,39	13,76±2,30	2,43±0,43	12,16±2,13	219,5±35,4
30,0	4,2	4,5	1,23±0,24	6,42±1,38	1,73±0,33	5,19±1,17	191,4±31,1
26,8	4,7	5,1	0,97±0,18	1,63±0,37	0,75±0,17	0,65±0,14	129,9±21,9
23,2	5,3	6,0	-	0,37±0,10	0,42±0,08	0,37±0,10	75,5±12,5
20,3	5,8	6,8	-	0,51±0,12	-	0,51±0,12	47,2±7,5

Тербий-153. ^{153}Tb образуется как непосредственно по реакциям $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{153}\text{Tb}$, так и в результате радиоактивного распада ^{153}Dy . Последний образуется по реакциям $^{152}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{153}\text{Dy}$, $^{154}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{153}\text{Dy}$, $^{155}\text{Gd}(\alpha, 6n)^{153}\text{Dy}$. Радионуклид ^{153}Dy не удалось идентифицировать в гамма-спектрах. Это связано с низким содержанием легких изотопов гадолиния с массовыми числами 152 и 154 в природной смеси, на которых преимущественно образуется ^{153}Dy . Кроме того, небольшой период полураспада (6,4 ч) не позволяет провести длительное измерение в оптимальной геометрии. Активность ^{153}Tb была измерена после распада ^{153}Dy , следовательно, рассчитанное сечение представляет собой кумулятивное сечение образования ^{153}Tb .

Согласно данным из библиотеки TENDL-2021, основной вклад в образование ^{153}Tb вносят косвенные пути: $^{152}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$ и $^{154}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{153}\text{Dy} \rightarrow ^{153}\text{Tb}$. На рисунке 4-3 показаны модельные сечения образования $^{155}\text{Tb}(\text{cum})$, ^{155}Dy и вклад отдельных процессов.

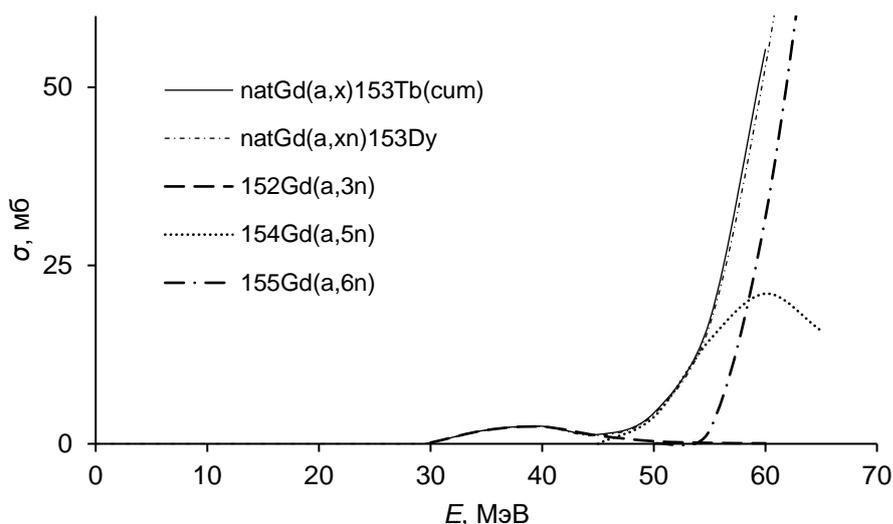


Рисунок 4-3 – Вклад отдельных процессов в кумулятивное сечение образования ^{153}Tb согласно результатам моделирования из библиотеки TENDL-2021

Моделирование предсказывает наличие локального максимума в области ~ 40 МэВ, связанного с реакцией $^{152}\text{Gd}(\alpha, 3n)$. Дальнейший резкий рост сечения в области энергии выше 50 МэВ связан с реакцией на ^{154}Gd , которого в природной смеси на порядок больше (2,18% ^{154}Gd против 0,2% ^{152}Gd в природной смеси). Реакции с вылетом протона $^{nat}\text{Gd}(\alpha, pxn)^{153}\text{Tb}$ согласно результатам моделирования вносят значительно меньший вклад, по вероятности их протекания примерно на порядок ниже, чем $^{nat}\text{Gd}(\alpha, xn)^{153}\text{Dy}$. Экспериментально измеренные сечения (рисунок 4-4) в целом соответствуют ранее опубликованным [268,269] и теоретически рассчитанным. Однако локальный максимум, связанный с процессом $^{152}\text{Gd}(\alpha, 3n)$ сдвинут в область высоких энергий примерно на 5 МэВ относительно результатов моделирования. Также моделирование дает завышенные значения при энергии альфа-частиц выше 50 МэВ.

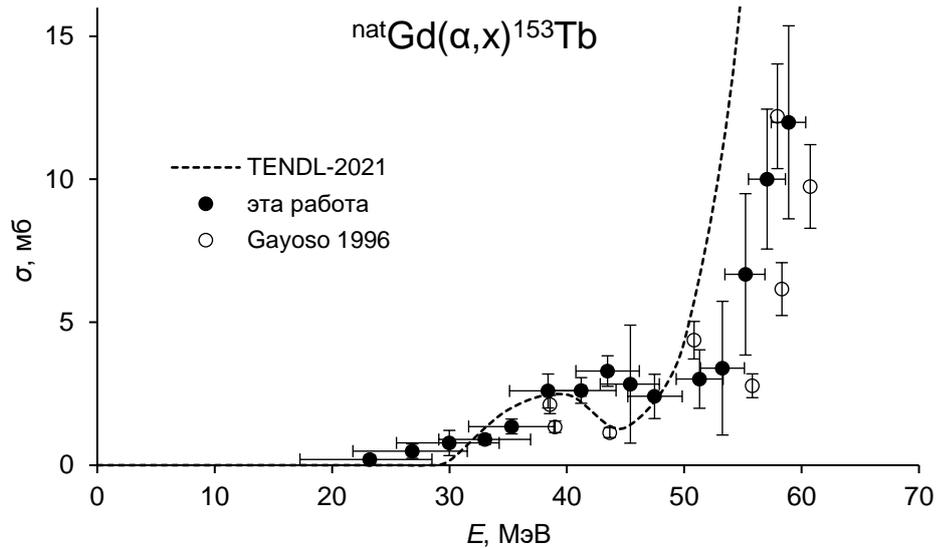


Рисунок 4-4 – Функция возбуждения для образования ${}^{153}\text{Tb}_{\text{cum}}$, полученная в настоящей работе и её сравнение с предыдущими исследованиями и с результатами моделирования

Тербий-154. В облученных мишенях идентифицированы три изомерных состояния тербия с массовым числом 154. Это основное состояние ${}^{154\text{g}}\text{Tb}$ ($T_{1/2}=21,5$ ч) и два метастабильных ${}^{154\text{m}}\text{Tb}$ ($T_{1/2}=9,4$ ч) и ${}^{154\text{m}2}\text{Tb}$ ($T_{1/2}=22,7$ ч). Они образуются по ядерным реакциям ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn}){}^{154}\text{Tb}$. Радионуклид ${}^{154\text{m}}\text{Tb}$ распадается преимущественно по механизму $\epsilon+\beta^+$, и лишь в 21,8% случаев путем изомерного перехода. Для изомера ${}^{154\text{m}2}\text{Tb}$ вероятность изомерного перехода еще меньше и составляет 1,8%. Значительная часть гамма-линий у трех изомеров совпадают. У изомера ${}^{154\text{m}}\text{Tb}$ имеется отличительная гамма-линия 540,18 кэВ (20%), позволяющая определить его активность. Активность ${}^{154\text{m}2}\text{Tb}$ определяли по линии 346,7 кэВ (69%), учитывая вклад в эту линию изомера ${}^{154\text{m}}\text{Tb}$, испускающего при распаде гамма-кванты с той же энергией с вероятностью 1,6%. Активность ${}^{154\text{g}}\text{Tb}$ рассчитывали по самой интенсивной гамма-линии 123,07 кэВ (26%), учитывая вклад ${}^{154\text{m}}\text{Tb}$ и ${}^{154\text{m}2}\text{Tb}$.

Функции возбуждения для реакций ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn}){}^{154}\text{Tb}$, измеренные в данной работе, а также взятые из библиотеки TENDL-2021, представлены на рисунках 4-5, 4-6, 4-7. Образование ${}^{154}\text{Tb}$ становится заметно с 30 МэВ. Дальнейший рост связан

с реакцией $^{154}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{154}\text{Tb}$, имеющей самое высокое расчетное значение сечения из возможных путей образования ^{154}Tb . Сечения образования основного и двух метастабильных состояний увеличиваются с ростом энергии. Причем наиболее вероятным является образование ^{154m}Tb , наименее вероятным $^{154m2}\text{Tb}$. Сечения для рассматриваемой реакции экспериментально измерены впервые.

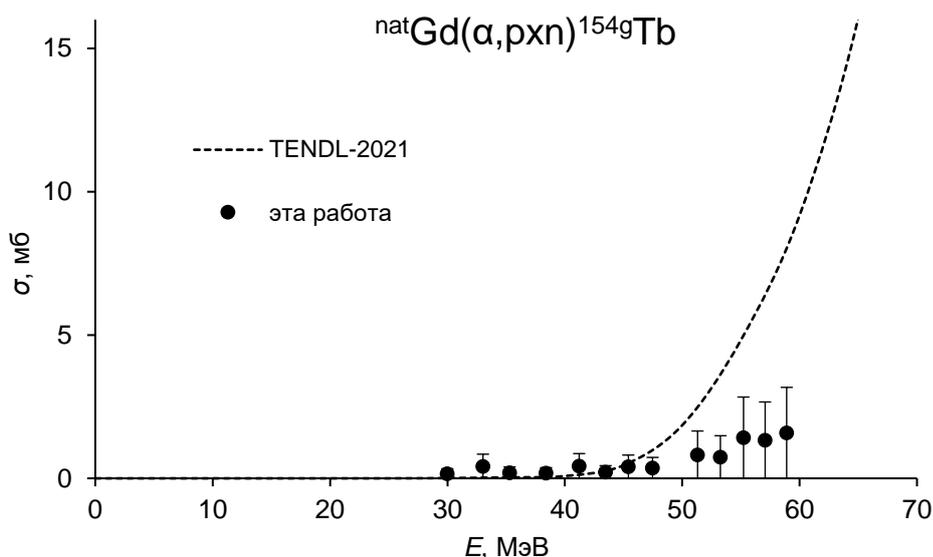


Рисунок 4-5 – Функция возбуждения для образования $^{154g}\text{Tb}_{cum}$, полученная в настоящей работе, и ее сравнение с результатами моделирования TENDL-2021

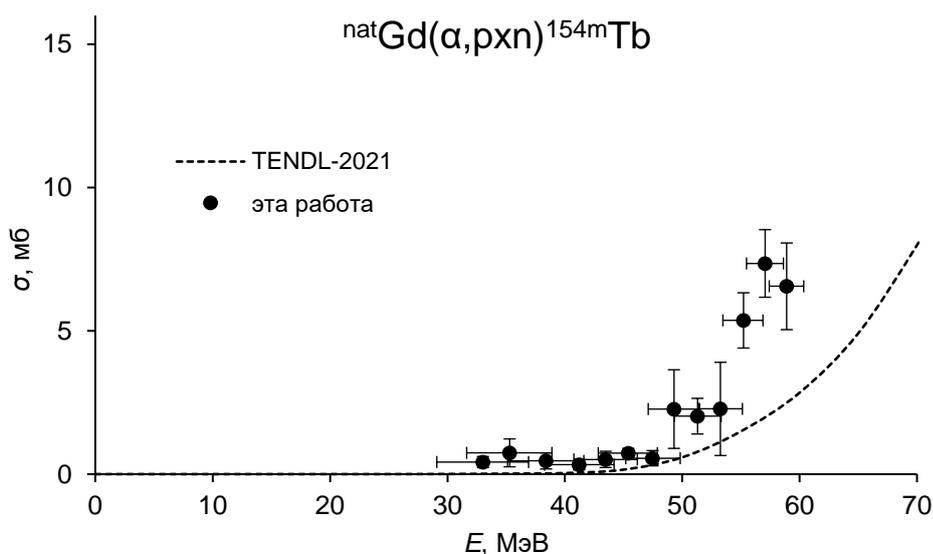


Рисунок 4-6 – Функция возбуждения для образования ^{154m}Tb , полученная в настоящей работе, и ее сравнение с результатами моделирования TENDL-2021

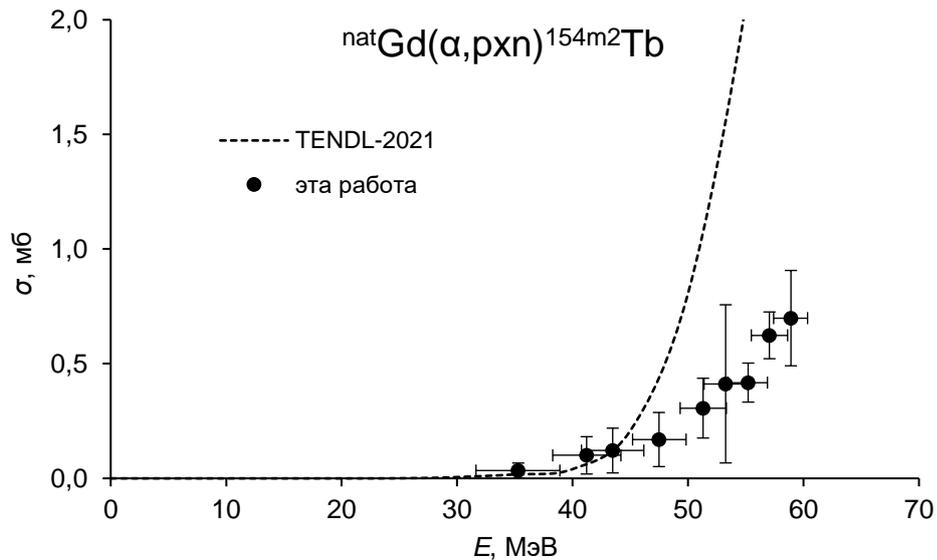


Рисунок 4-7 – Функция возбуждения для образования ${}^{154\text{m}2}\text{Tb}$, полученная в настоящей работе, и ее сравнение с результатами моделирования TENDL-2021

Диспрозий-155 и тербий-155. Образование ${}^{155}\text{Tb}$ происходит как прямым образом по реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn}) {}^{155}\text{Tb}$, так и при радиоактивном распаде ${}^{155}\text{Dy}$. Относительно длинный период полураспада ${}^{155}\text{Dy}$ и ${}^{155}\text{Tb}$ позволяет измерить независимо сечение образования обоих радионуклидов.

Измеренные в настоящей работе сечения реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{xn}) {}^{155}\text{Dy}$ (рисунок 4-8) в области до 50 МэВ в целом соотносятся с полученными в работе [269], а также с результатом моделирования, представленным в TENDL-2021.

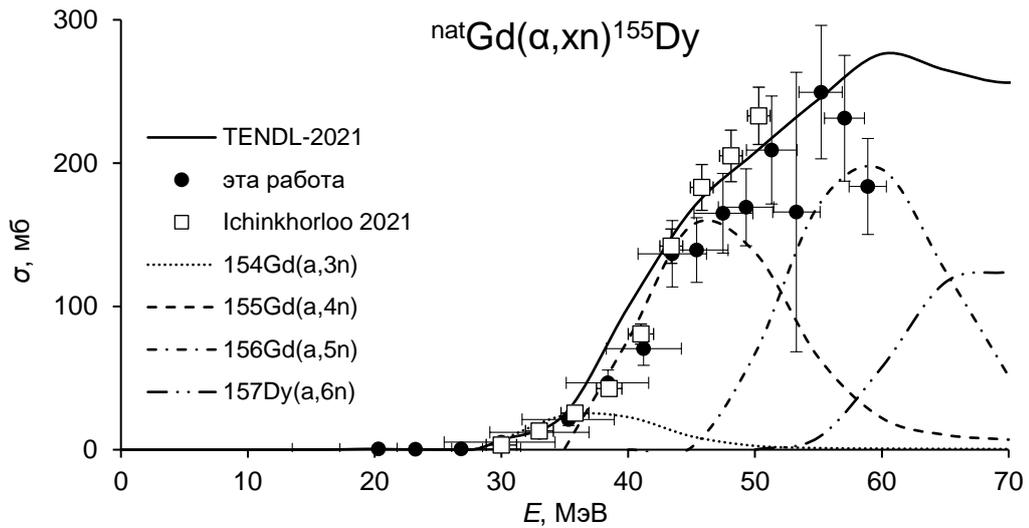


Рисунок 4-8 - Сечения ядерной реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, xn){}^{155}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с литературными данными [269] и результатами моделирования. Показан также вклад отдельных процессов в полное образование ${}^{155}\text{Dy}$ согласно TENDL-2021

Основной вклад в образование ${}^{155}\text{Dy}$ в исследованном диапазоне энергий вносят реакции, протекающие на изотопах ${}^{155}\text{Gd}$ и ${}^{156}\text{Gd}$. Согласно результатам моделирования, реакция ${}^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n){}^{155}\text{Dy}$ имеет максимальное сечение при 45 МэВ. Вторая реакция ${}^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n){}^{155}\text{Dy}$ имеет максимальное сечение при энергии 60 МэВ, таким образом, именно она отвечает за рост функции возбуждения после 45 МэВ. После 55 МэВ экспериментальные сечения снижаются быстрее, чем предсказано моделью.

Также было измерено индивидуальное сечение образования ${}^{155}\text{Tb}$ по реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, pxn){}^{155}\text{Tb}$ (рисунок 4-9).

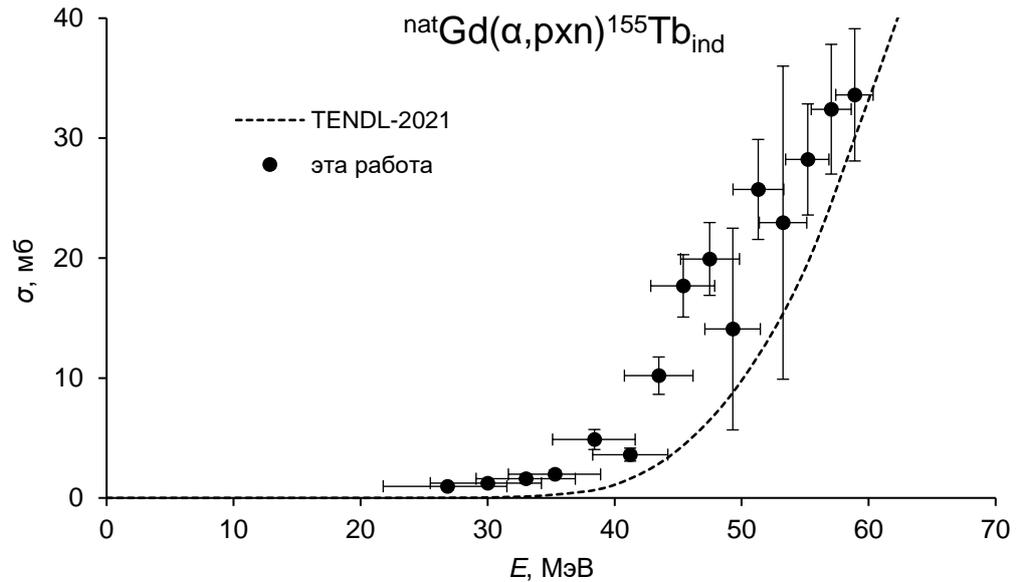


Рисунок 4-9 - Сечения ядерной реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn}) {}^{155}\text{Tb}_{\text{ind}}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования

Кумулятивные сечения образования ${}^{155}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе, хорошо согласуются с измеренными в работе [269] кумулятивными сечениями образования ${}^{155}\text{Tb}$, и несколько превышают полученные Gayoso [268]. Наблюдается удовлетворительное соответствие результатам моделирования TENDL-2021 (рисунок 4-10).

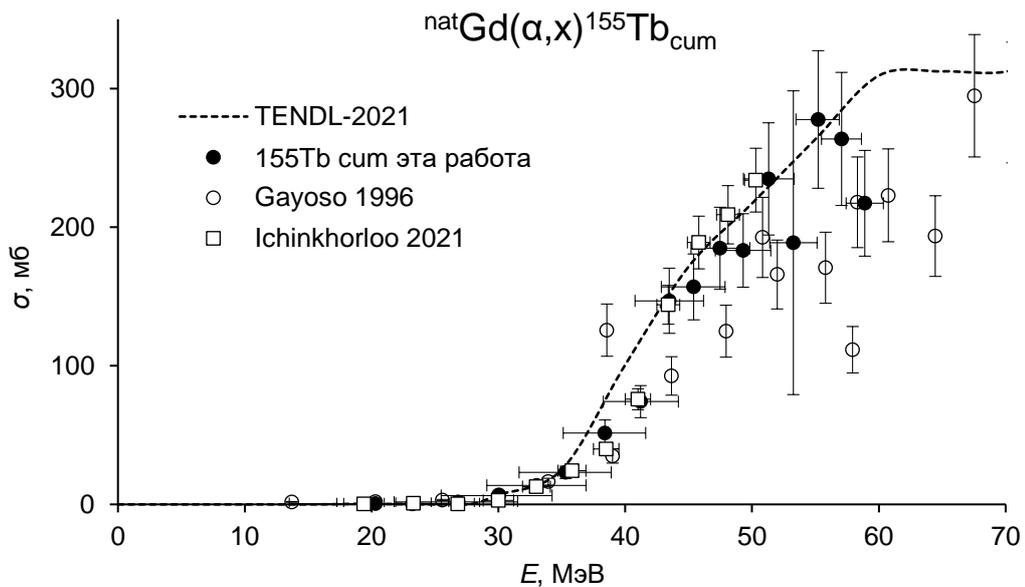


Рисунок 4-10 – Сечения ядерной реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{x}) {}^{155}\text{Tb}_{\text{cum}}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с предыдущими исследованиями [268,269] и с результатами моделирования

Таким образом, ^{155}Tb преимущественно образуется косвенным путем через ^{155}Dy . Прямым путем его получается примерно на порядок меньше.

Тербий-156. ^{156}Tb образуется только по реакциям $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn})^{156}\text{Tb}$ с отщеплением протона и нескольких нейтронов. Сечение таких процессов не превышает 30-40 мб в исследованном диапазоне энергий. Результаты хорошо согласуются с полученными ранее [268,269] (рисунок 4-11) и с результатами моделирования из библиотеки TENDL-2021.

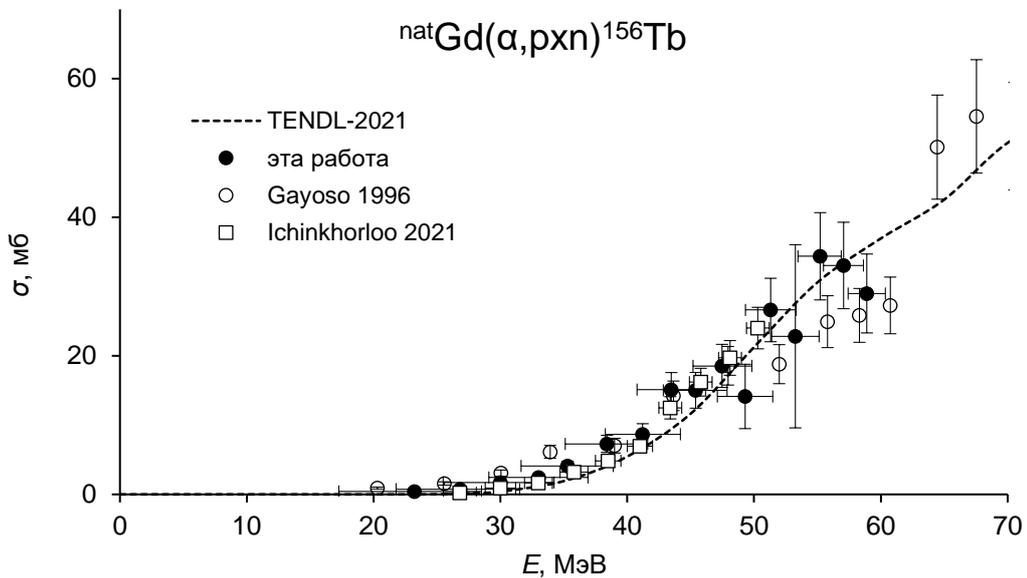


Рисунок 4-11 - Сечения ядерной реакции $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, \text{pxn})^{156}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с предыдущими исследованиями и с результатами моделирования

Диспрозий-157. Вклад в образование ^{157}Dy вносит в основном четыре реакции: $^{155}\text{Gd}(\alpha, 2\text{n})$, $^{156}\text{Gd}(\alpha, 3\text{n})$, $^{157}\text{Gd}(\alpha, 4\text{n})$, $^{158}\text{Gd}(\alpha, 5\text{n})$. Моделирование приводит к функции возбуждения с тремя максимумами - 24, 38 и 55 МэВ, соответствующим преобладанию процессов с отщеплением 2, 3 и 5 нейтронов (рисунок 4-12).

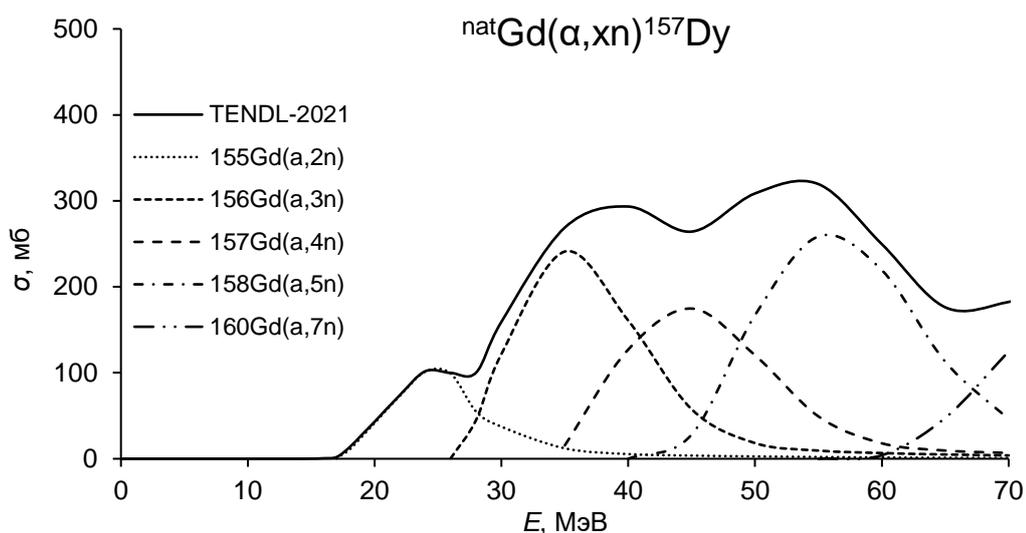


Рисунок 4-12 – Результаты моделирования сечения ядерной реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, xn){}^{157}\text{Dy}$ согласно TENDL-2021 и вклад отдельных процессов

Полученные в настоящей работе результаты в целом хорошо согласуются с результатами моделирования (рисунок 4-13) и несколько ниже полученных ранее [269].

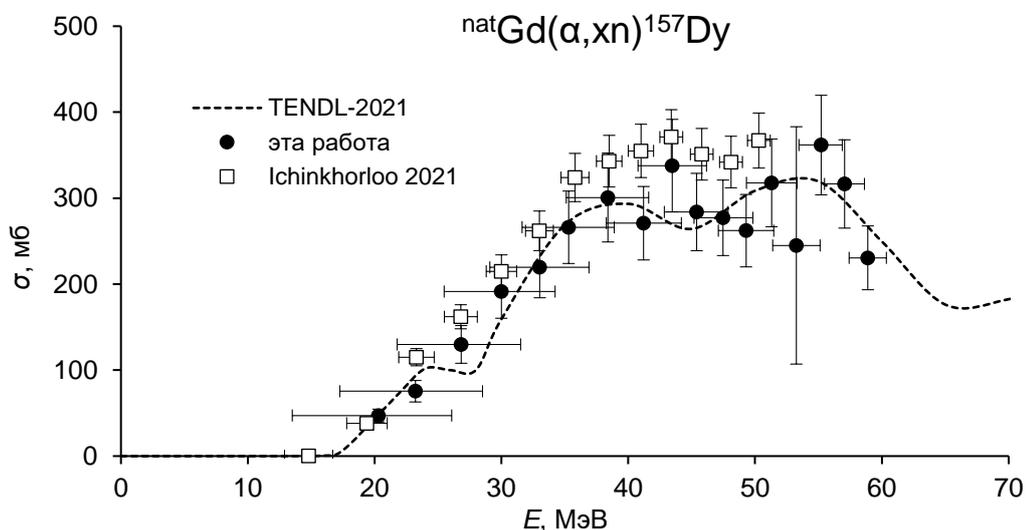


Рисунок 4-13 – Сечения ядерной реакции ${}^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha, xn){}^{157}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования и прежними исследованиями [269]

Гадолий-159. Радионуклид ^{159}Gd может получаться по нескольким реакциям, из которых наиболее важной является $^{160}\text{Gd}(\alpha, n)^{159}\text{Gd}$. Экспериментальные сечения образования ^{159}Gd и результаты моделирования из библиотеки TENDL-2021 представлены на рисунке 4-14.

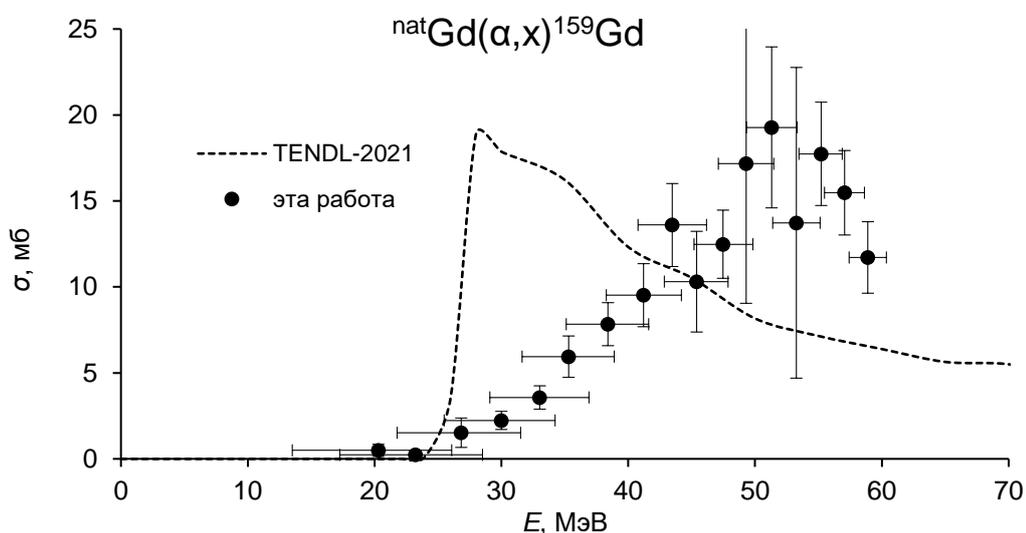


Рисунок 4-14 – Сечения ядерной реакции $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{159}\text{Gd}$, полученные в настоящей работе и их сравнение с результатами моделирования

Теоретически рассчитанная функция возбуждения существенно отличается от экспериментально измеренной. Других экспериментальных данных при анализе литературы не обнаружено.

4.1.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{155}Tb на ^{nat}Gd

На основании рассчитанных сечений реакций на гадолинии естественного изотопного состава были рассчитаны выходы радионуклидов на толстой мишени, результаты представлены на рисунке 4-15.

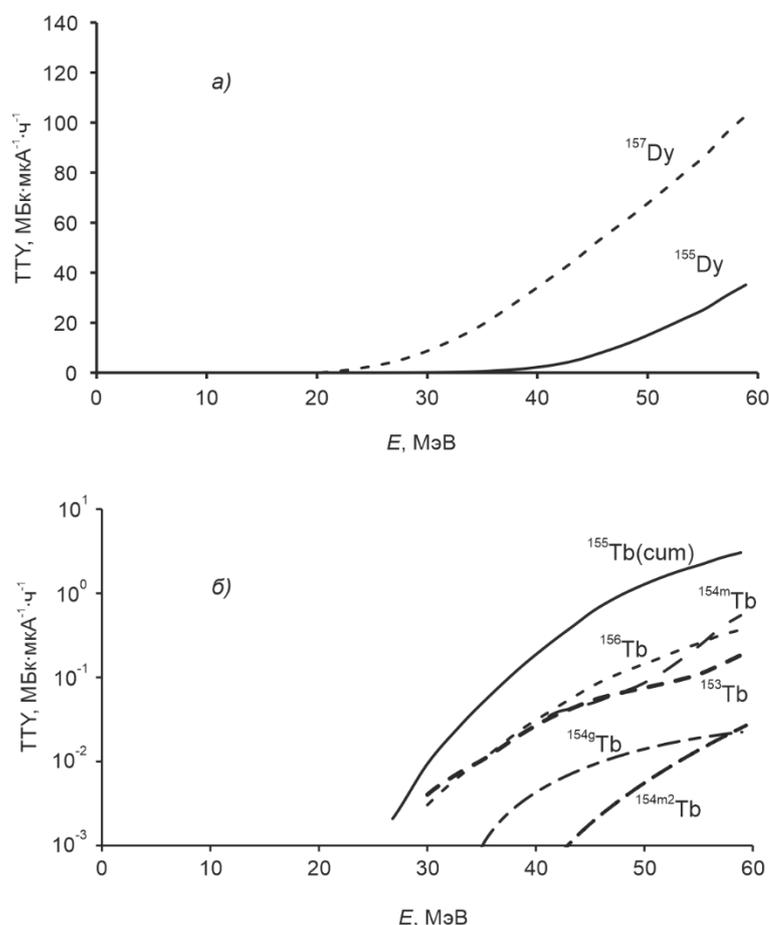


Рисунок 4-15 – Выход изотопов (а) диспрозия и (б) тербия на толстой мишени из гадолиния естественного изотопного состава

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.

Из функций возбуждения, сведенных на одном графике (рисунок 4-16) видно, что добиться повышения радиоизотопной чистоты ^{155}Tb сужением энергетического диапазона налетающих частиц невозможно.

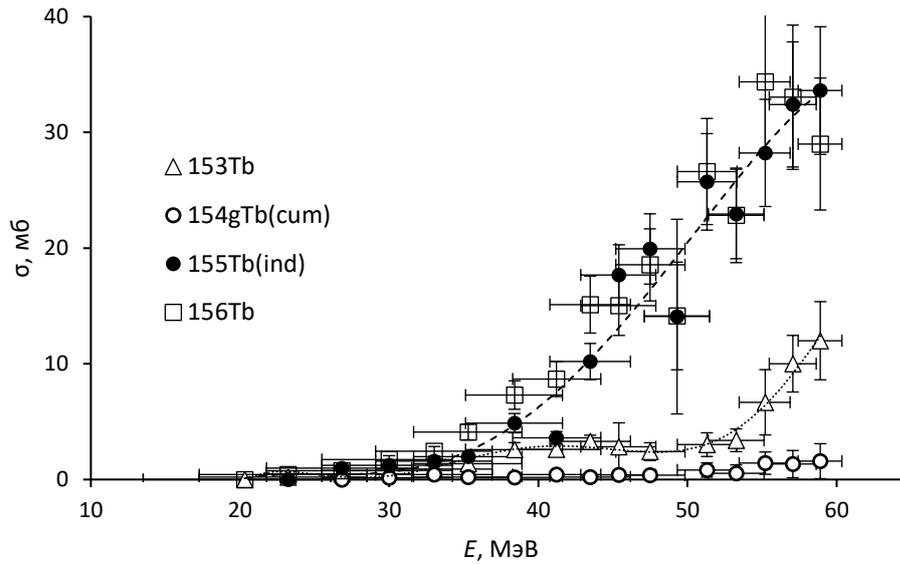


Рисунок 4-16 - Функции возбуждения реакций (α, x) на гадолинии естественного изотопного состава, приводящие к изотопам тербия

Однако существенно сократить количество примесей можно, если использовать промежуточное радиохимическое выделение ^{155}Dy , затем выделить ^{155}Tb после его накопления. На рисунке 4-17 показано накопление ^{155}Tb в препарате ^{155}Dy .

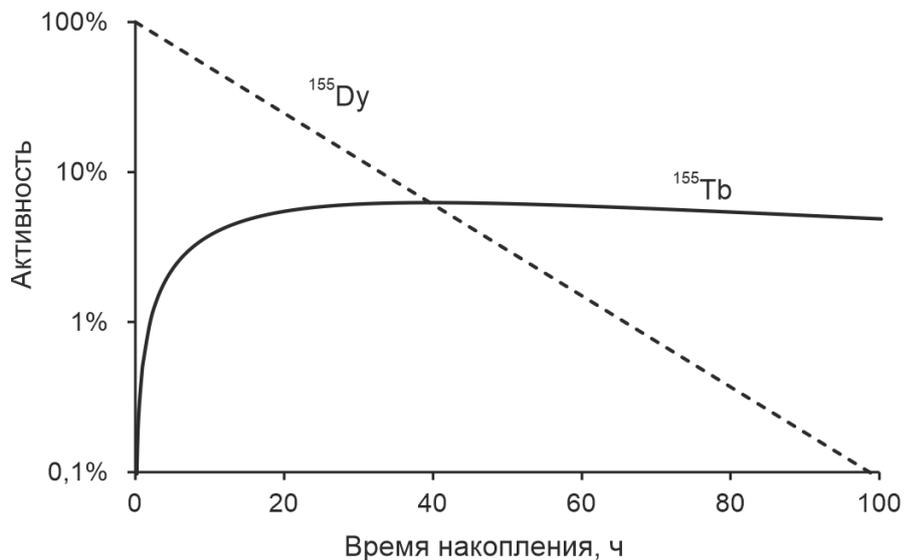


Рисунок 4-17 – Распад ^{155}Dy и накопление ^{155}Tb

Промежуточным выделением ^{155}Dy можно избавиться от примесей ^{156}Tb и изомеров ^{154}Tb . Но, к сожалению, это не избавляет от присутствия нечетных

изотопов тербия – ^{153}Tb и ^{157}Tb , которые тоже образуются при распаде изотопов диспрозия, ^{153}Dy и ^{157}Dy , соответственно.

На рисунке 4-18 приведены функции возбуждения реакций (α, xn) на гадолинии естественного изотопного состава. Поскольку в эксперименте сечение образования ^{153}Dy не определялось, в качестве приближения было взято сечение образования ^{153}Tb , которое можно рассматривать как верхнюю границу значений сечения для ^{153}Dy .

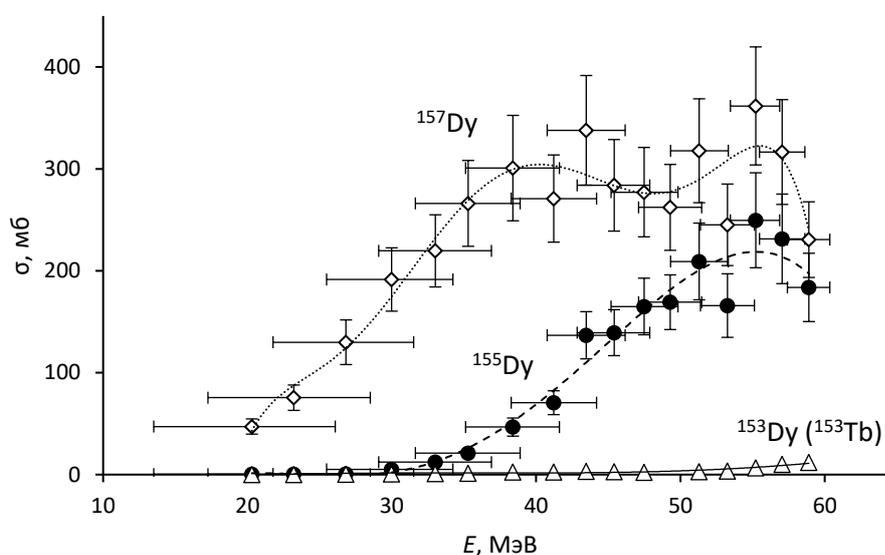


Рисунок 4-18 - Функции возбуждения реакций (α, x) на гадолинии естественного изотопного состава, приводящие к изотопам диспрозия

Доля образующегося ^{153}Tb относительно невелика (около 5% от активности ^{155}Tb) 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 целевого радионуклида при энергии пучка, равной 60 МэВ. Это почти в 4 раза снижает удельную активность, и как следствие, может понизить эффективность целевых радиофармпрепаратов.

4.2. Ядерная реакция $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)$ как путь получения ^{155}Tb 4.2.1. Мониторинг параметров пучка при облучении мишеней из $^{155}\text{enrGd}$ альфа-частицами

В процессе облучения проводилось уточнение энергии и тока пучка по серии фольг-мониторов, установленных между основными мишенями. В этом эксперименте были использованы фольги из алюминия. На рисунке 4-19 приведены сравнения сечений, полученных в работе после коррекции тока и энергии с рекомендованными МАГАТЭ значениями сечений для мониторинговых реакций. В целом наблюдается удовлетворительное соответствие между экспериментальными и рекомендованными данными

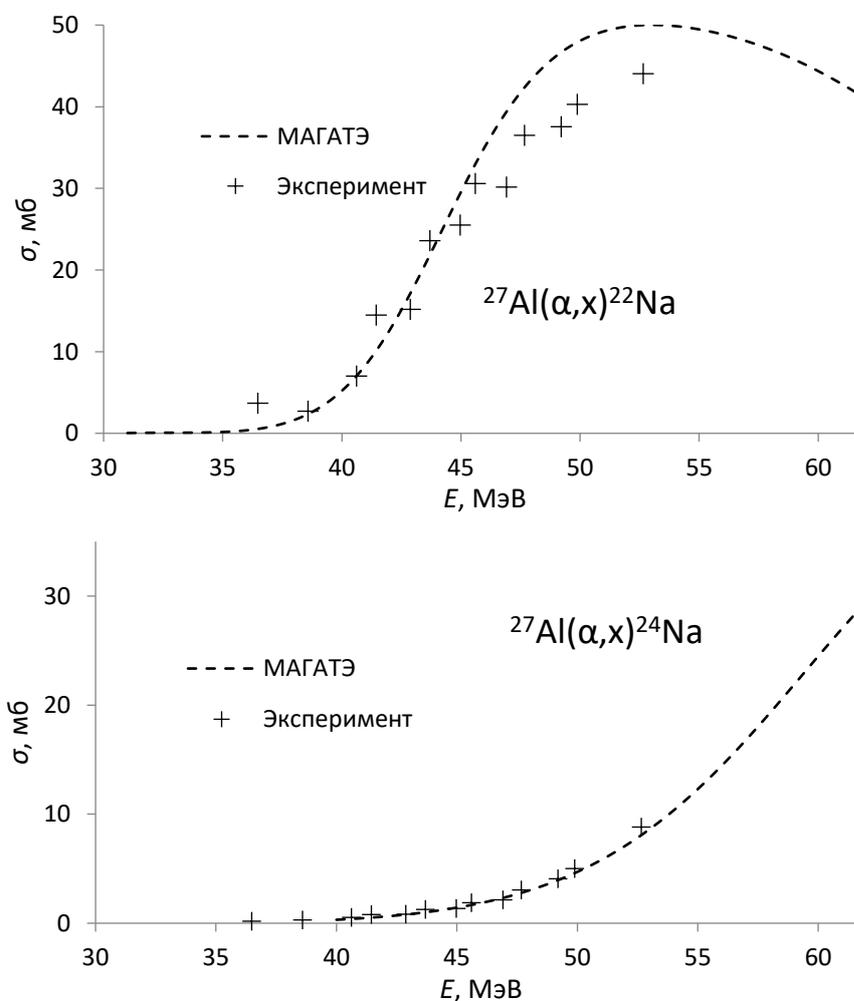


Рисунок 4-19 - Функции возбуждения мониторинговых реакций $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{24}\text{Na}$ и $^{27}\text{Al}(\alpha, x)^{22}\text{Na}$

4.2.2. Анализ радионуклидного состава облученных мишеней из $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$

Облучение мишеней из материала, обогащенного по изотопу с массовым числом 155 приводит к существенно меньшему количеству продуктов по сравнению с облучением природной смеси изотопов. Поскольку степень обогащения материала относительно невысока $90,40 \pm 0,40$ то нужно также принимать во внимание возможные реакции на основной примеси - ^{156}Gd , присутствующей в количестве 7,43%. Далее при описании эксперимента будет использовано обозначение $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$, чтобы отличить обогащенный материал от конкретного типа ядер ^{155}Gd . Продукты реакции на $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ приведены в таблице 4-4.

Таблица 4-4 – Продукты активации, идентифицированные в облученных мишенях из $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$

Радионуклид	$T_{1/2}$	Вид распада	Основные пути образования	Q, МэВ	E_γ , кэВ (I_γ %)
^{155}Tb	5,32 сут.	ϵ	$^{155}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{155}\text{Tb}$	-21,42	86,55 (32)
			$^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	-32,77	105,32 (25,1)
			$^{156}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{155}\text{Tb}$	-29,95	180,08 (7,5)
			$^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	-41,31	262,27 (5,3)
^{156}Tb	5,35 сут.	$\epsilon + \beta^+$	$^{155}\text{Gd}(\alpha, p2n)^{156}\text{Tb}$	-14,50	88,97 (18)
			$^{156}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{156}\text{Tb}$	-23,04	199,19 (41) 356,38 (13,6) 534,29 (67) 1222,44 (31)
^{155}Dy	9,9 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy}$	-32,77	184,56 (3,37)
			$^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy}$	-41,31	226,92 (68,4)
^{157}Dy	8,14 ч	$\epsilon + \beta^+$	$^{155}\text{Gd}(\alpha, 2n)^{157}\text{Dy}$	-16,36	182,42 (1,33)
			$^{156}\text{Gd}(\alpha, 3n)^{157}\text{Dy}$	-24,90	326,34 (93)

4.2.3. Функции возбуждения реакций $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha, x)$

Для измерения функций возбуждения мишенную конструкцию, включающую 9 тонких мишеней из $^{155\text{-enr}}\text{Gd}_2\text{O}_3$ на титановой подложке, облучили пучком альфа-частиц энергией ~ 54 МэВ. Активационным методом были получены

сечения ядерных реакций, как это было описано в главе 2. В таблице 4-5 приведены экспериментально измеренные сечения в численном виде.

Таблица 4-5 – Сечения реакций $^{155}\text{enrGd}(\alpha, x)$, мб

E, МэВ	$^{155}\text{Tb}_{\text{ind}}$	$^{155}\text{Tb}_{\text{cum}}$	^{156}Tb	^{155}Dy	^{157}Dy
53,7±0,6	122±23	838±138	69,2±12,1	716±121	45,7±8,1
50,9±0,6	113±22	980±157	72,4±12,1	867±138	55,5±9,7
48,8±0,6	106±20	1018±161	75,4±12,4	912±145	68,0±11,5
44,9±0,7	65,1±12,2	829±132	72,7±12,7	764±121	106±18
42,7±0,8	50,7±34,5	582±93	62,7±10,4	531±86	137±23
40,4±0,9	20,8±3,7	225±36	38,0±6,4	204±33	132±22
38,3±1,0	14,9±2,5	88,9±14,1	31,0±5,0	74,0±12,0	184±30
36,2±1,1	6,24±1,10	17,0±3,0	22,0±3,6	10,8±1,8	240±39
33,1±1,2	3,50±0,61	4,66±1,38	9,43±1,51	1,16±0,30	345±56

Диспрозий-155 и тербий-155. Тербий-155 образуется как по прямой реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{155}\text{Tb}$, так и в результате косвенного процесса $^{155}\text{Gd}(\alpha, 4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$. Также возможны процессы $^{156}\text{Gd}(\alpha, p4n)^{155}\text{Tb}$ и $^{156}\text{Gd}(\alpha, 5n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$. Распад ^{155}Dy с образованием ^{155}Tb происходит относительно медленно ($T_{1/2}=9,9$ ч), что позволяет измерить сечения образования ^{155}Dy и ^{155}Tb по отдельности. Других работ, в которых исследуются реакции облучения ^{155}Gd альфа-частицами в литературе не найдено, поэтому сопоставление проведено только с результатами моделирования, взятыми из библиотеки TENDL-2021. При моделировании использовали изотопный состав, соответствующий реальному эксперименту. Сечения ядерной реакции $^{155}\text{enrGd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy}$ вместе с результатами моделирования, представлены на рисунке 4-20.

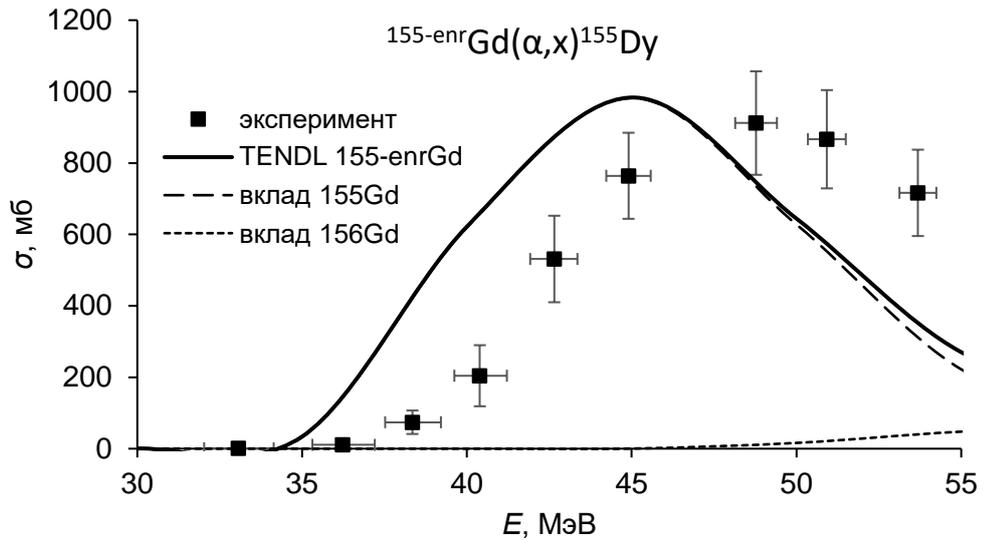


Рисунок 4-20 - Сечения ядерной реакции $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования для соответствующего изотопного состава. Также показан вклад отдельных изотопов

Экспериментально измеренное сечение реакции $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy}$ достигает максимального значения в ~ 1000 мб при энергии около 49 МэВ. Расчетная величина максимума сдвинута примерно на 4 МэВ в область низких энергий, при этом максимальная величина сечения близка к экспериментальной. Результаты расчетов сечений образования ^{155}Tb (индивидуального и кумулятивного) представлены на рисунке 4-21 и рисунке 4-22. Они также сопоставлены с данными из библиотеки TENDL-2021.

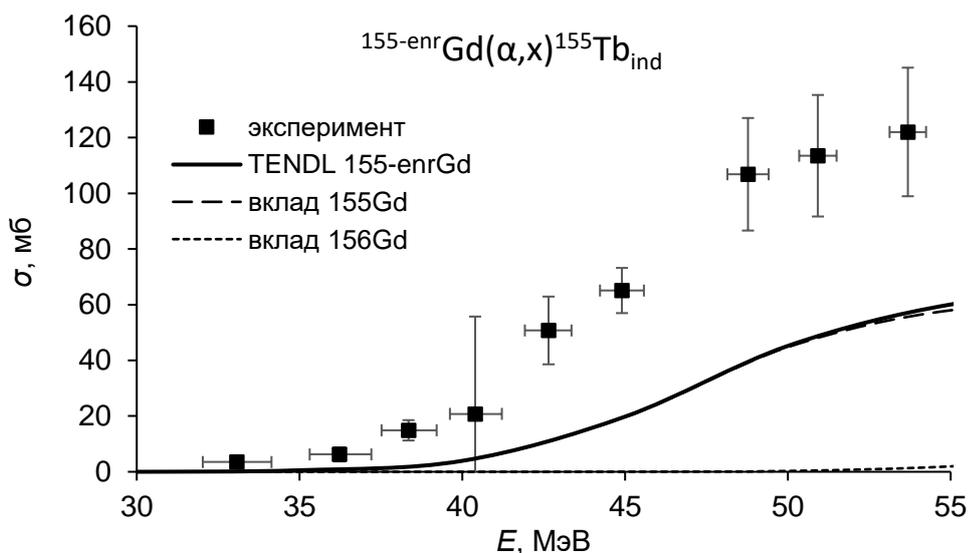


Рисунок 4-21 – Индивидуальные сечения ядерной реакции $^{155}\text{-enrGd}(\alpha, x)^{155}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования

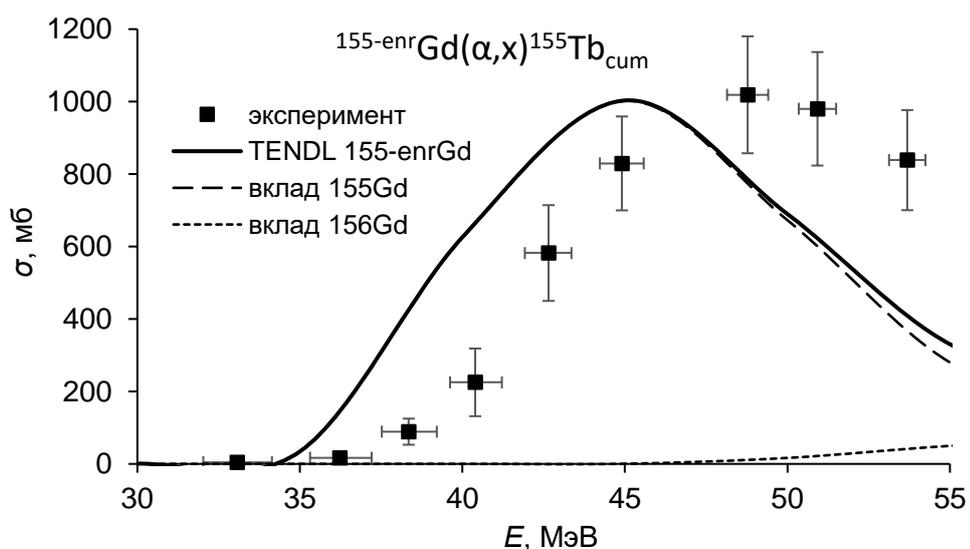


Рисунок 4-22 – Кумулятивные сечения ядерной реакции $^{155}\text{-enrGd}(\alpha, x)^{155}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования

Как и ожидалось из результатов моделирования и результатов экспериментов с естественной изотопной смесью, ^{155}Tb образуется в основном по косвенному пути. Индивидуальное сечение реакции, хотя и оказалось в 2 раза больше рассчитанного, все же примерно на порядок меньше кумулятивного. Максимальное значение сечения в ~ 1100 мб достигается при энергии ~ 49 МэВ.

^{156}Tb образуется преимущественно в результате ядерной реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha, p2n)^{156}\text{Tb}$ и в меньшей степени на примеси ^{156}Gd по реакции $^{156}\text{Gd}(\alpha, p3n)^{156}\text{Tb}$. Сечения этих реакций относительно невелики в сравнении с величинами характерными для реакций типа (α, xn) . Экспериментально полученные сечения образования ^{156}Tb представлены на рисунке 4-23 вместе с данными, взятыми из библиотеки TENDL-2021. Как видно из рисунка 4-23, максимум сечения достигается также примерно при 48 МэВ, что примерно на 6 МэВ ниже, чем предсказывают данные моделирования.

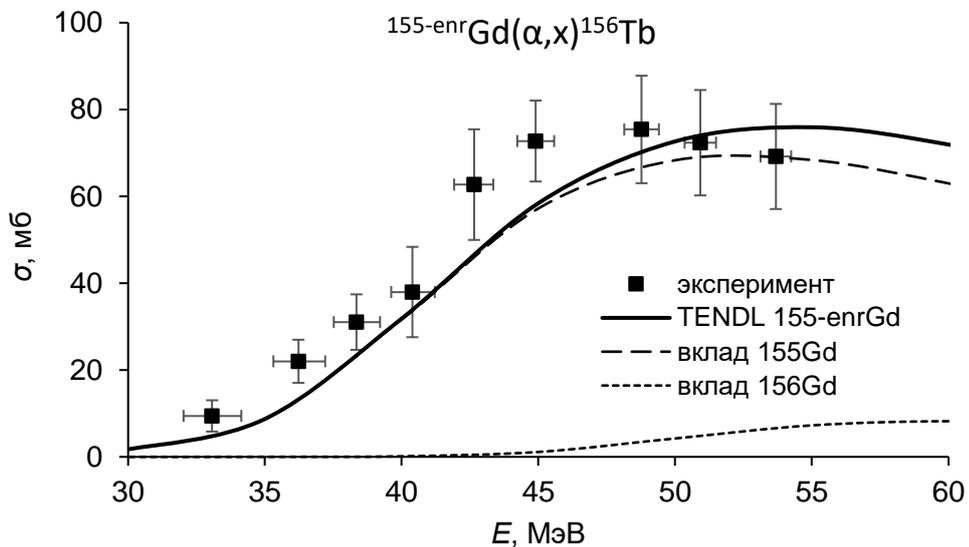


Рисунок 4-23 – Сечения ядерной реакции $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha, x)^{156}\text{Tb}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования

^{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 4-24. Экспериментально измеренные сечения значительно отличаются от результатов моделирования.

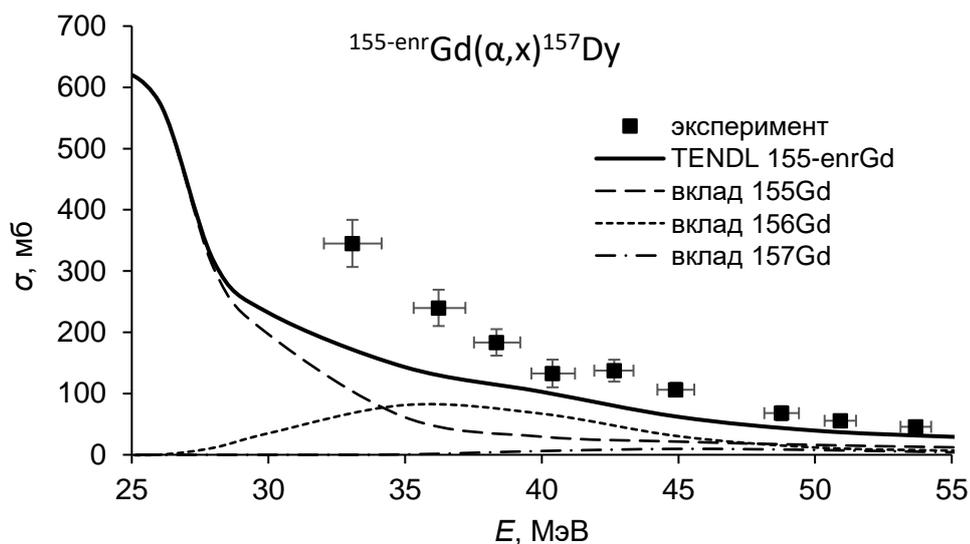


Рисунок 4-24 – Сечения ядерной реакции $^{155\text{-enr}}\text{Gd}(\alpha, x)^{157}\text{Dy}$, полученные в настоящей работе, и их сравнение с результатами моделирования

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.

4.2.4. Выходы радионуклидов и возможность наработки ^{155}Tb на $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$

На основании измеренных сечений реакций под действием альфа-частиц на обогащенном материале $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ были также рассчитаны выходы на толстой мишени целевого продукта и радиоизотопных примесей, результаты представлены на рисунке 4-25.

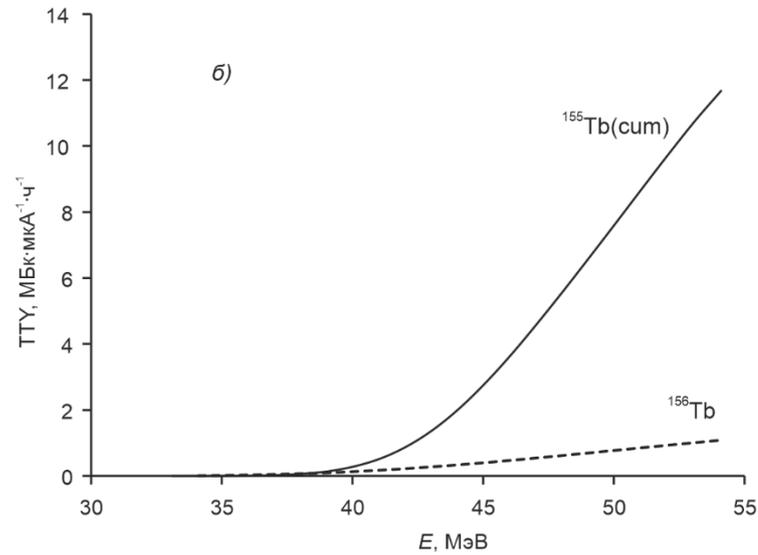
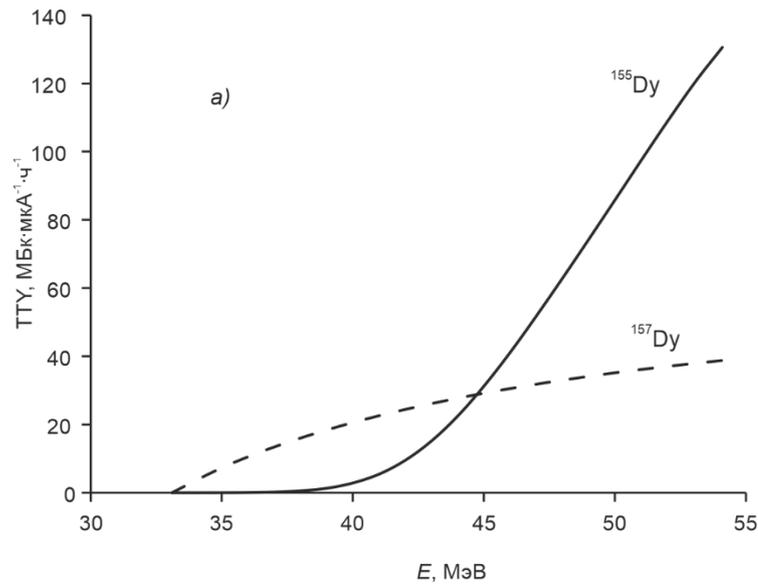


Рисунок 4-25 – Выход на толстой мишени $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ радионуклидов (а) диспрозия и (б) тербия в области энергий от 33 МэВ

Прямая наработка ^{155}Tb облучением $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ без изотопных примесей невозможна, поскольку в том же энергетическом диапазоне образуется ^{156}Tb . Однако, косвенный путь позволяет получить ^{155}Dy с минимальной примесью ^{157}Dy . На рисунке 4-26 приведены функции возбуждения реакций (α, xn) на гадолинии обогащенном по изотопу ^{155}Gd .

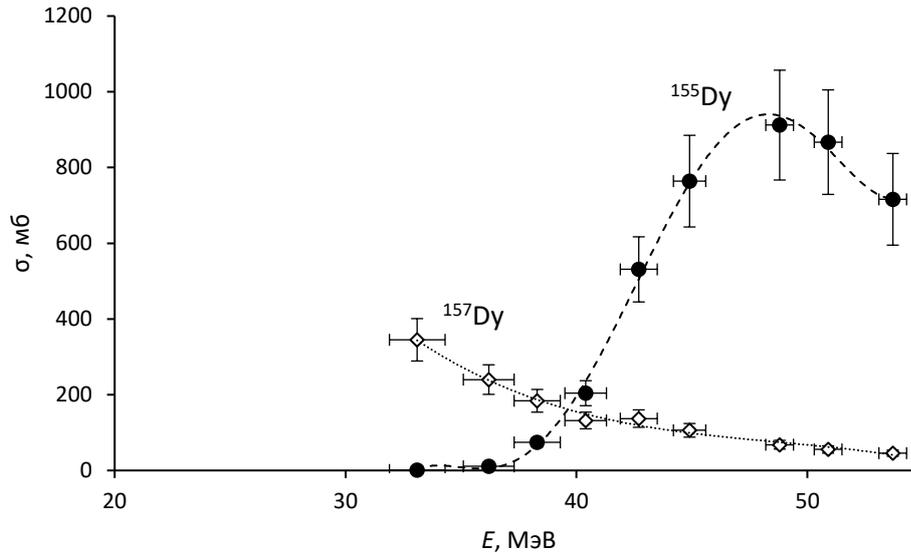


Рисунок 4-26 – функции возбуждения реакций (α, xn) на гадолинии обогащенном по изотопу ^{155}Gd

4.3. Получение ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy

Предложенная концепция получения ^{155}Tb по реакции $^{nat}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ с выделением промежуточного продукта ^{155}Dy была реализована практически. Для этого одна из мишеней из природного гадолиния, облученного альфа-частицами, была подвергнута переработке. Гадолиний, диспрозий и тербий были разделены хроматографически на колонке с сорбентом LN Resin на основе HDEHP. Механизм экстракции подробно описан в разделе 1.6, там же приведены коэффициенты распределения. Процедура хроматографического разделения в общих чертах описана в главе 2. Схема разделения приведена на рисунке 4-27.

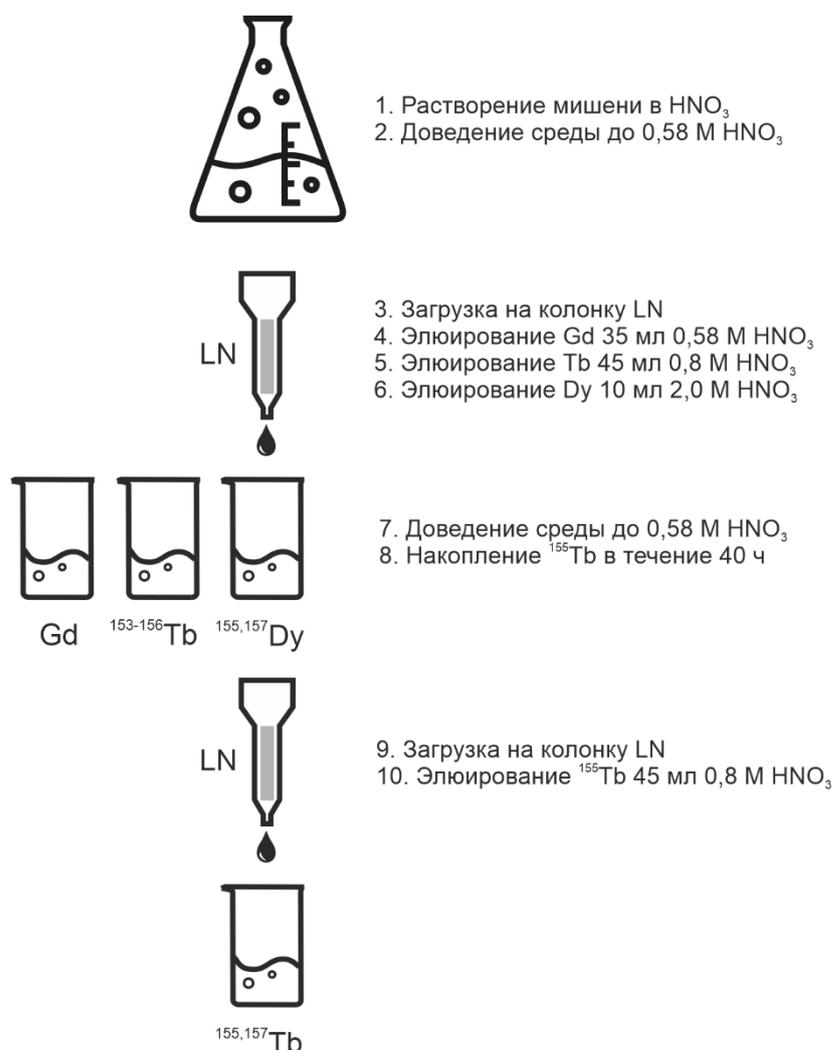


Рисунок 4-27 – Схема выделения ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy из облученной гадолиниевой мишени

Наибольшую сложность представляло отделение материала мишени – гадолиния, так как он находится в большом избытке по отношению к остальным компонентам. Во многих исследованиях, в частности в [157,227] было отмечено, что эффективность экстракционно-хроматографического разделения РЗЭ сильно снижается при увеличении массы, даже в тех случаях, когда предел сорбционной емкости не достигается. Чтобы определить возможности метода, было проведено разделение с разными массами гадолиния. На рисунке 4-28 приведены профили элюирования для различной массы гадолиния.

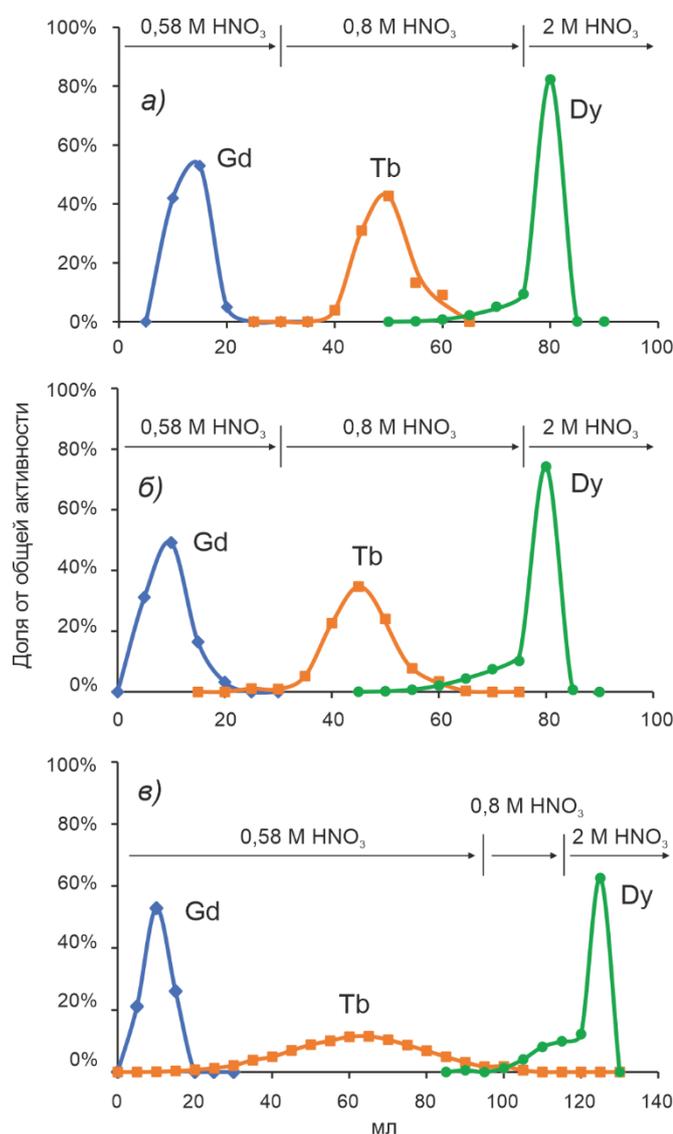


Рисунок 4-28 – Профили элюирования Gd – Tb – Dy на Ln Resin в азотнокислой среде. Масса гадолиния (а) 2 мг/г, (б) 20 мг/г, (в) 40 мг/г. Масса сорбента 1 г, колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

Из приведенных на рисунке 4-28 результатов видно, что разделение РЗЭ при загрузке на колонку 2 и 20 мг/г происходит эффективно, а при загрузке 40 мг/г профили элюирования заметно меняются. Тербий начинает выходить совместно с гадолинием уже при концентрации азотной кислоты 0,58 М, поэтому схема элюирования была несколько изменена в сравнении с меньшими нагрузками. Диспрозий не удерживается сорбентом при концентрации азотной кислоты 0,8 М, даже после того, как гадолиний был смыт полностью. Радиохимический выход диспрозия при нагрузках 2 и 20 мг/г составляет $97\pm 2\%$,

при 40 мг/г уменьшается до 93 ± 2 %. Радиоизотопов Gd и Tb в диспрозиевой фракции гамма-спектрометрическим методом обнаружено не было, за исключением изотопов $^{153,155}\text{Tb}$, образующихся при распаде изотопов диспрозия. 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.

Через 30 ч было проведено выделение ^{155}Tb , накопившегося при распаде ^{155}Dy . Хотя это время не является оптимальным с точки зрения накопления тербия, оно было выбрано для того, чтобы иметь возможность гамма-спектрометрически измерять активность ^{155}Dy . Рисунок 4-29 демонстрирует выделение ^{155}Tb , накопившегося при распаде ^{155}Dy .

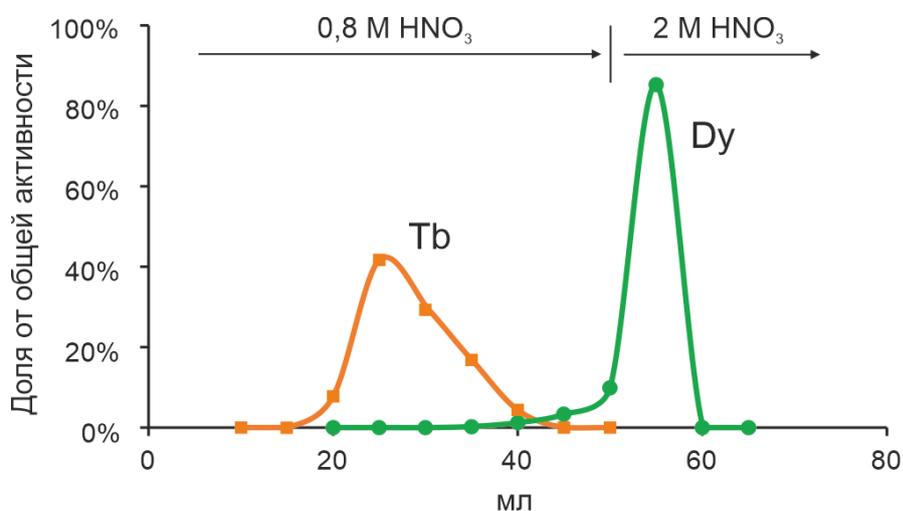


Рисунок 4-29 – Выделение ^{155}Tb , накопившегося в диспрозиевой фракции

На рисунке 4-30 приведены спектры гамма-излучения облученной мишени, диспрозиевой фракции после первого хроматографического разделения, и тербиевой фракции после второго разделения. 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 .

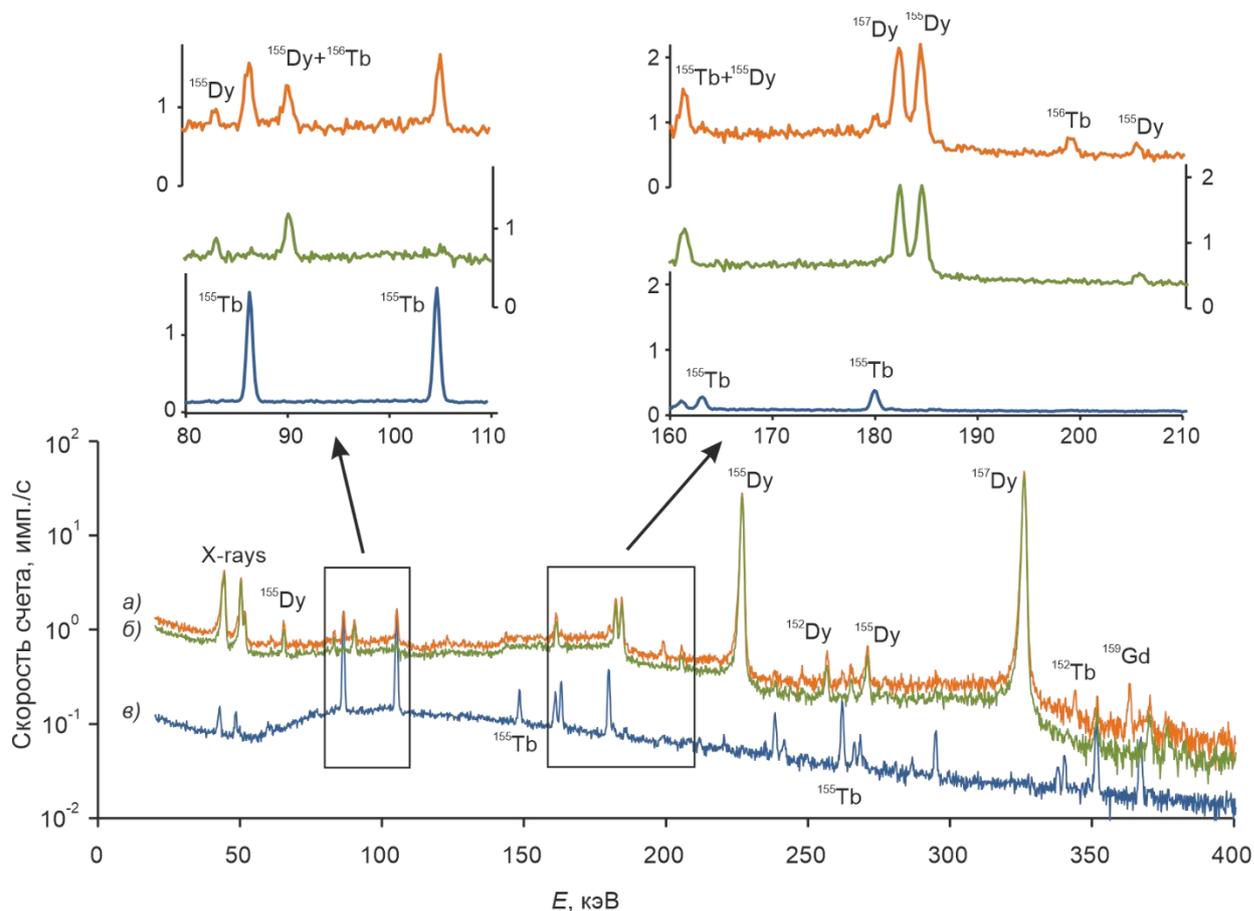


Рисунок 4-30 – Фрагменты гамма-спектров (а) образца облученной мишени (энергия альфа-частиц 49,3 МэВ); (б) диспрозиевой фракции; и (в) препарата ^{155}Tb .
 Время измерения ~ 400 с, 700 с и 3600 с, соответственно. Спектр образца облученной мишени и диспрозиевой фракции получен через 6 ч после ЕОВ, спектр препарата ^{155}Tb через 2 суток после ЕОВ

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

Максимум сечения реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha, x)^{155}\text{Dy}$ находится в области энергий ~49 МэВ, большая часть функции возбуждения находится в области >40 МэВ. Это приводит к естественному решению эффективно использовать энергию пучка в области ниже 40 МэВ. Учитывая, что ^{152}Tb является изотопной парой к ^{155}Tb и другим изотопам тербия, было выполнено исследование возможности

одновременной наработки ^{152}Tb и ^{155}Tb [270]. Для получения ^{152}Tb была выбрана ранее исследованная в этой работе реакция $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$. Функция возбуждения этой реакции имеет максимум при ~ 38 МэВ.

Для практической проверки концепции было изготовлено две мишени толщиной $21,4 \text{ мг/см}^2$ для $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ и $21,7 \text{ мг/см}^2$ для $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$. Подробности методики изготовления и облучения мишеней приведены в главе 2. Диапазон энергий альфа-частиц на первой по ходу пучка мишени $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ составляет $50,2 \rightarrow 48,5$ МэВ, во второй мишени $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$ диапазон энергий составляет $37,6 \rightarrow 35,5$ МэВ. Диапазоны энергий подбирались так, чтобы примерно соответствовать максимумам функций возбуждения соответствующих ядерных реакций (рисунок 4-31).

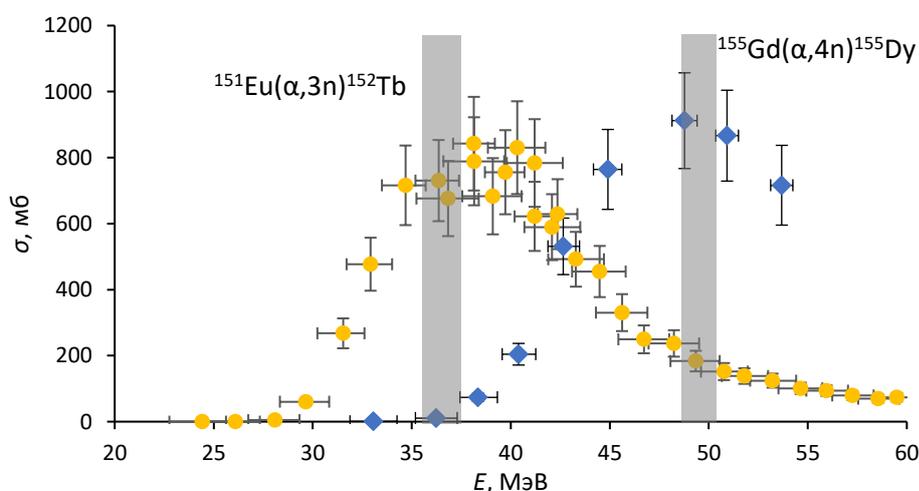


Рисунок 4-31 – Диапазоны энергии пучка, соответствующие потерям энергии альфа-частиц в мишенях из $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$ и $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$. Также на рисунке показаны функции возбуждения соответствующих ядерных реакций

На рисунке 4-32 показан гамма-спектр выделенной фракции ^{152}Tb , полученный через сутки после ЕОВ. Отделение тербия от материала мишени было ранее исследовано в работах [132,271]. Поскольку масса материала мишени в данном случае 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. Выход ^{152}Tb составил более 90%. Химическая чистота проверялась методом ICP-OES. Содержание примесей составило: Eu $0,339\pm 0,025$ ppm; Gd $0,227\pm 0,017$ ppm.

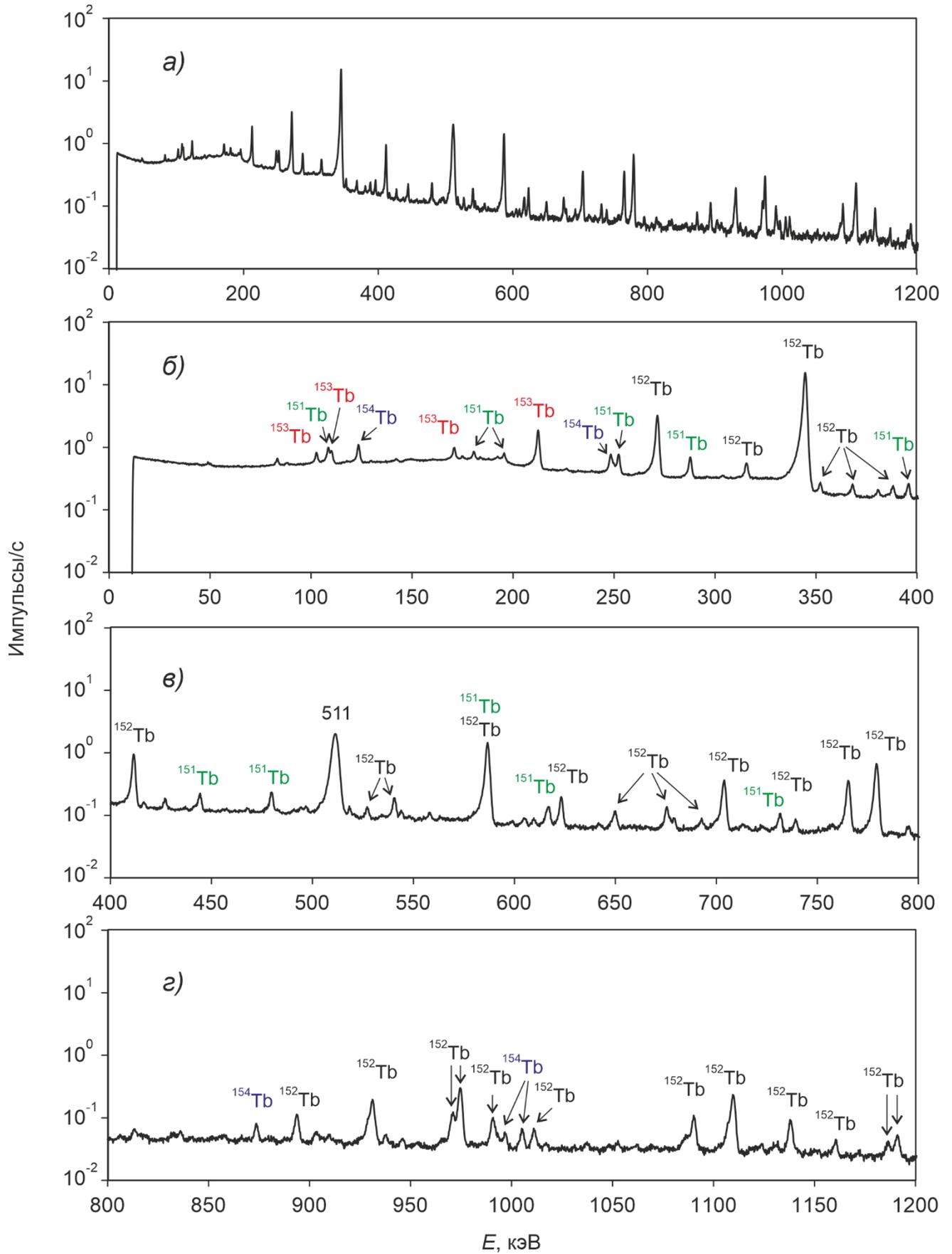


Рисунок 4-32 – Гамма-спектр выделенной фракции ^{152}Tb , (а) весь спектр, (б-г) фрагменты с большим увеличением

^{155}Tb получали через промежуточное образование ^{155}Dy . Методика выделения была описана выше. $^{155,157}\text{Dy}$ выделяли в день облучения мишеней, накопление ^{155}Tb происходило в течение 40 ч, затем выделяли тербий. Гамма-спектр облученной мишени, а также гамма-спектр выделенного препарата ^{155}Tb , полученный через 3 дня после EOB, приведен на рисунке 4-33. Химическая чистота проверялась методом ICP-OES. Содержание примесей составило: Gd $0,22\pm 0,017$ ppm; Dy $0,082\pm 0,06$ ppm. Характеристики выделенных препаратов сведены в таблице 4-6.

Таблица 4-6 – Результат облучения тандемной мишени (время облучения 2,5 ч, ток 0,15 мкА)

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

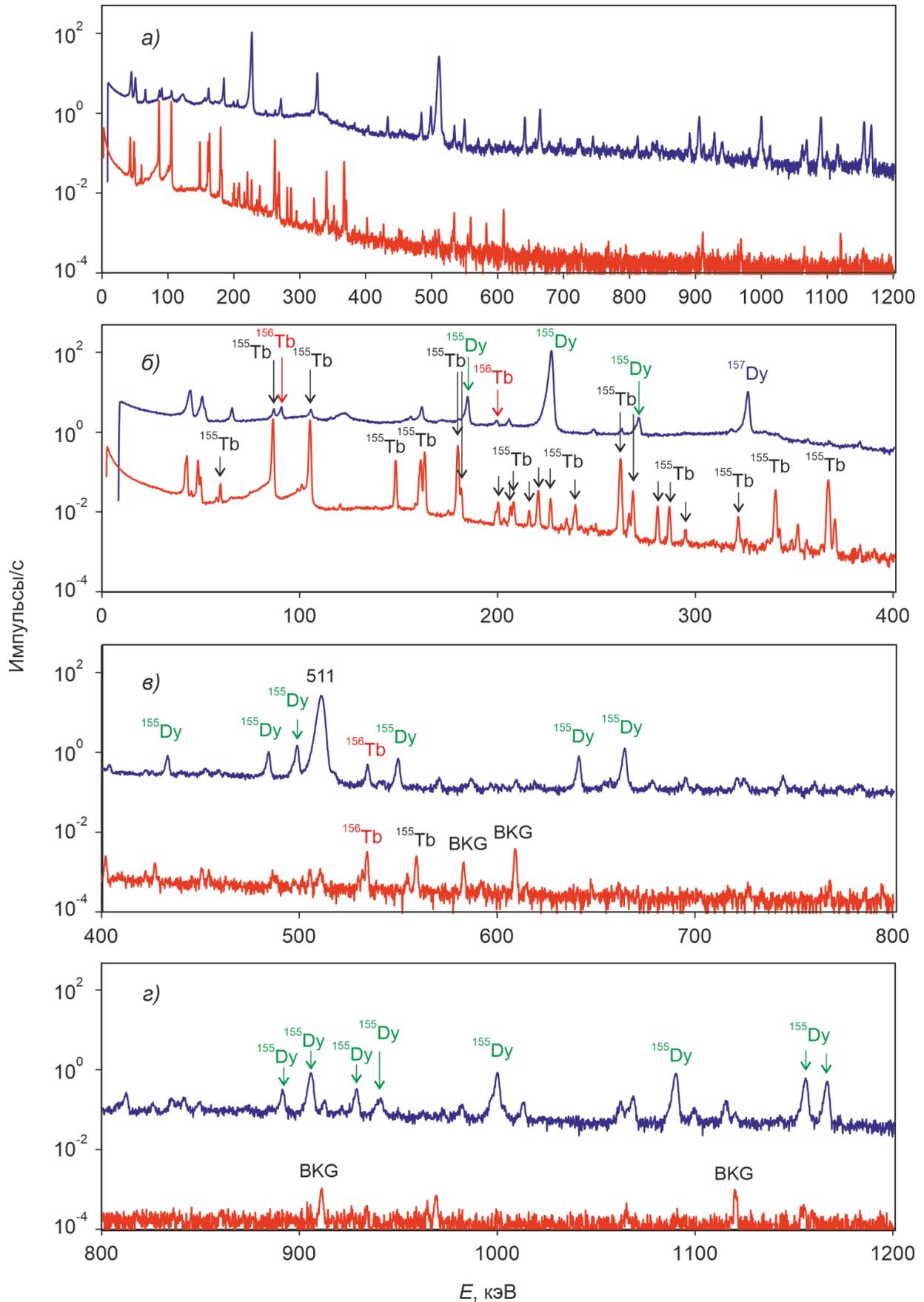


Рисунок 4-33 – Гамма-спектр облученной мишени (синий цвет) и выделенной фракции ^{155}Tb (красный цвет). Отдельно показан весь спектр (а) и увеличенные фрагменты (б-г)

4.5. Сравнение реакций $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$ с другими способами получения ^{155}Tb

^{155}Tb можно получить облучением протонами [125–127] и дейтронами [128–130] мишеней из изотопов гадолиния, а также облучением альфа-частицами мишеней из изотопов европия [126,131,132]. Большинство этих реакций приводит к образованию побочных продуктов – изотопов тербия с массовыми числами 153, 154, 156 и других. Единственная реакция, которая дает ^{155}Tb без побочных продуктов – это $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$, в том случае, если удерживать энергию ниже порога образования ^{154}Tb равного 10,8 МэВ. Сечение реакции, оцененное в работе [263] по экспериментальным данным [125,272] приведено на рисунке 4-34.

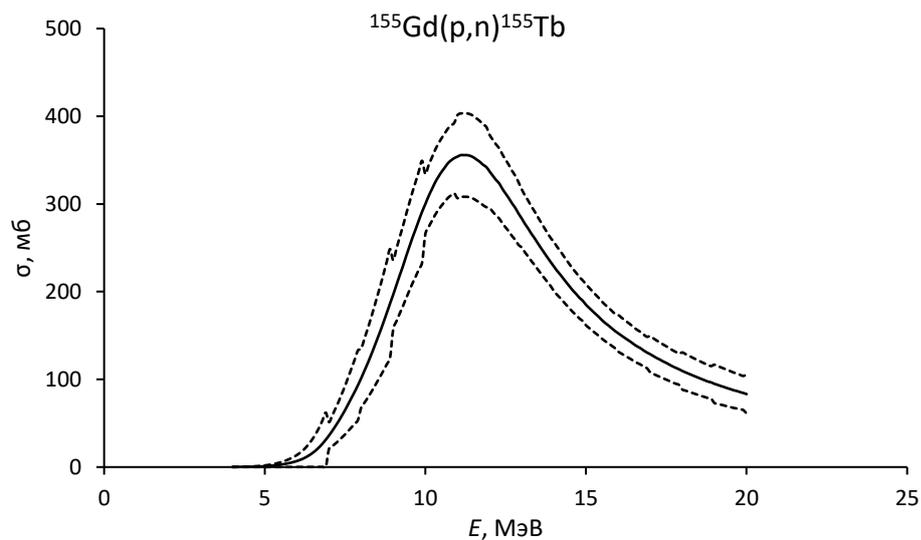


Рисунок 4-34 – Функция возбуждения реакции $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$. Оценка взята из работы [263] и сделана по экспериментальным данным [125][272]

Реакция $^{156}\text{Gd}(p,2n)^{155}\text{Tb}$ имеет существенно более высокое сечение [125,272], функция возбуждения ее измерена до ~20 МэВ.

Наиболее чистый продукт для биологических и медицинских исследований получают путём реакции скалывания танталовой мишени при облучении её протонами с энергией 1,4 ГэВ с последующим выделением ^{155}Tb методом масс-

сепарации на установке ISOLDE (CERN) [124] с дальнейшей очисткой от изобар и псевдо-изобар [207]. Однако, ввиду уникальности данной установки, этот опыт вряд ли может быть широко использован в других организациях.

В работах [127,273,274] исследуется возможность получения ^{155}Tb косвенным путём при облучении ^{159}Tb протонами средних энергий. При этом образуется ^{155}Dy , который затем распадается в ^{155}Tb . Выход этой реакции очень высокий. При этом образуется смесь радиоизотопов Tb и Dy. Радиохимическое выделение диспрозия позволит получить ^{155}Tb с примесью ^{153}Tb и ^{157}Tb , образующихся при распаде ^{153}Dy и ^{157}Dy , соответственно. Добиться радиоизотопной чистоты можно масс-сепарацией продуктов реакции. На рисунке 4-35 приведено сечение реакции $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{155}\text{Dy}$.

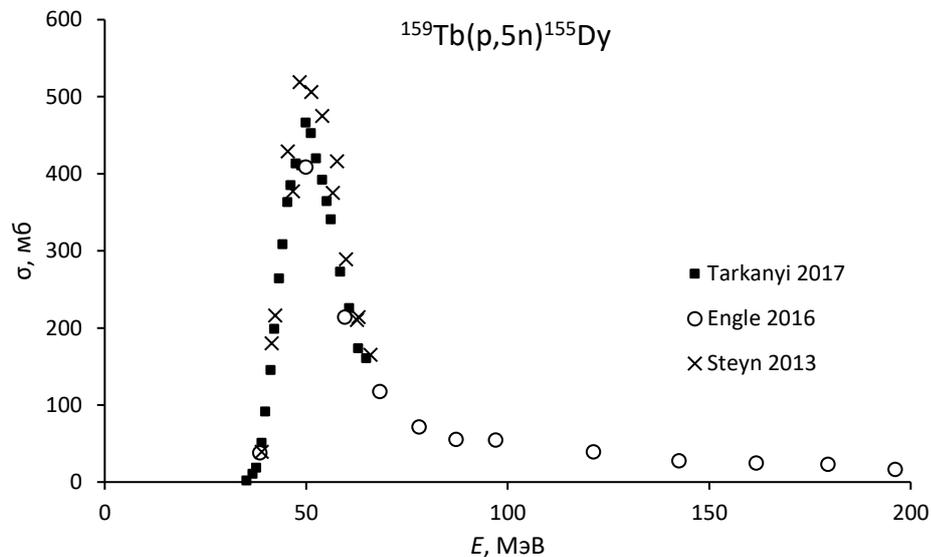


Рисунок 4-35 – Функция возбуждения реакции $^{159}\text{Tb}(p,5n)^{155}\text{Tb}$.
Экспериментальные результаты из работ [127,275,276]

Сравнение методов получения ^{155}Tb приведено в таблице 4-7. Более подробный обзор приведен, в частности, в работах [126,263,277].

Таблица 4-7 – Методы получения и выходы реакций образования ^{155}Tb

Реакция	Энергия частиц, МэВ	Выход, МБк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹	Примеси, %	Источник
$^{nat}\text{Ta}(p,x)$	1400	200 МБк за цикл	-	[124]
$^{155}\text{Gd}(p,n)$	11	5,6	-	[125]
$^{nat}\text{Gd}(p,xn)$	22	15,2	^{151}Tb 5,2; ^{152}Tb 5,5; ^{153}Tb 27,6; ^{154g}Tb 237; ^{154m}Tb 105; ^{156}Tb 87,5; ^{156m}Tb 395	[126]
$^{nat}\text{Gd}(d,xn)$	21,1	12,8	^{156}Tb 102	[129]
	22	13,7	^{151}Tb 1,7; ^{152}Tb 4,8; ^{153}Tb 0,14; ^{154g}Tb 190; ^{154m}Tb 87,6; ^{156}Tb 104	[126]
	33,3	39,9	^{151}Tb 2,1; ^{152}Tb 10,9; ^{153}Tb 48; ^{154m}Tb 758; $^{154m2}\text{Tb}$ 25,6; ^{156}Tb 96; ^{160}Tb 1,1	[130]
	49,2	100	^{151}Tb 15,3; ^{152}Tb 77,4; ^{153}Tb 95,3; ^{154g}Tb 37,5; ^{154m}Tb 872; $^{154m2}\text{Tb}$ 448; ^{156}Tb 79,6; ^{160}Tb 3,2; ^{161}Tb 25,2	[128]
$^{159}\text{Tb}(p,5n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	66	280	$^{153,154m,156}\text{Tb} < 10$	[127]
$^{153}\text{Eu}(\alpha,2n)$	42	$4,8 \pm 1,1$	^{152}Tb 19; ^{153}Tb 1,6; ^{154}Tb 32; ^{156}Tb 2	[126]
$^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)$	50,3	1,6	^{153}Tb 4,4; ^{156}Tb 9,8; ^{160}Tb 0,8; ^{161}Tb 10,4	[269]
	76	9	^{153}Tb 50,4; ^{156}Tb 18,6; ^{160}Tb 0,5; ^{161}Tb 3,7	[268]
	60	3,0*	^{153}Tb 4,5; ^{154g}Tb 0,7; ^{154m}Tb 1,2; $^{154m2}\text{Tb}$ 0,3; ^{156}Tb 12	Эта работа
$^{nat}\text{Gd}(\alpha,xn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	60	2,2*	$^{153}\text{Tb} < 5,4$ ^{157}Tb 0,04	Эта работа
$^{155}\text{Gd}(\alpha,4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$	54	7,4*	^{157}Tb $2 \cdot 10^{-6}$	Эта работа

* - на максимум накопления ^{155}Tb через 40 ч после ЕОВ

На рисунке 4-36 приведены выходы реакций, приводящих к образованию ^{155}Tb в зависимости от энергии налетающих частиц.

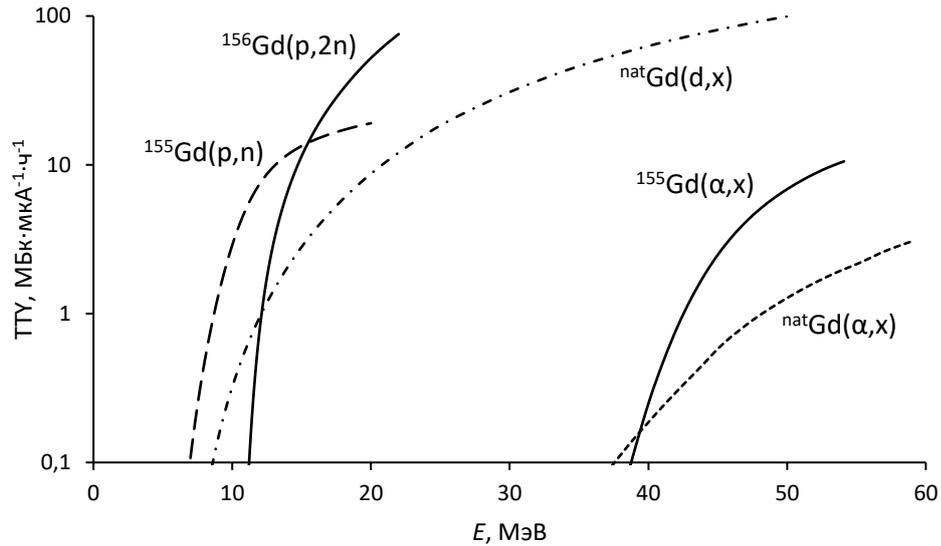


Рисунок 4-36 – Выходы ^{155}Tb в различных ядерных реакциях в зависимости от энергии налетающих частиц. Данные по реакциям $^{155}\text{Gd}(p,n)$, $^{156}\text{Gd}(p,2n)$ и $^{\text{nat}}\text{Gd}(d,x)$ из работы [263]. Для реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$ выходы получены в настоящей работе

На рисунке 4-37 приведены выходы реакций, приводящих к образованию ^{155}Dy – предшественника ^{155}Tb .

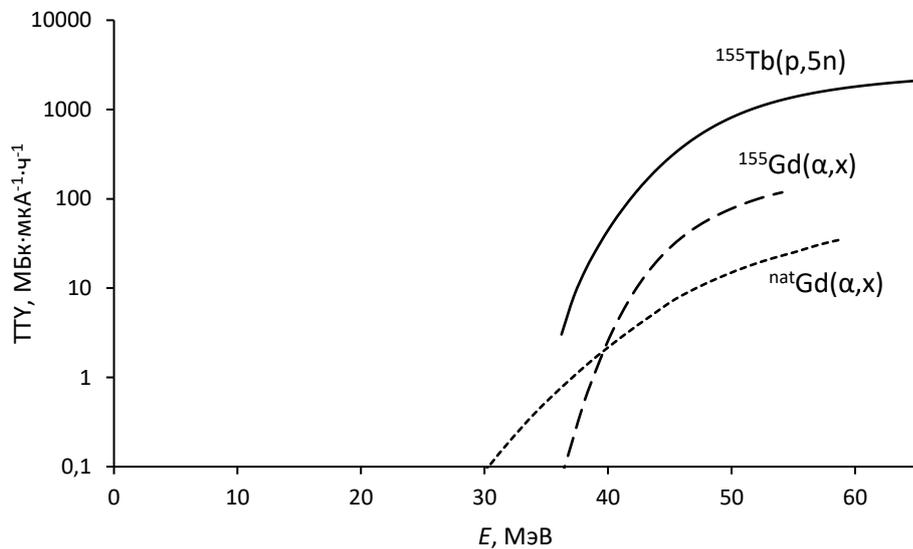


Рисунок 4-37 – Выходы ^{155}Dy в различных ядерных реакциях в зависимости от энергии налетающих частиц. Данные по реакции $^{159}\text{Tb}(p,5n)$ рассчитаны по сечениям из работы [275]. Для реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$ и $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$ выходы получены в настоящей работе

Естественным выбором при получении ^{155}Tb выглядит путь $^{155}\text{Gd}(p,n)$, который принципиально может быть реализован с высоким выходом, без радиоизотопных примесей на стандартном медицинском циклотроне. Однако имеющийся в доступе обогащенный материал содержит значительное количество примеси ^{156}Gd . Так, в работе [272] содержание ^{156}Gd составляло 5,87% (при обогащении 91,90%). Основной проблемой в этом случае является ^{156g}Tb ($T_{1/2}=5,35$ сут.), образующийся по реакции $^{156}\text{Gd}(p,n)$. При краткосрочном облучении $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$ протонами энергией 10,5 МэВ радиоизотопная чистота на ЕОВ составляла всего лишь 53%, и только через 4 суток увеличивалась до 93%. Причем в первые сутки после ЕОВ активность ^{156g}Tb возрастала за счет распада метастабильных состояний. Недавнее теоретическое исследование показало, что приемлемым является содержание примеси ^{156}Gd в обогащенном материале не превышающее 2%. В этих условиях дополнительная поглощенная пациентом доза не превышает 10% и сохраняется хорошее качество изображений [278]. Однако о практической реализации этого плана не сообщалось. Таким образом, наиболее перспективным на сегодня выглядят косвенные пути – либо облучением протонами/дейтронами ^{159}Tb , либо предлагаемый в настоящей работе способ. Реакция под действием альфа-частиц дает значительно меньший выход, но обладает определенными преимуществами, связанными с переработкой мишеней. Если в качестве стартового материала предполагается тербий, то требуется очень высокая степень очистки выделяемого диспрозия от материала мишени, что не всегда легко организовать в условиях ограниченного времени. Выделение диспрозия из гадолиниевой мишени реализовать легче, и следы гадолиния могут быть затем удалены при повторной переработке с целью выделения ^{155}Tb из ^{155}Dy .

4.6. Основное содержание главы 4

Предложен и реализован способ получения ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy облучением $^{\text{nat}}\text{Gd}$ или ^{155}Gd альфа-частицами. При том проводится радиохимическое выделение продукта ядерной реакции ^{155}Dy , который затем распадается в ^{155}Tb . Использование косвенного пути получения позволяет избавиться от большей части изотопных примесей.

Измерены сечения ядерных реакций под действием альфа-частиц как на $^{\text{nat}}\text{Gd}$, так и на обогащенном материале $^{155\text{-enr}}\text{Gd}$. Расчитаны выходы на толстой мишени.

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 $31,3 \text{ МБк } ^{155}\text{Tb}$. 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.

Показано, что выход ^{155}Dy на обогащенной мишени существенно выше ($118 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ 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.

Глава 5. Фотоядерное получение радиоизотопов редкоземельных элементов

В настоящей работе была исследована возможность получения медицинских радиоизотопов РЗЭ с помощью фотоядерных реакций. Рассматривались пути, приводящие к радиоизотопам без носителя, в частности (γ, p) -реакции и (γ, n) -реакции с последующим электронным захватом. Во всех случаях охарактеризован радионуклидный состав продуктов реакции, проведено радиохимическое выделение целевого радионуклида. В частности, были предложены пути получения ^{47}Sc , ^{177}Lu , ^{167}Tm , ^{161}Tb .

5.1. Фотоядерный метод получения ^{47}Sc

5.1.1. Выходы ядерных реакций

Для фотоядерного получения ^{47}Sc была облучена титановая фольга на разрезном микротроне НИИЯФ МГУ тормозным пучком фотонов с границей спектра 55 МэВ [279]. Процедура облучения описана в главе 2.

При облучении титана естественного изотопного состава фотонами энергией до 55 МэВ образуются радиоактивные изотопы титана и скандия (рисунок 5-1).

^{44}Ti 59,1 г	^{45}Ti 3,08 ч	^{46}Ti 8,25%	^{47}Ti 7,44%	^{48}Ti 73,72%	^{49}Ti 5,41%	^{50}Ti 5,18%
^{43}Sc 3,89 ч	$^{44\text{m,g}}\text{Sc}$ 58,61 ч 4,04 ч	^{45}Sc 100%	^{46}Sc 83,79 сут.	^{47}Sc 3,35 сут.	^{48}Sc 43,67 ч	^{49}Sc 57,2 мин
^{42}Ca 0,647%	^{43}Ca 0,135%	^{44}Ca 2,086%	^{45}Ca 162,6 сут.	^{46}Ca 0,004%	^{47}Ca 4,536 сут.	^{48}Ca 0,187%

Рисунок 5-1 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий процессы, протекающие при облучении титана естественного изотопного состава фотонами энергией до 55 МэВ. Жирным контуром выделен целевой радионуклид, стрелками – пути его образования

Гамма-спектр мишени из $^{\text{nat}}\text{Ti}$, облученной пучком тормозных фотонов с максимальной энергией 55 МэВ, приведен на рисунке 5-2.

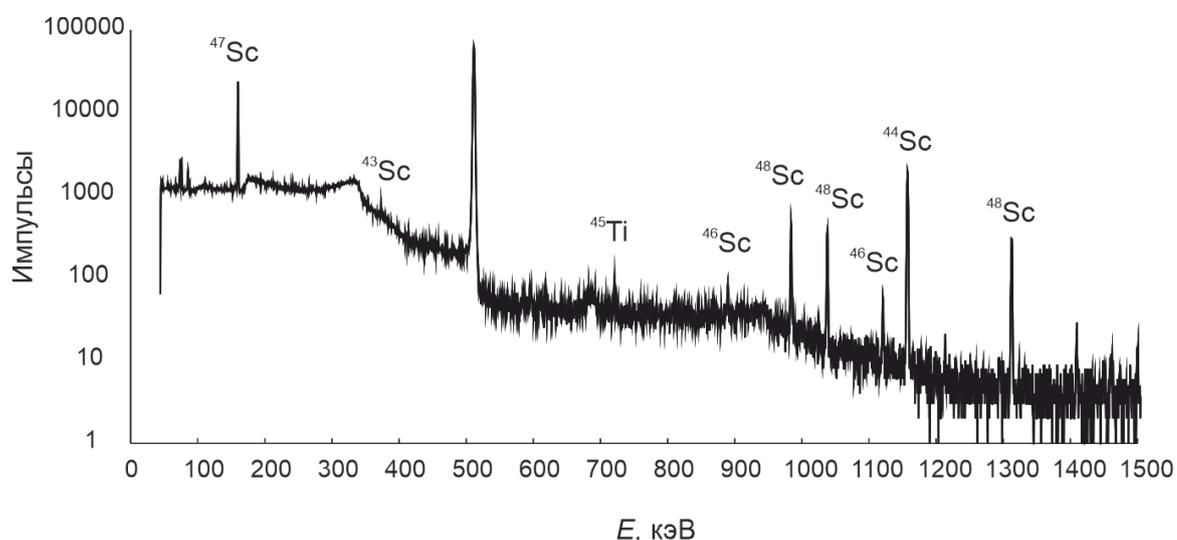


Рисунок 5-2 – Гамма-спектр мишени из $^{\text{nat}}\text{Ti}$, облученной тормозными фотонами энергией до 55 МэВ, измеренный вскоре после ЕОВ. Время набора спектра – 1 ч

На основании измерений активности продуктов реакций был рассчитан выход, выраженный в $\text{Бк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}\cdot\text{г}^{-1}\cdot\text{см}^2$. Выходы реакций в экспериментах, выполненных в различных условиях (материал и толщина конвертора, толщина

мишени), будут отличаться друг от друга из-за различия в потоке и спектре тормозных фотонов.

В наших экспериментах мы использовали тонкий конвертор и тонкую мишень. Такие условия были выбраны, чтобы минимизировать искажения тормозного спектра вследствие энергетических потерь электронов в конвертере, и в облучаемой мишени. В таблице 5-1 приведены экспериментально измеренные выходы и сечения фотоядерных реакций на титане естественного изотопного состава.

Таблица 5-1 – Экспериментально измеренные выходы и сечения фотоядерных реакций на титане естественного изотопного состава

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

В целом, полученные в работе результаты соотносятся с полученными в предыдущих экспериментах. На основании измеренных выходов можно оценить содержание основных примесей при суточном облучении. Для ⁴⁶Sc и ⁴⁸Sc оно составляет 1,5 и 9,1%, соответственно, что в целом согласуется с результатами, приведенными в [280]. Также в этих условиях будет нарабатываться 2,4% ⁴³Sc, 16,7% ⁴⁴Sc, 0,3% ^{44m}Sc (в % от активности ⁴⁷Sc на ЕОВ). Сравнение результатов, полученных в настоящей работе, с другими фотоядерными экспериментами приведено в разделе 5.5.1.

5.1.2. Хроматографическое разделение титана и скандия

В работах [281,282] для выделения скандия из титановых мишеней использовали катионообменные смолы. Для разделения титана и скандия в виде фторидных комплексов можно использовать анионообменную хроматографию [283]. Скандий по химическому поведению сходен с иттрием и лантанидами, поэтому для его выделения из облученных мишеней можно использовать экстракционно-хроматографические сорбенты, в частности, TRU [284], DGA [11,70,285,286], UTEVA Resin [287,288]. Исследованы коэффициенты распределения скандия на нормальной смоле DGA в средах HCl и HNO₃ [289] и показано, что коэффициент распределения растет с ростом концентрации кислоты, превышая 10² уже в 0,5 М HCl и 0,1 М HNO₃. Как было ранее показано Хорвитцом [234], титан не удерживается на DGA ни в соляной, ни в азотной кислотах. Таким образом, было решено выбрать DGA Resin для разделения титана и скандия.

В нашей работе большая часть титана отделялась осаждением в виде гидратированного диоксида титана (IV) при разбавлении концентрированного раствора азотной кислоты. Потери скандия на этой стадии составляли менее 3%. Дальнейшее разделение Ti и Sc проводили на DGA Resin. Профили элюирования титана (IV) и скандия (III) представлены на рисунке 5-3.

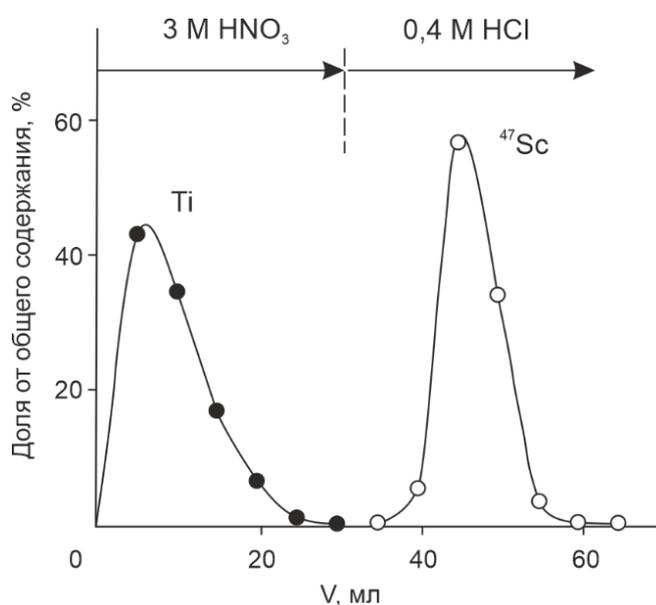


Рисунок 5-3 – Профили элюирования титана и скандия на сорбенте DGA Resin

Радиохимический выход скандия составил 97%. На основании спектрофотометрических измерений была проведена оценка возможного предела содержания стабильного титана в выделенном препарате. Согласно литературным данным [290] предел обнаружения титана спектрофотометрическим методом в виде пероксидного комплекса составляет <0,1 мкг/мл. Исходя из этой величины получена оценка коэффициента разделения титана и скандия $>10^6$.

5.2. Фотоядерный метод получения ¹⁷⁷Lu

5.2.1. Выходы ядерных реакций

Для исследования возможности фотоядерного получения ¹⁷⁷Lu и измерения выходов фотоядерных реакций была облучена тонкая цилиндрическая мишень из ^{nat}HfO₂ на разрезном микротроне НИИЯФ МГУ тормозным пучком фотонов с границей спектра 55 МэВ. Параметры мишени и условия облучения приведены в главе 2.

При облучении $^{nat}\text{HfO}_2$ фотонами, образующимися при торможении электронного пучка энергией 55 МэВ образуются радиоактивные изотопы гафния и лютеция, показанные на рисунке 5-4.

^{171}Hf 12,1 ч	^{172}Hf 1,87 г	^{173}Hf 23,6 ч	^{174}Hf 0,16%	^{175}Hf 70 сут.	^{176}Hf 5,26%	^{177}Hf 18,6% 51,4 мин	^{178}Hf 27,28% 31 г	^{179}Hf 13,62% 25,05 сут.	^{180}Hf 35,08% 5,53 ч
^{170}Lu 2,012 сут.	^{171}Lu 8,247 сут.	^{172}Lu 6,70 сут.	^{173}Lu 1,37 г	^{174}Lu 3,31 г 142 сут.	^{175}Lu 97,401%	^{176}Lu 2,599% 3,664 ч	^{177}Lu 6,644 сут. 160,4 сут.	^{178}Lu 28,4 мин 23,1 мин	^{179}Lu 4,59 ч

Рисунок 5-4 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий процессы, протекающие при облучении гафния естественного изотопного состава фотонами энергией до 55 МэВ. Жирным контуром обведен целевой радионуклид, стрелками показаны основные пути образования

Для оценки выходов продуктов ядерных реакций после облучения была проведена серия измерений гамма-излучения суммарной продолжительностью три месяца. Гамма-спектр мишени из $^{nat}\text{HfO}_2$, облученной тормозным пучком фотонов с максимальной энергией 55 МэВ, приведен на рисунке 5-5.

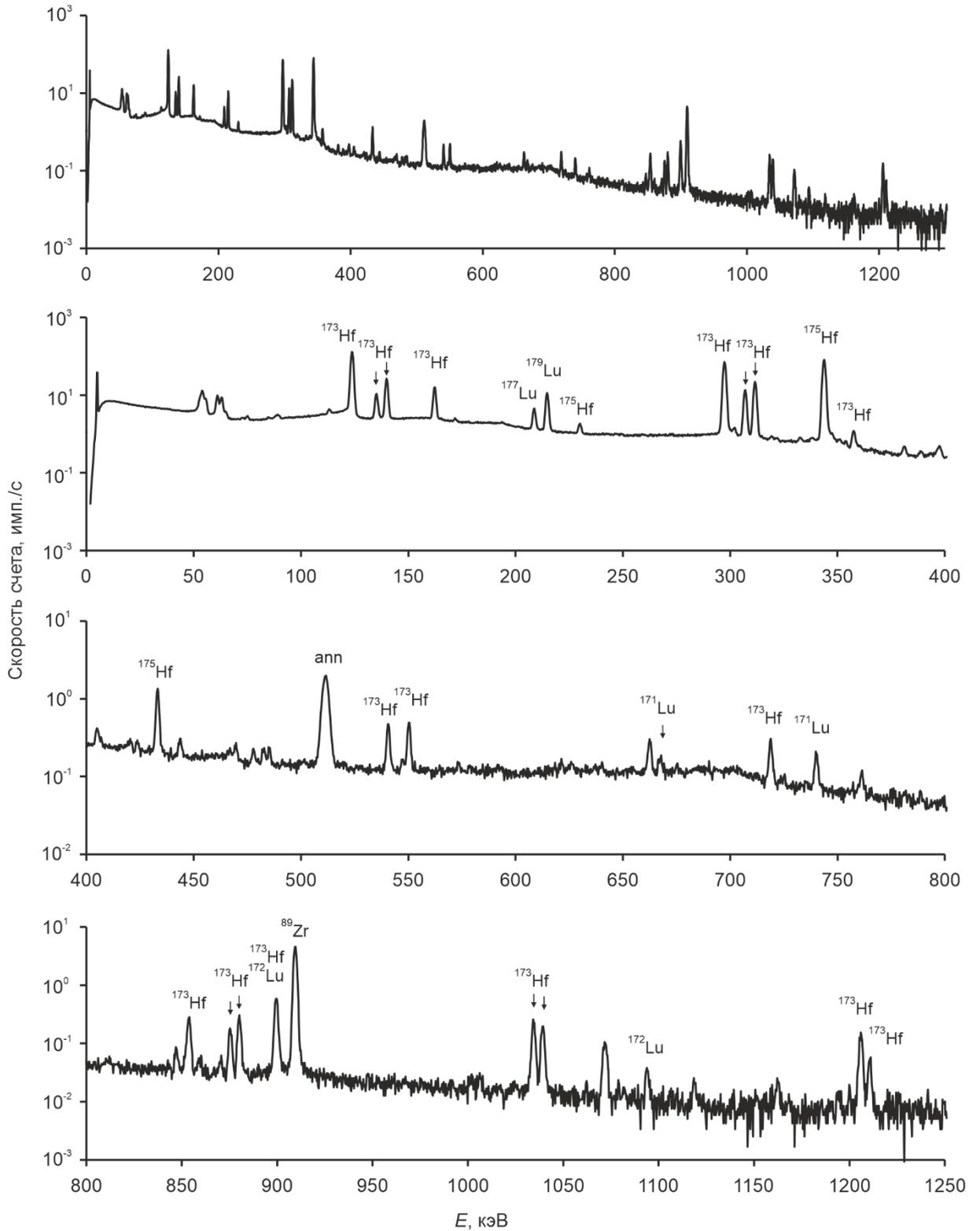


Рисунок 5-5 – Гамма-спектр мишени из $^{nat}\text{HfO}_2$, облученной тормозными фотонами энергией до 55 МэВ, измеренный через 20 ч после ЕОВ. Время набора спектра – 20 мин

На основании измерений радиоактивности продуктов реакций был рассчитан выход, выраженный в Бк·мкА⁻¹·ч⁻¹·г⁻¹·см². Результаты эксперимента приведены в таблице 5-2.

Таблица 5-2 – 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)	8,2 14,8 22,2	(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 23,4 29,8 37,4	(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)	7,4 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)	7,5 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)	7,3 11,2 12,3	(3,54±0,01)·10 ³
^{176m} Lu	3,664 ч	88,4 (8,9)	¹⁷⁸ Hf(γ,pn) ¹⁷⁹ Hf(γ,p2n) ¹⁸⁰ Hf(γ,p3n)	14,5 20,6 28,0	(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) ¹⁷⁶ Hf(γ,p3n)	14,5 29,3	(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) ¹⁷⁶ Hf(γ,p4n)	21,5 36,3	(3,71±0,02)·10 ²

Также была проведена 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. Для этого часть выделенной радиохимически фракции лютеция (см. раздел 5.2.2) была упарена до объема 0,5 мл, и было проведено непрерывное измерение гамма-спектра в течение двух месяцев. Пики, соответствующие долгоживущему изомеру ^{177m}Lu в области 378,5 (29,7%), 413,7

(17,4%) и 418,5 (21,3%) обнаружены не были. Минимальная детектируемая активность ^{177m}Lu , определенная в соответствии с подходом Курье [291], составила 0,0075 Бк при доверительной вероятности 95%. Активность ^{177}Lu в образце составляла 58 Бк на начало измерения, таким образом можно дать верхнюю оценку изомерного отношения $^{177m}\text{Lu}/^{177}\text{Lu} < 1,3 \cdot 10^{-2}\%$.

Облучение мишени естественного изотопного состава приводит к смеси изотопов лютеция, которую использовать в медицине невозможно. Однако, используя обогащенную по ^{178}Hf мишень, можно получить продукт, свободный от долгоживущих примесей ^{171}Lu и ^{172}Lu . На основании эксперимента, проведенного на мишени естественного изотопного состава невозможно сделать вывод о вкладе процессов $^{178}\text{Hf}(\gamma, p)$ и $^{179}\text{Hf}(\gamma, pn)$ в образование ^{177}Lu . Поэтому невозможно сказать, какова будет наработка ^{177}Lu при облучении мишени из ^{178}Hf . Моделирование, проведенное с использованием полученных в настоящей работе выходов показало [292], что при облучении цилиндрической мишени из $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$ объемом 1 см^3 и массой около 10 г пучком тормозных фотонов энергией до 45 МэВ можно получить до $0,12 \pm 0,01 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Это означает, что при 10-тидневном облучении током 100 мкА можно получить около 1,8 ГБк ^{177}Lu . Можно предположить, что при облучении обогащенной мишени выход вырастет пропорционально доле ^{178}Hf в природной смеси изотопов, то есть примерно до 6 ГБк, что примерно соответствует одной терапевтической дозе.

5.2.2. Хроматографическое разделение лютеция и гафния

Для радиохимических экспериментов было проведено несколько дополнительных облучений толстых мишеней из $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$.

Растворение HfO_2 представляет собой непростую задачу. Как правило, для этого используют фтористоводородную кислоту. Наличие фторид-ионов позволяет предотвратить гидролиз ионов гафния и удержать гафний в растворе, поскольку он образует прочные фторидные анионные комплексы. Фториды РЗЭ

нерастворимы в воде, однако в условиях эксперимента концентрация лютеция слишком низка, чтобы произошло осаждение ($PP(LuF_3)=1,26 \cdot 10^{-17}$ [293]).

Для разделения гафния и лютеция был выбран сорбент LN Resin на основе HDEHP, который имеет высокое сродство к редкоземельным элементам. При концентрациях $[HNO_3] < 3$ М Lu(III) прочно удерживается на колонке, в то время как при $[HNO_3] > 6$ М практически не связывается [222]. В то же время Hf(IV) в среде HNO_3 удерживается на сорбенте при любой концентрации кислоты. Однако даже небольшие добавки HF к азотнокислым растворам гафния полностью подавляют сорбцию на LN Resin из-за образования анионных форм [294].

Для того чтобы выбрать оптимальные условия разделения лютеция и гафния, был проведен эксперимент по определению $D_w(Hf)$ на сорбенте LN Resin в различных смесях HF и HNO_3 . Был исследован диапазон концентраций HF и HNO_3 от 0,5 до 2 М с шагом 0,5 М так, чтобы суммарная концентрация кислот не превышала 3 М. При всех полученных сочетаниях концентраций было обнаружено, что $D_w(Hf) < 1$. На основании проведенных экспериментов была выбрана схема, в которой сорбцию лютеция проводили в среде 1 М HF + 1 М HNO_3 , смывание следов гафния раствором 0,1 М HF + 1 М HNO_3 , удаление фторидов – 1 М HNO_3 , элюирование лютеция – 6 М HNO_3 . Профили элюирования представлены на рисунке 5-6.

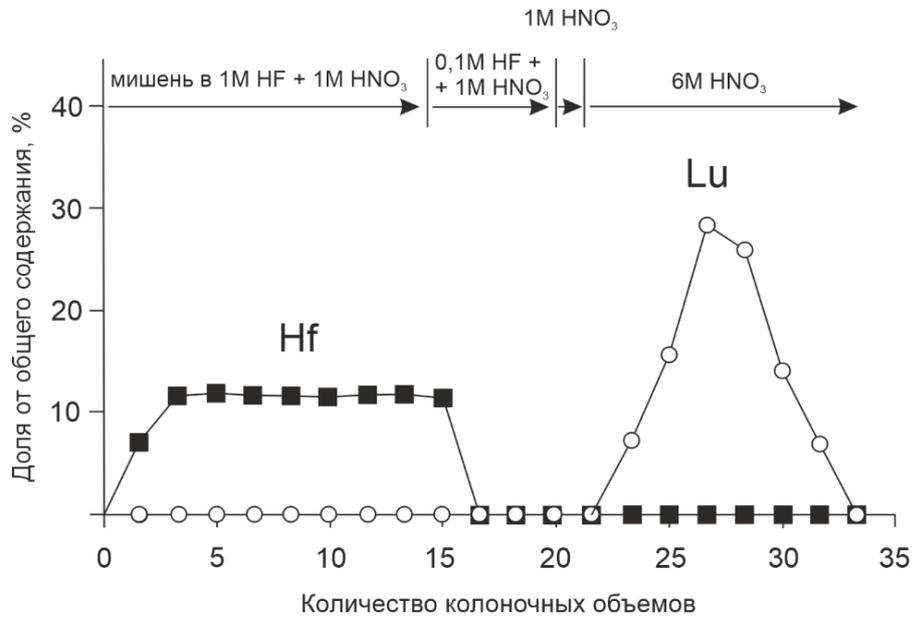


Рисунок 5-6 – Профили элюирования Hf(IV) и Lu(III) на сорбенте Ln Resin. Объем колонки 3 мл, диаметр 0,8 см

При 18-часовом измерении упаренных фракций лутеция линии гафния в спектре не были обнаружены. Это приводит к оценке коэффициента разделения $Lu/Hf > 10^5$. Гамма-спектры облучённой толстой мишени и фракции выделенного Lu(III) приведены на рисунке 5-7.

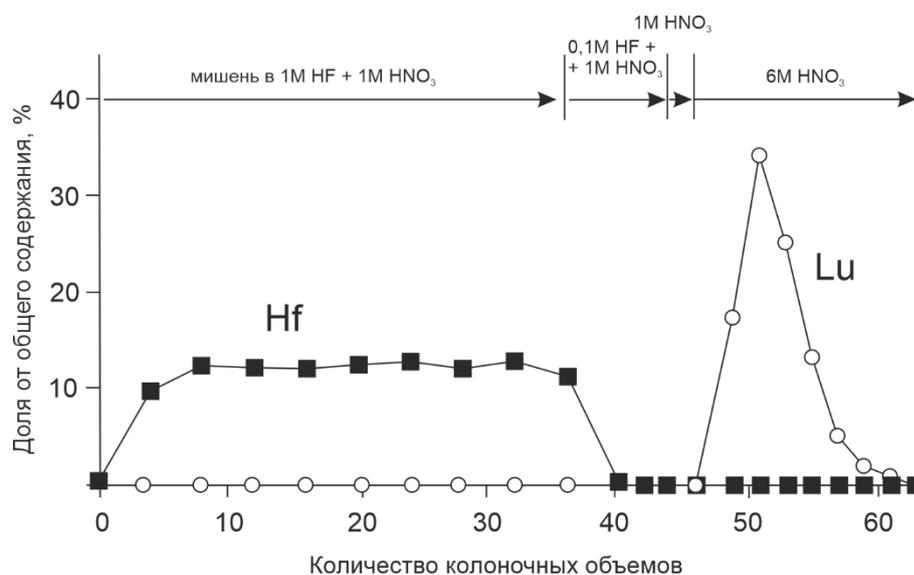


Рисунок 5-8 – Хроматограмма разделения облученной тормозными фотонами гафниевой мишени массой 12,7 г. Объем колонки 10 мл, диаметр 1,5 см

Таким образом, разработанная радиохимическая методика выделения радиоизотопов лутеция из облученных гамма-квантами мишеней из оксида гафния подходит для переработки мишеней большой массы.

5.3. Фотоядерный метод получения ^{167}Tm

5.3.1. Выходы ядерных реакций

Для определения выхода фотоядерных реакций тонкая мишень из $^{\text{nat}}\text{Yb}_2\text{O}_3$ была облучена на тормозном пучке разрезного микротрона НИИЯФ МГУ тормозными гамма-квантами с границей спектра 55 МэВ [295].

При облучении мишеней из иттербия естественного изотопного состава фотонами высоких энергий образуются радиоактивные изотопы иттербия и тулия (таблица 5-3). Схема процессов, происходящих при этом, приведена на рисунке 5-9.

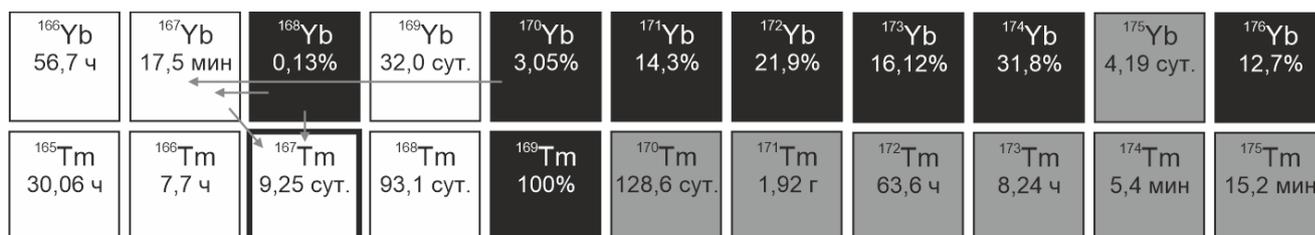


Рисунок 5-9 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий процессы, протекающие при облучении иттербия естественного изотопного состава гамма-квантами энергией до 55 МэВ. Жирным контуром обведен целевой радионуклид, стрелками показаны основные пути его образования

Таблица 5-3 – Радионуклиды, идентифицированные в мишени

Радионуклид	T _{1/2}	Пути образования	Порог реакции, МэВ	Гамма-линии, кэВ (%)	Выход, Бк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹ · см ² ·Гр ⁻¹
¹⁶⁷ Yb	17,5 мин	¹⁶⁸ Yb(γ,n) ¹⁷⁰ Yb(γ,3n) ¹⁷¹ Yb(γ,4n)	7,068 24,39 31,01	106,2 (22,4)	(1,55±0,16)·10 ⁷
¹⁶⁹ Yb	32,0 сут	¹⁷⁰ Yb(γ,n) ¹⁷¹ Yb(γ,2n) ¹⁷² Yb(γ,3n) ¹⁷³ Yb(γ,4n)	8,460 15,08 23,10 29,46	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±0,80)·10 ⁴
¹⁷⁵ Yb	4,19 сут	¹⁷⁶ Yb(γ,n)	6,867	137,7 (0,235); 144,9 (0,672); 282,5 (6,13); 396,3 (13,2)	(6,71±0,25)·10 ⁵
¹⁶⁷ Tm	9,25 сут	¹⁶⁸ Yb(γ,p) ¹⁶⁷ Yb(ε)	6,326	207,8 (42)	(8,92±1,26)·10 ³
¹⁶⁸ Tm	93,1 сут	¹⁷⁰ Yb(γ,pn) ¹⁷¹ Yb(γ,p2n)	14,81 21,43	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±1,00)·10 ¹
¹⁷² Tm	63,6 ч	¹⁷³ Yb(γ,p) ¹⁷⁴ Yb(γ, pn)	7,467 14,93	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±0,15)·10 ⁴
¹⁷³ Tm	8,24 ч	¹⁷⁴ Yb(γ,p)	7,978	398,9 (87,9); 461,4 (6,9)	(1,79±0,15)·10 ⁵

На рисунке 5-10 приведен гамма-спектр облученной мишени.

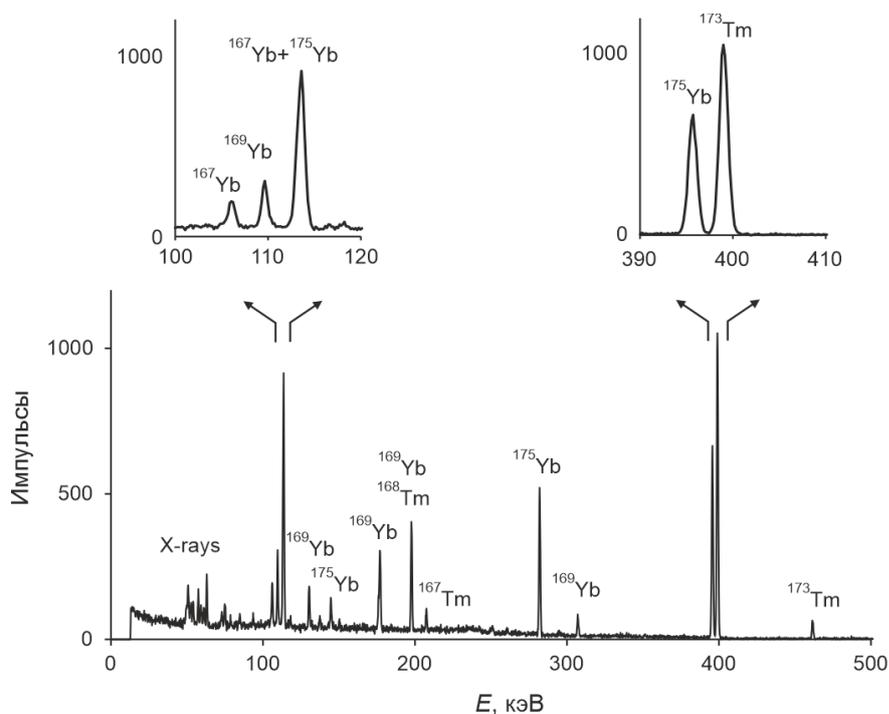


Рисунок 5-10 – Гамма-спектр облученной мишени. Получен через ~6000 с после ЕОВ. Длительность измерения ~1500 с, расстояние от источника до детектора 6 см. Относительная эффективность детектора 12,8%

Таким образом, при облучении ^{nat}Yb фотонами с максимальной энергией тормозного спектра 55 МэВ образуется ^{167}Tm с выходом $(8,92 \pm 1,26) \cdot 10^3 \text{ Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ (тонкая мишень). Сравнительно небольшая величина связана с тем, что целевой радионуклид 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%.

5.3.2. Хроматографическое разделение иттербия и тулия

Для выделения ^{167}Tm из облученной иттербиевой мишени была использована экстракционная хроматография на LN Resin в азотнокислой среде.

Было проведено три хроматографических эксперимента с облученной мишенью. Первый эксперимент (№1) был проведен для того на образце небольшой массы (2,8 мг), чтобы показать принципиальную возможность разделения Tm и Yb. Было установлено, что трассерные количества тулия могут быть легко отделены от небольших количеств (2,8 мг) иттербия (рисунок 5-11а).

Затем был проведен эксперимент №2, который представлял собой масштабирование первого эксперимента до массы мишени 16,9 мг. Количество Yb загруженного на колонку были существенно ниже заявленной емкости колонки, которая составляет 50 мг Eu на 1 г сорбента. В то же время, оказалось, что масса иттербия существенным образом влияет на эффективность разделения. При этом меняется хроматографическое поведение не только макро-, но и микрокомпонента. Подобный эффект наблюдался в нашей предыдущей работе при разделении на LN Resin макроколичеств эрбия и следовых количеств тулия [157], а также в работе Хорвица при разделении макроколичеств иттербия и микроколичеств лутеция на смоле LN2 [227]. В итоге разделить элементы за одну стадию не удалось, так как иттербий начал смываться до завершения выхода тулия (рисунок 5-11б).

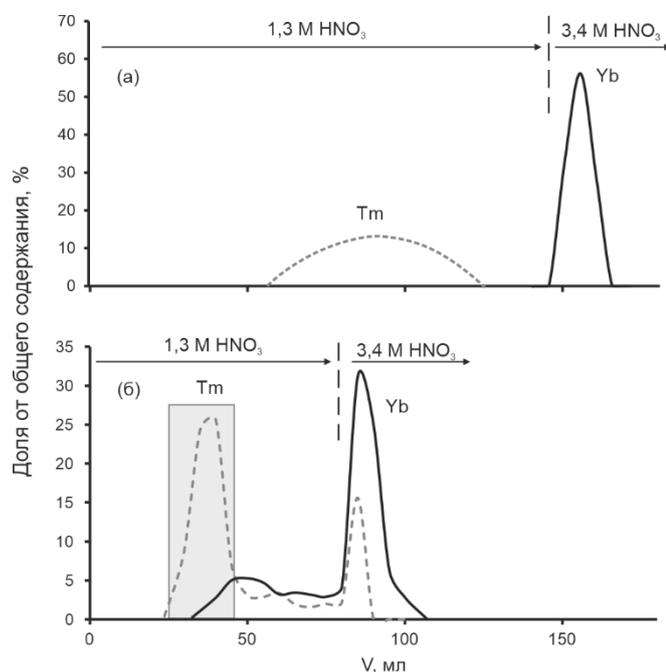


Рисунок 5-11 – Профиль элюирования Yb и Tm при массе Yb 2,8 мг (а) и 16,9 мг (б). Серым прямоугольником показана фракция Tm, использованная для дальнейшей очистки. Колонка $d=7$ мм, $h=7$ см

Поэтому было решено объединить фракции, содержащие в сумме 68% тулия и 9% иттербия (1,5 мг) упарить их, и провести повторное разделение по той же схеме, что и в первом эксперименте (эксперимент №3).

Выделенный препарат ^{167}Tm был упарен до минимального объема, и был получен гамма-спектр с длительной экспозицией (3 суток) на детекторе с относительной эффективностью 30% для оценки количества оставшегося в образце иттербия, а также с целью определения радиоизотопной чистоты ^{167}Tm .

Спектр выделенного препарата ^{167}Tm , измеренный в течение 3 суток (рисунок 5-12) показал отсутствие примесей иттербия. В спектре отсутствуют пики 109,8 кэВ (17,4%); 130,5 (11,4); 177,2 (22,3); 307,7 (10,1), соответствующие ^{169}Yb . Поэтому пик в области 198 кэВ, общий для ^{168}Tm и ^{169}Yb в этом случае был идентифицирован как принадлежащий ^{168}Tm 198,3 кэВ (54,5%). Основываясь на скорости счета в области пика 177,2 кэВ, 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 , его количество было оценено в 0,8% на ЕОВ.

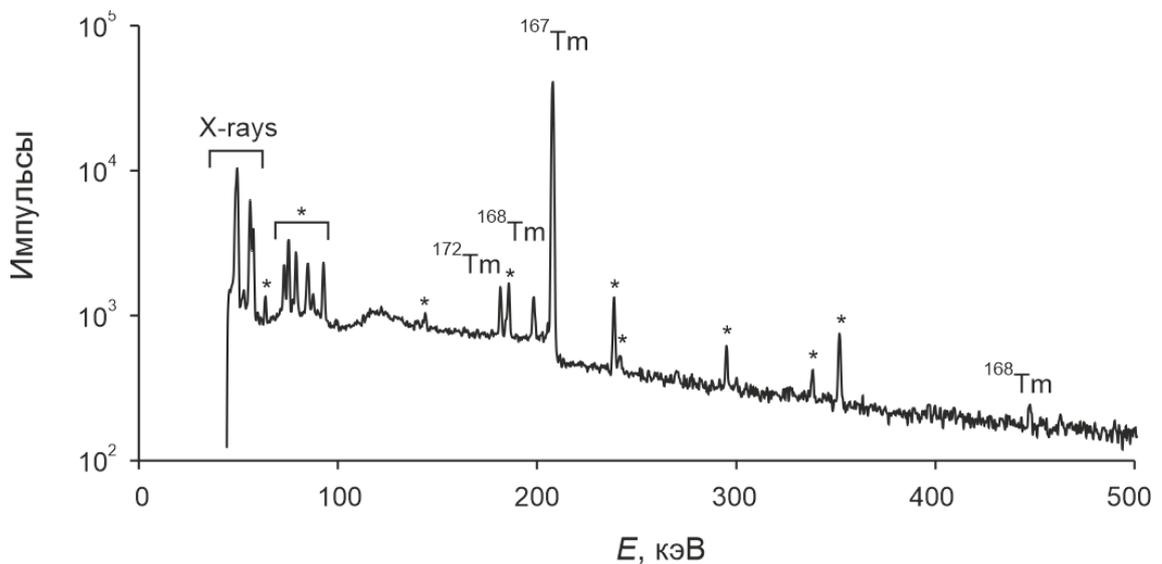


Рисунок 5-12 - Спектр выделенного препарата ^{167}Tm , измеренный в течение 3 суток. Начало измерения через 8 дней после ЕОВ. Звездочками отмечены пики, соответствующие естественному фону

Таким образом, экстракционная хроматография с использованием небольшой колонки с сорбентом LN Resin позволяет выделить около 68% тулия из иттербиевой мишени массой ~17 мг за две стадии. Коэффициент разделения Tm/Yb составляет не менее $5,6 \cdot 10^3$. Дополнительных усилий потребует масштабирование методики для переработки мишеней массой в сотни мг.

5.4. Фотоядерный метод получения ^{161}Tb

5.4.1. Выходы ядерных реакций

Для исследования возможности фотоядерного получения ^{161}Tb и определения выходов продуктов фотоядерных реакций была облучена тонкая мишень $^{nat}\text{Dy}_2\text{O}_3$ пучком тормозных фотонов с максимальной энергией 55 МэВ на разрезном микротроне RTM-55 в НИИЯФ МГУ [296].

В облученной мишени идентифицированы радионуклиды диспрозия ^{155}Dy и ^{157}Dy , и тербия ^{155}Tb , ^{160}Tb , ^{161}Tb , ^{163}Tb . Радионуклиды диспрозия образуются в реакциях с отщеплением нейтронов (γ, xn), а тербия – по фотопротонным каналам (γ, pxn). Кроме того, радионуклид ^{155}Tb образуется при распаде ^{155}Dy . На рисунке 5-13 показан фрагмент нуклидной карты, на котором приведено содержание изотопов диспрозия в природной смеси, а также отмечены основные продукты реакций и пути их получения. Более подробная информация о продуктах реакций приведена в таблице 5-4.

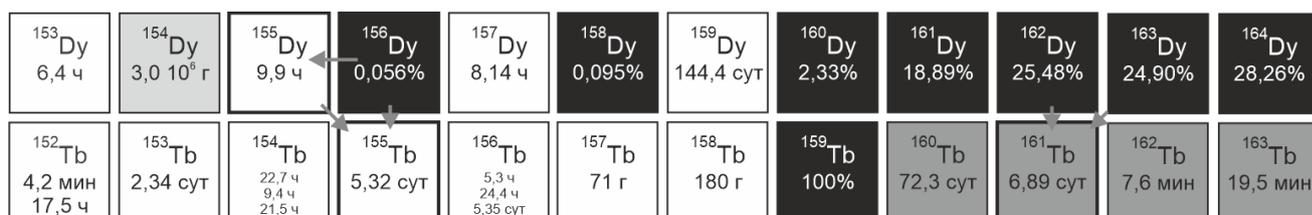


Рисунок 5-13 – Фрагмент нуклидной карты, иллюстрирующий основные пути образования целевых изотопов тербия при облучении естественного диспрозия фотонами энергией до 55 МэВ

Таблица 5-4 – 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	Порог реакции, МэВ	Гамма-линии, кэВ (%)	Выход, $\text{Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy}_2\text{O}_3}^{-1}$
^{155}Dy	9,9 ч	$^{156}\text{Dy}(\gamma, n)$ $^{158}\text{Dy}(\gamma, 3n)$	9,445 25,47	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)	$(2,5 \pm 0,4) \cdot 10^4$
^{157}Dy	8,14 ч	$^{158}\text{Dy}(\gamma, n)$ $^{160}\text{Dy}(\gamma, 3n)$	9,054 24,46	326,3 (93); 182,4 (1,33); 265,5 (0,17)	$(2,49 \pm 0,15) \cdot 10^5$
^{155}Tb	5,32 сут	$^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ $^{156}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{158}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	6,568 22,59	105,3 (25,1)	$(1,6 \pm 0,3) \cdot 10^{3*}$
^{160}Tb	72,3 сут	$^{161}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{162}\text{Dy}(\gamma, pn)$ $^{163}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	7,508 15,71 21,98	879,4 (30,1); 298,6 (26,1); 966,2 (25,1)	$(1,0 \pm 0,1) \cdot 10^3$
^{161}Tb	6,89 сут	$^{162}\text{Dy}(\gamma, p)$ $^{163}\text{Dy}(\gamma, pn)$ $^{164}\text{Dy}(\gamma, p2n)$	8,008 14,28 21,94	25,7 (23,2); 74,6 (10,2)	$(1,44 \pm 0,03) \cdot 10^4$
^{163}Tb	19,5 мин	$^{164}\text{Dy}(\gamma, p)$	8,661	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)	$(2,2 \pm 0,3) \cdot 10^6$

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

На рисунке 5-14 приведен гамма-спектр облученной мишени $^{nat}\text{Dy}_2\text{O}_3$.

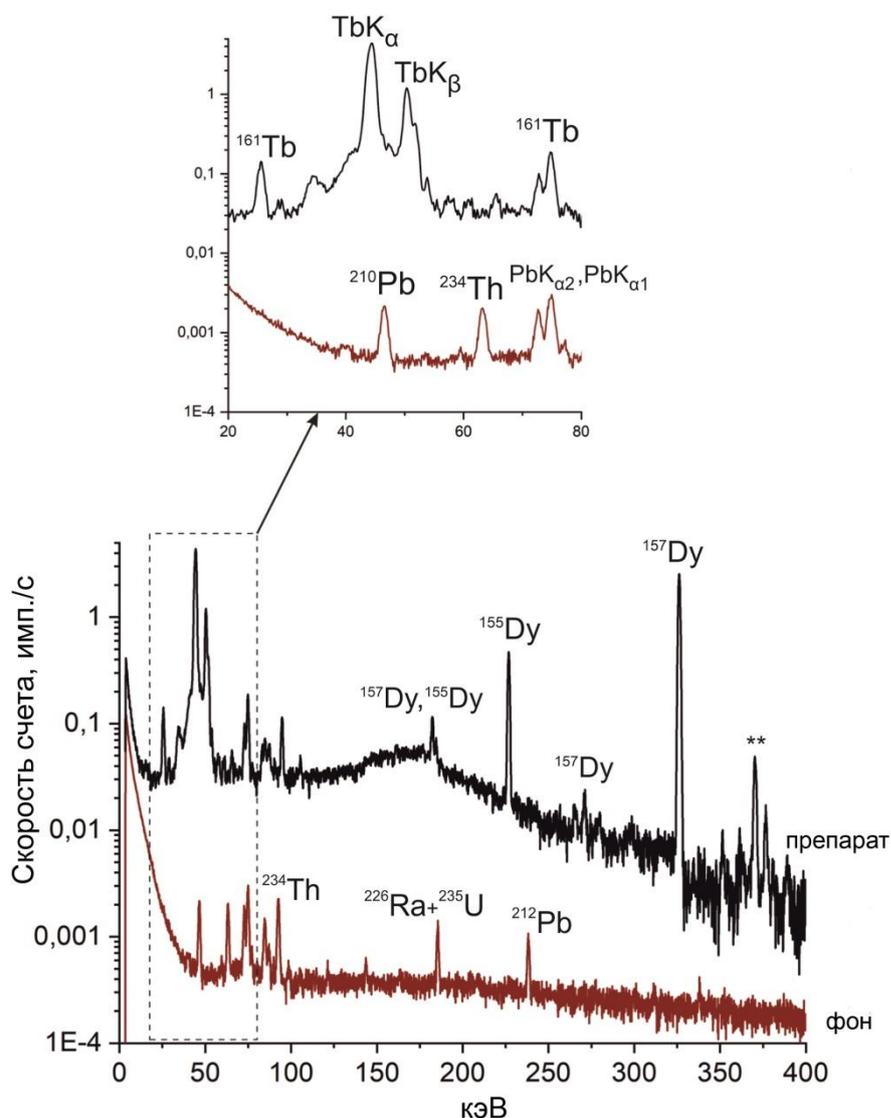


Рисунок 5-14 – Гамма-спектр облученной мишени. Звездочками обозначены пики суммирования гамма и рентгеновских квантов: 326,3 кэВ (^{157}Dy) + ~ 44 кэВ ($\text{TbK}\alpha$) и 326,3 кэВ (^{157}Dy) + ~ 50 кэВ ($\text{TbK}\beta$). Время после ЕОВ – 1,5 ч. Длительность измерения – 1500 с. Для сравнения приведен фоновый спектр

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 $14,4 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \Gamma_{\text{Dy}203}^{-1}$. 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 лучше, чем при использовании дейтронов. Однако 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 $(\gamma, n p)$. 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 $25 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy}_2\text{O}_3}^{-1}$, что при распаде дает $1,6 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy}_2\text{O}_3}^{-1} \text{ } ^{155}\text{Tb}$ 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 $(\gamma, n p)$ -каналам. Проблемой, ограничивающей практическое использование предлагаемого метода является низкое содержание ^{156}Dy (0,056%) в природной смеси изотопов.

5.4.2. Хроматографическое разделение диспрозия и тербия

Разделение тербия и диспрозия было ранее исследовано при переработке циклотронных мишеней [271] и было установлено, что оптимальная концентрация азотной кислоты лежит в пределах 0,5 – 0,8 М. В первом хроматографическом эксперименте (№1) была показана возможность эффективного разделения Tb и Dy для малой массы мишени (2 мг в пересчете на металл) (рисунок 5-15).

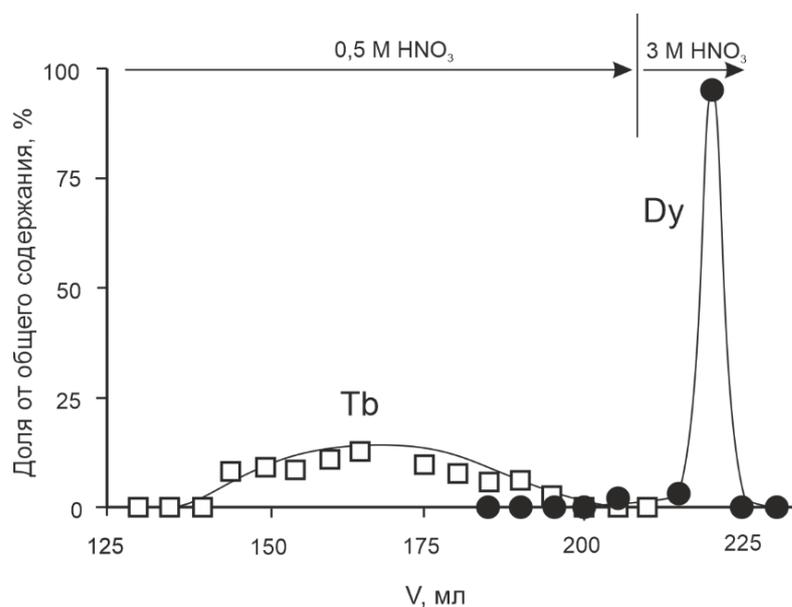


Рисунок 5-15 – Хроматограмма выделения ^{161}Tb при загрузке 2 мг диспрозия (в пересчете на металл) Колонка высотой 25 см и внутренним диаметром 4 мм (№1)

С увеличением массы диспрозия до 20 мг (эксперимент №2) хроматографическое поведение как макро-, так и микрокомпонентов резко меняется и разделение диспрозия и тербия ухудшается, что может быть связано с превышением максимальной емкости смолы (рисунок 5-16).

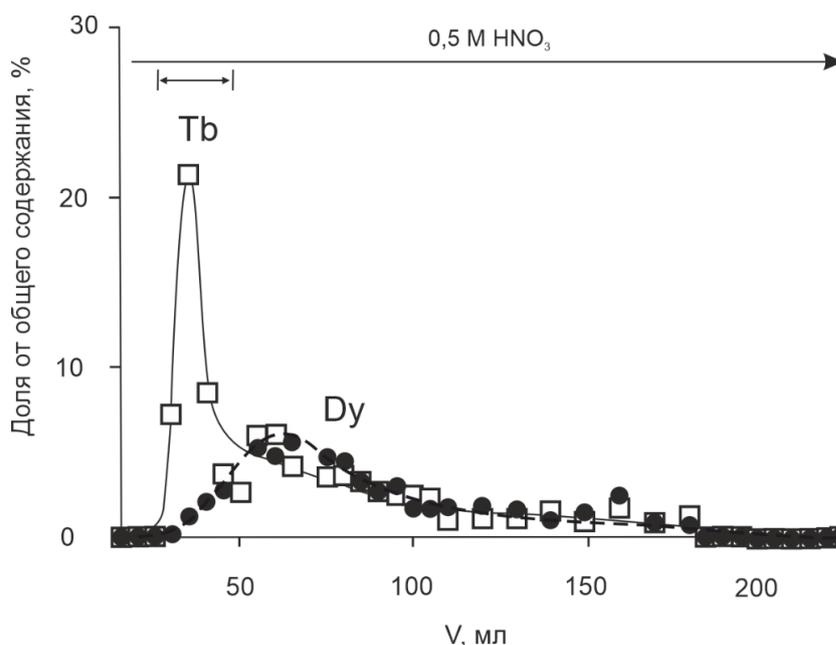


Рисунок 5-16 – Хроматограмма выделения ^{161}Tb при загрузке 20 мг диспрозия (в пересчете на металл) (№2)

Поэтому выделение ^{161}Tb из облученных диспрозиевых мишеней проводили в два этапа, так же, как это было сделано ранее для ^{167}Tm . После разделения 20 мг материала были собраны фракции, содержащие 43% от общей активности тербия и не более 2 мг диспрозия (фракции с 30 по 50 мл, выделены пунктиром). Эти фракции были объединены и подвергнуты повторному разделению, вид хроматограммы при этом был идентичен полученному в эксперименте №1 (рисунок 5-15), поэтому здесь она не приводится. После повторного разделения фракции, содержащие тербий, были объединены, упарены до объема 5 мл и измерены на гамма-спектрометре (рисунок 5-17). Среди изотопов тербия идентифицированы пики ^{161}Tb (25,63; 74,73), ^{160}Tb (298,46) и ^{155}Tb (105,40).

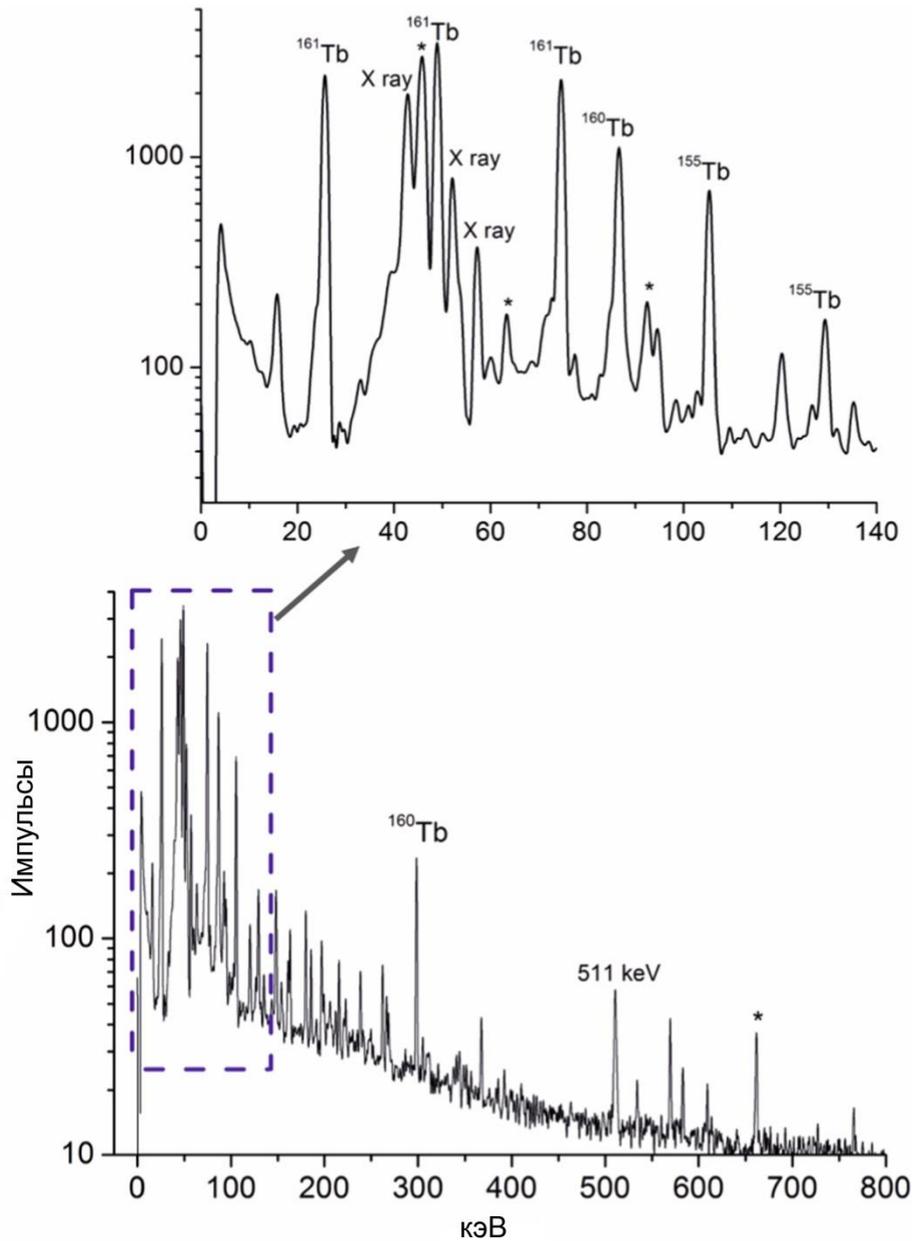


Рисунок 5-17 – Гамма-спектр раствора ^{161}Tb : общий вид, синим выделен увеличенный фрагмент (сверху); увеличенный фрагмент (снизу). * - пики, относящиеся к естественному фону. Спектр измерен через 5 дней после ЕОВ. Длительность 18 ч

5.5. Сравнение фотоядерных путей получения с существующими

5.5.1. Скандий-47

^{47}Sc может быть получен многими способами, они сведены на рисунке 5-18. Определенную сложность при получении ^{47}Sc могут представлять соседние радиоактивные изотопы – ^{46}Sc и ^{48}Sc , а также относительно долгоживущий $^{44\text{m}}\text{Sc}$.

^{45}V 547 мс	^{46}V 422,5 мс	^{47}V 32,6 мин	^{48}V 15,97 сут.	^{49}V 330 сут.	^{50}V 0,25%	^{51}V 99,75% p,αp
^{44}Ti 59,1 г	^{45}Ti 3,08 ч	^{46}Ti 8,25%	^{47}Ti 7,44% n,p	^{48}Ti 73,72% p,2p / γ,p	^{49}Ti 5,41%	^{50}Ti 5,18% p,α
^{43}Sc 3,89 ч	$^{44\text{m,g}}\text{Sc}$ 58,61 ч 4,04 ч	^{45}Sc 100%	^{46}Sc 83,79 сут.	^{47}Sc 3,35 сут.	^{48}Sc 43,67 ч	^{49}Sc 57,2 мин
^{42}Ca 0,647%	^{43}Ca 0,135%	^{44}Ca 2,086% α,p	^{45}Ca 162,6 сут.	^{46}Ca 0,004% n,γ	^{47}Ca 4,536 сут. β-	^{48}Ca 0,187% p,2n γ,n

Рисунок 5-18 – Основные пути получения ^{47}Sc

^{47}Sc может быть получен в реакциях под действием заряженных частиц на изотопах кальция, титана и ванадия. Также возможно косвенное получение через образование ^{47}Ca ($T_{1/2}=4,536$ сут), распадающегося в ^{47}Sc . В частности, рассматриваются реакции $^{nat}\text{V}(p,x)^{47}\text{Ca}$, $^{nat}\text{V}(p,x)^{47}\text{Sc}$, $^{nat}\text{V}(d,x)^{47}\text{Sc}$, $^{nat}\text{V}(d,x)^{47}\text{Ca}$, $^{nat}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Sc}$, $^{nat}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Ca}$, $^{nat}\text{Ti}(d,x)^{47}\text{Sc}$, $^{48}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$, $^{44}\text{Ca}(\alpha,p)^{47}\text{Sc}$ и $^{48}\text{Ti}(p,2p)^{47}\text{Sc}$.

Реакция $^{48}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$ относительно малоизучена. В литературе имеется лишь один набор данных [297], в котором охвачена область энергии примерно до 18 МэВ, то есть примерно до максимума сечения, равного ~ 1100 мб. При получении ^{47}Sc энергию пучка лучше удерживать на уровне 19-20 МэВ, чтобы избежать образования ^{46}Sc по реакции $^{48}\text{Ca}(p,3n)^{46}\text{Sc}$ ($E_{thr}=19,79$ МэВ). В этом

случае основными радиоизотопными примесями будут ^{44m}Sc и ^{48}Sc . Первый из них образуется в результате реакций на примеси ^{44}Ca , а второй - по (p,n)-каналу на ^{48}Ca . Сечение этой реакции достигает максимума при 9 МэВ [297].

Небольшие количества ^{47}Sc можно получить в реакции под действием альфа-частиц $^{44}\text{Ca}(\alpha,p)^{47}\text{Sc}$. Сечение ее достигает максимального значения 120 мб при энергии альфа-частиц 15 МэВ [97] (рисунок 5-19). Однако энергию необходимо ограничивать, поскольку одновременно образуется долгоживущий ^{46}Sc по реакции $^{44}\text{Ca}(\alpha,pn)^{46}\text{Sc}$ ($E_{thr}=13,8$ МэВ). Применение реакций на изотопах кальция с массовыми числами 44, 48 и особенно 46, ограничивается их низким содержанием в природной смеси.

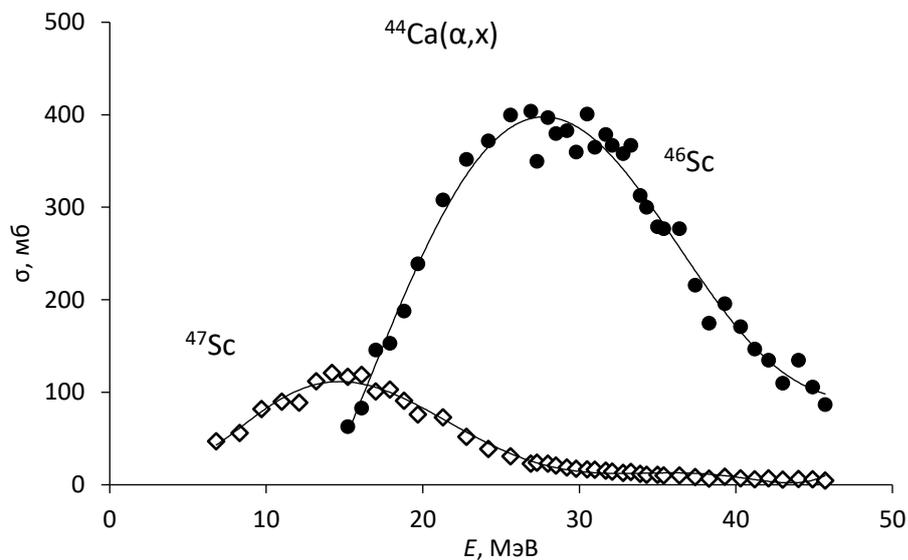


Рисунок 5-19 – Сечения реакций $^{44}\text{Ca}(\alpha,p)^{47}\text{Sc}$ и $^{44}\text{Ca}(\alpha,x)^{46}\text{Sc}$ [97]

Реакция $^{48}\text{Ti}(p,2p)^{47}\text{Sc}$ исследована Левковским [97] в диапазоне 30→17 МэВ и Гадиоли с соавторами [298] в области средних энергий (85→20 МэВ). К сожалению, этот подход приводит к одновременному образованию долгоживущего изотопа ^{46}Sc , сечение образования которого начинает быстро расти с ~30 МэВ (рисунок 5-20). Подавить образование ^{46}Sc можно ограничив

энергию пучка, однако ^{44m}Sc все равно будет получаться по реакции $^{48}\text{Ti}(p,\alpha n)^{44m}\text{Sc}$.

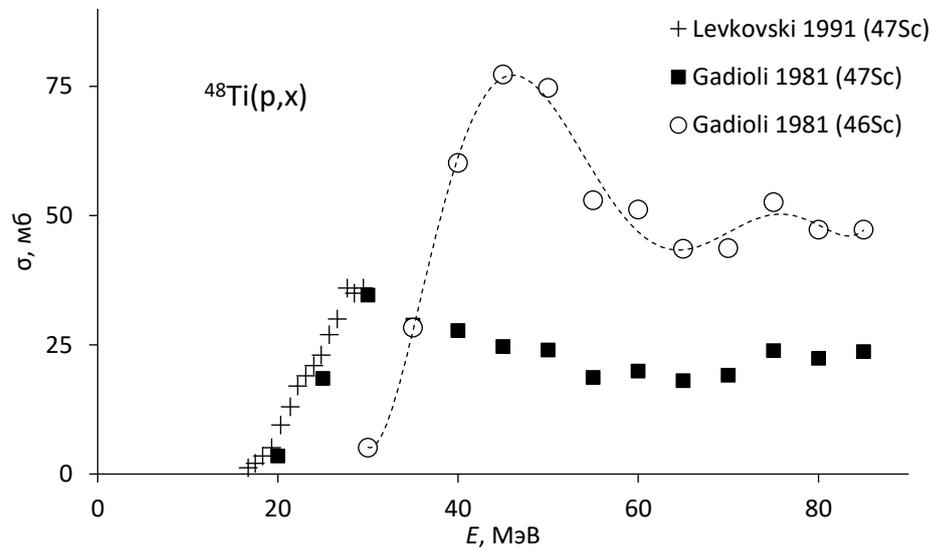


Рисунок 5-20 – Сечения реакций $^{48}\text{Ti}(p,2p)^{47}\text{Sc}$ и $^{48}\text{Ti}(p,x)^{46}\text{Sc}$ [97,298]

Реакция $^{\text{nat}}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Sc}$ изучена весьма подробно, например [299–302]. Часть имеющихся экспериментальных данных в области низких и средних энергий сведена на рисунке 5-21. ^{47}Sc образуется по нескольким каналам, в частности $^{48}\text{Ti}(p,2p)^{47}\text{Sc}$; $^{49}\text{Ti}(p,2pn)^{47}\text{Sc}$, $^{50}\text{Ti}(p,\alpha)^{47}\text{Sc}$. При этом неизбежно образуются примеси ^{44m}Sc , ^{46}Sc , ^{48}Sc . Используя диапазон энергий 33→22 МэВ можно получить продукт, содержащий менее 3% примесей $^{46,48}\text{Sc}$ [302].

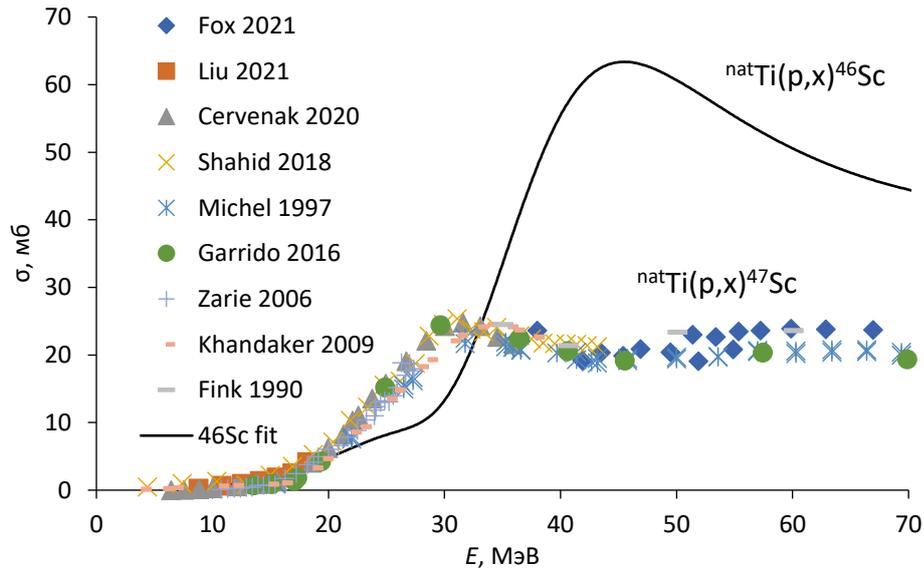


Рисунок 5-21 – Сечения реакций ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(p,x){}^{47}\text{Sc}$ и ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(p,x){}^{46}\text{Sc}$. Использованы данные по ${}^{47}\text{Sc}$ из работ Fox 2021 [303], Liu 2021 [304], Cervenak 2020 [305], Shahid 2018 [306], Michel 1997 [307], Garrido 2016 [308], Zarie 2006 [299], Khandaker 2009 [302], Fink 1990 [309], по ${}^{46}\text{Sc}$ сводные данные из [240]

Еще один возможный путь - реакция ${}^{50}\text{Ti}(p,x){}^{47}\text{Sc}$. Ее сечение исследовано в работе [298] (рисунок 5-22). Используя протоны с энергией менее 33 МэВ, в которой реакция ${}^{50}\text{Ti}(p,2p){}^{48}\text{Sc}$ не протекает, можно избежать примеси ${}^{48}\text{Sc}$, однако ${}^{46}\text{Sc}$ будет получаться в значительных количествах.

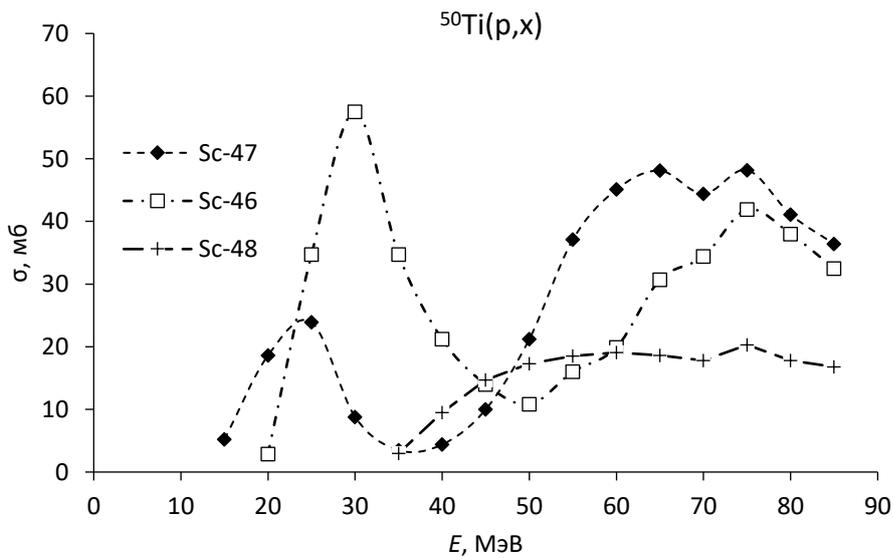


Рисунок 5-22 – Сечения реакций ${}^{50}\text{Ti}(p,x){}^{47}\text{Sc}$, ${}^{50}\text{Ti}(p,x){}^{46}\text{Sc}$ и ${}^{50}\text{Ti}(p,x){}^{48}\text{Sc}$ [298]

Реакции под действием дейтронов на титане естественного изотопного состава ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(\text{d},\text{x}){}^{47}\text{Sc}$ исследованы в работах [310,311]. Практического применения для наработки ${}^{47}\text{Sc}$ они не нашли, поскольку приводят к смеси изотопов Sc. Имеются данные о сечениях реакций ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,\text{x}){}^{47}\text{Sc}$ и ${}^{48}\text{Ti}(\alpha,\alpha\text{p}){}^{47}\text{Sc}$ [97,312]. Однако выход целевого продукта в реакциях под действием альфа-частиц ниже, чем в реакциях под действием протонов, а радиоизотопных примесей образуется больше.

Облучение титана естественного изотопного состава протонами средних и высоких энергий по реакции ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(\text{p},\text{x}){}^{47}\text{Ca}$ приводит к образованию ${}^{47}\text{Ca}$, который может служить источником ${}^{47}\text{Sc}$, свободного от изотопных примесей. Однако сечения образования ${}^{47}\text{Ca}$ не превышают 0,15 мбарн в диапазоне энергий до 200 МэВ [307]. Это позволяет получить на толстой мишени около 2,3 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ ${}^{47}\text{Ca}$ [313].

Также для наработки ${}^{47}\text{Sc}$ рассматриваются реакции под действием протонов и дейтронов на ванадии. Преимуществом такого подхода является почти моноизотопный состав ванадия (99,75% ${}^{51}\text{V}$), что уменьшает число возможных побочных процессов. Сечение реакции ${}^{\text{nat}}\text{V}(\text{p},\text{x}){}^{47}\text{Sc}$ измерено в ряде исследований, в частности в работах Левковского [97], Pupillo [314], Michel [315] [316] и Ditroi [317] (рисунок 5-23).

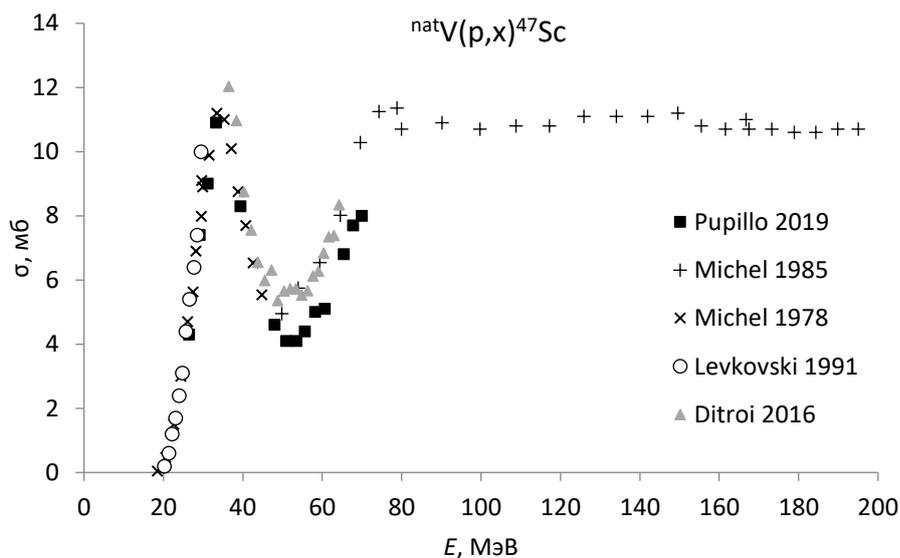


Рисунок 5-23 – Сечения реакции ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{47}\text{Sc}$, измеренные в работах Левковского [97], Pupillo [314], Michel [315,316] и Ditroi [317]

К сожалению, начиная с 30 МэВ одновременно образуется в значительных количествах и ${}^{46}\text{Sc}$ (рисунок 5-24). В то же время, окно 30→19 МэВ можно использовать для наработки практически чистого ${}^{47}\text{Sc}$ [314]. Судя по виду функций возбуждения, в области энергий до 30 МэВ основным каналом образования ${}^{47}\text{Sc}$ является ${}^{51}\text{V}(p,\alpha p){}^{47}\text{Sc}$, а побочный продукт образуется на малораспространенном изотопе ${}^{50}\text{V}$ по той же схеме: ${}^{50}\text{V}(p,\alpha p){}^{46}\text{Sc}$. С ростом энергии начинает преобладать процесс ${}^{51}\text{V}(p,\alpha pn){}^{46}\text{Sc}$, а затем ${}^{51}\text{V}(p,3p3n){}^{46}\text{Sc}$

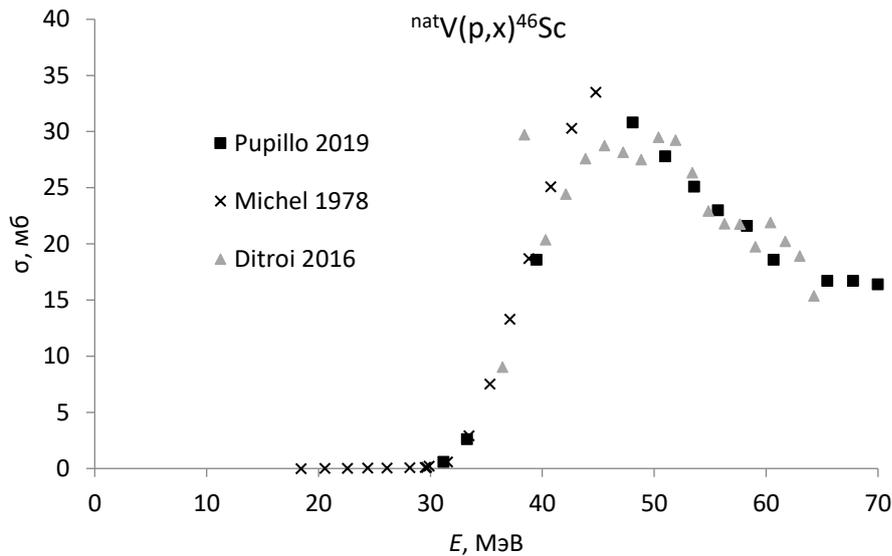


Рисунок 5-24 – Сечения реакции ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{46}\text{Sc}$, измеренные в работах Pupillo [314], Michel [315] и Ditroi [317]

Облучение ванадия протонами средних энергий приводит к образованию ${}^{47}\text{Ca}$ по реакции ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{47}\text{Ca}$, однако выходы несколько ниже, чем при облучении титана [313].

Представляет интерес получение ${}^{47}\text{Sc}$ облучением тепловыми нейтронами ${}^{46}\text{Ca}$ по схеме ${}^{46}\text{Ca}(n,\gamma){}^{47}\text{Ca} \rightarrow {}^{47}\text{Sc}$ [70]. Сечение захвата тепловых нейтронов ядром ${}^{46}\text{Ca}$ составляет $0,74 \pm 0,07$ б. Этот метод позволяет получить очень чистый продукт, однако его использование ограничивается крайне низким содержанием ${}^{46}\text{Ca}$ в природной смеси (0,004%). Промышленно ${}^{46}\text{Ca}$ с высоким уровнем обогащения не производится.

Альтернативой может быть облучение быстрыми нейтронами ${}^{47}\text{Ti}$ по реакции ${}^{47}\text{Ti}(n,p){}^{47}\text{Sc}$ [282,318,319]. Несмотря на относительно низкое сечение реакции – около 20 мб – метод позволяет наработать сотни Гбк на граммовой мишени из обогащенного оксида титана ${}^{47}\text{TiO}_2$. Для этого требуется реактор с интенсивным потоком быстрых нейтронов $\sim 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ [283]. Содержание основных радиоизотопных примесей при этом не превышает 0,2% [318].

В таблице 5-5 приведено сопоставление основных циклотронных и реакторных способов получения скандия-47.

Таблица 5-5 – Основные методы получения ^{47}Sc с использованием заряженных частиц и нейтронов

Реакция	Энергия частиц, МэВ	Мишень	Выход, МБк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹	Примеси, %	Ссылки
$^{48}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$	18→12	^{48}CaO (69%)	103	^{48}Sc (16%)	[297]
$^{\text{nat}}\text{Ca}(p,x)^{47}\text{Sc}$	24→17		0,144	^{48}Sc (15%)	[288]
$^{44}\text{Ca}(\alpha,p)^{47}\text{Sc}$	28	^{44}CaO (97%)	0,78	^{46}Sc (12%)	[320]
$^{\text{nat}}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Sc}$	33→22		12	$^{46,48}\text{Sc}$ (3%)	[302]
$^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x)^{47}\text{Sc}$	50→0		1	^{46}Sc (8%)	[312]
$^{\text{nat}}\text{V}(p,x)^{47}\text{Sc}$	30→19		1,9	^{46}Sc (0,04%)	[314]
$^{47}\text{Ti}(n,p)^{47}\text{Sc}$	Быстрые (реактор)	$^{47}\text{TiO}_2$ (65,8%)	3,1 МБк/мг (140 ч, $3 \cdot 10^{13}$ н·см ⁻² ·с ⁻¹)	^{46}Sc (0,64%), ^{48}Sc (0,1%)	[283]
$^{46}\text{Ca}(n,\gamma)^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$	тепловые	^{46}CaO	600 МБк/мг	нет	[70]

Фотоядерная реакция $^{48}\text{Ti}(\gamma,p)^{47}\text{Sc}$ рассматривается как перспективный метод получения ^{47}Sc [11,321–323]. При этом рассматривалось облучение как титана естественного изотопного состава, так и обогащенного по изотопу ^{48}Ti [322]. В любом случае помимо целевого изотопа неизбежно образуется также ^{46}Sc . В случае естественного титана ^{46}Sc образуется гораздо больше по реакции $^{47}\text{Ti}(\gamma,p)^{46}\text{Sc}$. Если использовать изотопно обогащенный материал, то единственным путем образования примеси остается $^{48}\text{Ti}(\gamma,pn)^{46}\text{Sc}$. Порог этой реакции составляет 22,1 МэВ, что существенно выше, чем для основной реакции $^{48}\text{Ti}(\gamma,p)^{47}\text{Sc}$ (11,5 МэВ). Содержание ^{46}Sc растет по мере увеличения энергии пучка. Согласно теоретическим оценкам, приведенным в работе [322], при облучении мишени из ^{48}Ti тормозным пучком с максимальной энергией 30 МэВ в течение 10 часов можно получить продукт с примесью 0,003% ^{46}Sc . При энергии 50 МэВ доля ^{46}Sc вырастет примерно на порядок (рисунок 5-25).

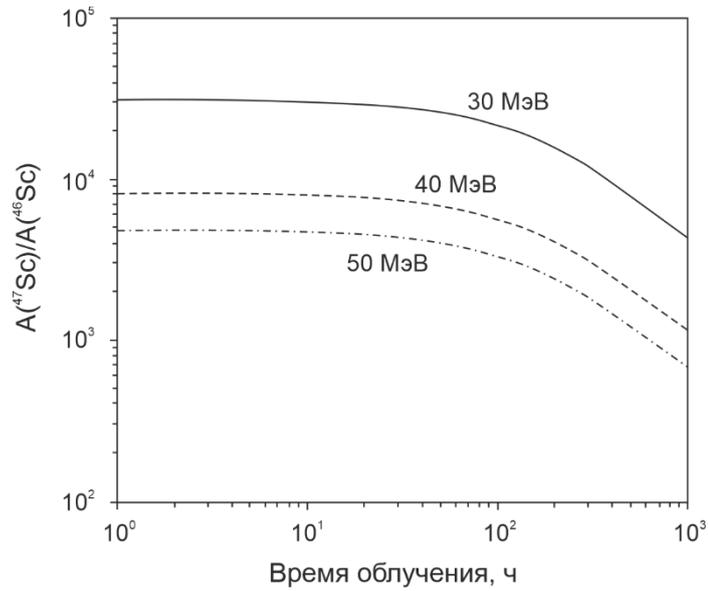


Рисунок 5-25 – Отношение активностей ^{47}Sc и ^{46}Sc при облучении ^{48}Ti тормозным спектром фотонов с различной граничной энергией [322]

Также предложен косвенный метод получения ^{47}Sc по реакции $^{48}\text{Ca}(\gamma, n)^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$ [324,325]. Результаты описанных в литературе фотоядерных экспериментов на титане сведены в таблице 5-6.

Таблица 5-6 - Фотоядерные эксперименты, в которых проводилось получение ^{47}Sc

Мишень	Конвертор	E_e , МэВ	Выход, кБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ ·г $^{-1}$	Примеси, %	Ссылка
$^{48}\text{TiO}_2$ (10 мг) 99,13% ^{48}Ti , 0,25% ^{46}Ti , 0,26% ^{47}Ti , < 0,2% $^{49,50}\text{Ti}$	2 мм Pt	30 40 45 60	35,4 228 366 391	0,57% ^{46}Sc 0,26% ^{48}Sc на 12 часов после EOB, 60 МэВ	[323]
$^{\text{nat}}\text{Ti}$ 250 мкм, 5x5 мм	2 мм Pt	20 25 30 35 40	1,2 52 150 318 356	-	[12]
$^{\text{nat}}\text{Ti}$ 50 мкм, 2x2 см	-	22	4,2	-	[322]
$^{\text{nat}}\text{TiO}_2$, цилиндр 12,7x12,7 мм, ~3 г	6x0,5 мм Ta	35 40	112 208	-	[11]
$^{\text{nat}}\text{Ti}$ 39 фольг, 0,135 мм каждая	0,762 мм W	22	80 кБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$	1,2% ^{46}Sc 10% ^{48}Sc	[280]
$^{\text{nat}}\text{CaCO}_3$, цилиндр 12,7 x 15,24 мм, ~3 г	6x0,5 мм Ta	30 35 40	0,46* 0,82* 0,94*		[325]
$^{\text{nat}}\text{Ti}$ 50 мкм	0,2 мм W + 0,1 мм Ta	55	297 кБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ ·г $^{-1}$ ·см 2	1,5% ^{46}Sc 9,1% ^{48}Sc на EOB	Настоящая работа

* - Выходы для ^{47}Ca

Согласно и предыдущим исследованиям, и результатам, полученным в настоящей работе, фотоядерный метод может быть успешно использован для получения ^{47}Sc . Чтобы оценить возможности метода, был произведен расчёт выхода для мишени из обогащенного по ^{48}Ti металлического титана объемом 1 см 3 на 45 МэВ линейном ускорителе с магнитным зеркалом, концепция которого разработана в НИИЯФ МГУ [326]. С помощью программного пакета Geant4 проведен поиск оптимальных параметров среди цилиндрических мишеней фиксированного объёма при различных толщинах тормозной мишени. Установлены оптимальные параметры цилиндрической мишени, они составляют $r=0,37$ см $h=0,2$ см. Оптимальным является применение вольфрамового

конвертора толщиной 2 мм. Согласно расчётам, при облучении мишени из ^{48}Ti с указанными параметрами при токе пучка 0,1 мА может быть получено 11 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹. Это соответствует наработке 23 ГБк при суточном облучении. Это близко к оценкам, сделанным в работе [11], где для тормозного пучка с максимальной энергией 40 МэВ и мощностью ускорителя 3 кВт ожидается получить 5 ГБк на мишени $^{48}\text{TiO}_2$ массой 5 г.

Полученные в работе результаты и проведенный анализ показывает, что при использовании обогащенной мишени из ^{48}Ti массой в единицы граммов при энергии пучка 25-40 МэВ на промышленном ускорителе электронов можно получить терапевтические количества ^{47}Sc высокой чистоты. 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.

5.5.2 Тулий-167

Для получения ^{167}Tm предложено большое количество методов. Обзор их приведен в работах [141,147]. В частности, ^{167}Tm образуется в реакциях под действием протонов [143–145,327] и дейтронов [141,146] на эрбии. Основной проблемой при получении ^{167}Tm является одновременное образование долгоживущей радиоизотопной примеси ^{168}Tm (93,1 сут.).

Самым простым способом получения ^{167}Tm является реакция $^{167}\text{Er}(p,n)^{167}\text{Tm}$ [328]. Она может быть реализована на обычно медицинском циклотроне и не приводит к образованию мешающих примесей. Она имеет максимальное сечение ~500 мб при 11 МэВ (рисунок 5-26). При энергии протонов выше 10,3 МэВ начинает образовываться ^{166}Tm , но он относительно короткоживущий (7,7 ч). Содержание остальных радиоизотопных примесей определяется степенью

обогащения мишени. Использование естественной изотопной смеси эрбия для получения ^{167}Tm по реакции $^{nat}\text{Er}(p,n)^{167}\text{Tm}$ приводит к неприемлемо высокому содержанию примесей ^{165}Tm , ^{166}Tm , ^{168}Tm , ^{170}Tm [145].

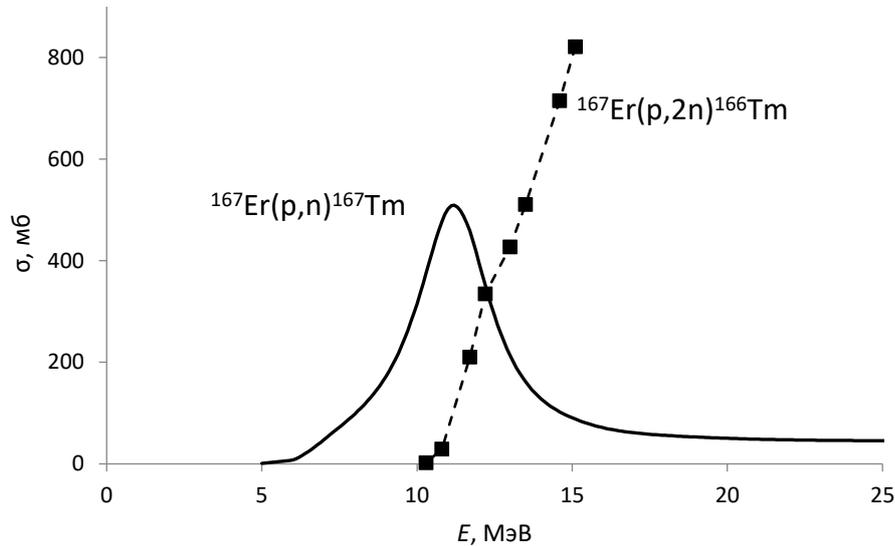


Рисунок 5-26 – Сечение реакции $^{167}\text{Er}(p,n)^{167}\text{Tm}$ и $^{167}\text{Er}(p,2n)^{166}\text{Tm}$. Данные взяты из [328,329]

Реакция $^{167}\text{Er}(d,2n)^{167}\text{Tm}$ [330] дает больший выход в сравнении с (p,n), однако при этом неизбежно образуется примесь ^{168}Tm по (d,n)-каналу. Однако, по оценке, приведенной в работе [330], ее содержание можно удерживать на уровне менее 1% из-за низкого сечения реакции $^{167}\text{Er}(d,n)^{168}\text{Tm}$. Сечения реакций $^{167}\text{Er}(d,xn)$ приведены на рисунке 5-27.

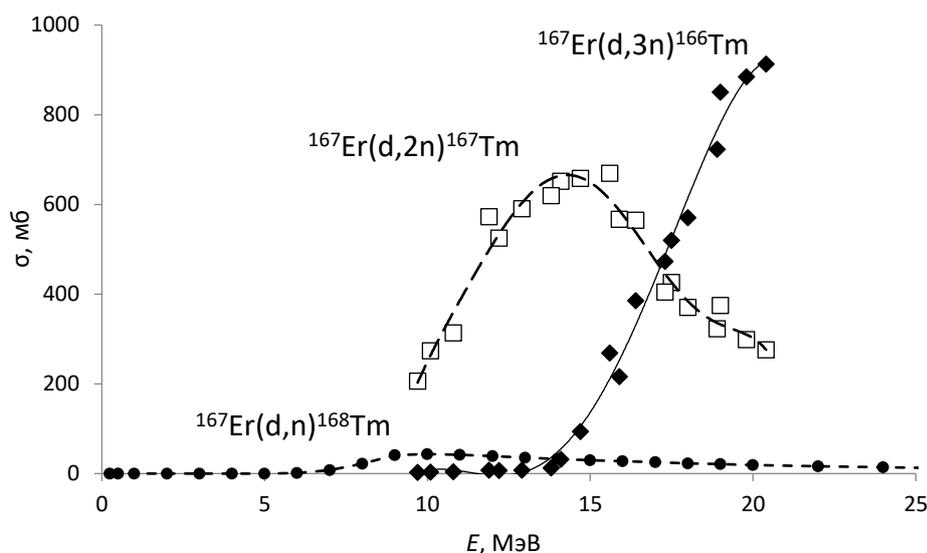


Рисунок 5-27 – Сечения реакции $^{167}\text{Er}(d,2n)^{167}\text{Tm}$ из работы [330] и реакции образования побочных продуктов: ^{166}Tm [330] и ^{168}Tm (из библиотеки TENDL-2021)

Преимуществом реакции $^{165}\text{Ho}(\alpha,2n)^{167}\text{Tm}$ является возможность использования мишени из естественного гольмия. Образование ^{168}Tm по реакции (α,n) при этом неизбежно, однако подбором оптимального диапазона энергий (35→25 МэВ) его содержание можно снизить до 0,32% [148]. Недостатком метода является сравнительно невысокий выход целевого продукта.

Предложен ряд косвенных методов получения ^{167}Tm , в частности путь $^{nat}\text{Yb}(p,xn)^{167}\text{Lu} \rightarrow ^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$ [331]. Также рассматривается реакция $^{169}\text{Tm}(p,3n)^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$ [147]. Однако короткий период полураспада промежуточного продукта ^{167}Yb (17,5 мин) делает его радиохимическое выделение малоперспективным. Также косвенные пути преобладают при облучении эрбия альфа-частицами и ^3He [332,333]. В этом случае образование ^{167}Tm идет в основном по схеме $^{nat}\text{Er}(\alpha,xn)^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$ или $^{nat}\text{Er}(^3\text{He},xn)^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$. Примеси ^{168}Tm образуется при этом сравнительно немного, поскольку он образуется только по прямому каналу $^{nat}\text{Er}(\alpha,pxn)^{168}\text{Tm}$, затрудненному из-за кулоновского барьера при вылете протона из составного ядра. Выход ^{167}Tm в реакции $^{nat}\text{Er}(\alpha,xn)^{167}\text{Yb} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$ близок к соответствующей

величине для протонов на ^{nat}Er , при этом радиоизотопная чистота значительно выше. Сравнение предложенного способа получения ^{167}Tm с другими приведено в таблице 5-7.

Таблица 5-7 – Основные методы получения ^{167}Tm

Реакция	Энергия частиц, МэВ	Выход МБк/мкАч	Примеси на ЕОВ, %	Ссылка
$^{nat}\text{Er}(p,x)$	22→8	8,3	^{168}Tm (3,2); ^{165}Tm (875); ^{166}Tm (3100); ^{170}Tm (0,2)	[145]
$^{167}\text{Er}(p,n)$	15→8	6,9	^{166}Tm (1400)	[328]
$^{167}\text{Er}(d,2n)$	20→10	15	^{168}Tm (<1); ^{166}Tm (2000)	[330]
$^{165}\text{Ho}(\alpha,2n)$	35→20	3,4	^{168}Tm (0,58)	[148]
$^{nat}\text{Er}(\alpha,x)$	40→20	1,2	^{168}Tm (0,9)	[332]
$^{nat}\text{Er}(\alpha,x)$	60→30	5,4	^{168}Tm (0,78); ^{166}Tm (76)	[151]
$^{nat}\text{Er}(^3\text{He},x)$	40→20	3,0	^{168}Tm (3,7)	[332]
$^{nat}\text{Yb}(\gamma,x)$	55	8,9 кБк·мкА ⁻¹ ·ч ⁻¹ ·см ² ·Г _{Yb} ⁻¹	^{168}Tm (0,8)	Эта работа

Фотоядерный выход ^{167}Tm , измеренный на мишени естественного изотопного состава, составляет 8,9 кБк·мкА⁻¹·ч⁻¹·см²·Г_{Yb}⁻¹. Можно ожидать, что при использовании изотопно обогащенного материала выход увеличится пропорционально, и составит ~6 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹·см²·Г⁻¹, что примерно соответствует выходу на толстой мишени для реакции $^{167}\text{Er}(p,n)$ (6,9 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ при 15→8 МэВ [328]). Однако при использовании протонов активность примесного ^{166}Tm в 14 раз превышает активность образующегося ^{167}Tm . Реакция $^{167}\text{Er}(d,2n)$ дает больший выход (15 МБк·мкА⁻¹·ч⁻¹ при 20→10 МэВ [330]), однако содержание примесей при этом еще выше. При фотоядерном получении ^{167}Tm значимых количеств ^{166}Tm не образуется. Еще более важным преимуществом фотоядерного метода является низкое содержание долгоживущей примеси ^{168}Tm . Для мишени естественного изотопного состава это – 0,8% по активности на ЕОВ, на обогащенной ^{168}Yb

мишени образования ^{168}Tm не ожидается совсем. К недостаткам метода следует отнести необходимость использования массивных мишеней из дорогостоящего обогащенного изотопа ^{168}Yb .

5.5.3. Тербий-161

Классическим методом получения ^{161}Tb является облучение ^{160}Gd тепловыми нейтронами в реакторе по схеме $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$, впервые реализованное Лехенбергер с коллегами [5]. Схема, по которой образуется этот радионуклид была приведена на рисунке 1-11. При получении тербия-161 нужно учитывать возможное получение его стабильного изотопа по каналу $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}(n,\gamma)^{159}\text{Gd} \rightarrow ^{159}\text{Tb}$. Поэтому добиться высокой удельной активности возможно лишь при использовании высокообогащенного материала. Также нужно обращать внимание на содержание стабильного тербия в материале мишени. Согласно теоретическим оценкам [5], таким образом можно получить $0,45 \text{ ГБк} \cdot \text{мг}(^{160}\text{Gd})^{-1}$ при облучении потоком нейтронов $10^{14} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ в течение 14 суток и $4,5 \text{ ГБк} \cdot \text{мг}(^{160}\text{Gd})^{-1}$ при потоке $10^{15} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

В таблице 5-8 приведены результаты основных экспериментов по наработке ^{161}Tb в реакторе. Видно, что в зависимости от потока нейтронов при длительном облучении можно получить от сотен МБк до единиц ГБк на мг ^{160}Gd , что соответствует приведенной выше оценке.

Таблица 5-8 – Обзор реакторных экспериментов по получению ^{161}Tb

Работа	Установка, поток, $\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$	T, сут	Мишень	Масса, мг	ГБк	Удельная активность, ТБк/мг $_{\text{Tb}}$	Примеси
Лехенбергер [5]	FRM-II, BER II, 10^{14}	14	$^{160}\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$, ^{160}Gd 98,2%; ^{158}Gd 0,85%; ^{157}Gd 0,39%; Tb 46 ppm	40	≤ 15	2,8	$\sim 3\cdot 10^{-3}\%$ ^{160}Tb
Лехенбергер [5]	ILL, $8\cdot 10^{14}$	7	$^{160}\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$, ^{160}Gd 98,2%; ^{158}Gd 0,85%; ^{157}Gd 0,39%; Tb 46 ppm	40	≤ 15	4	$\sim 3\cdot 10^{-3}\%$ ^{160}Tb
Грачева [6]	ILL, $7,4\cdot 10^{14}$	10	$^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ ^{160}Gd 98,2% Tb <2 ppm	7,3	16,7		<0,007% ^{160}Tb
Грачева [6]	SAFARI-1, $1,8\cdot 10^{14}$	14	$^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ ^{160}Gd 98,2% Tb <2 ppm	33,3	19,6		<0,007% ^{160}Tb
Грачева [6]	SINQ, $1,8\cdot 10^{13}$	21	$^{160}\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ ^{160}Gd 98,2% Tb <2 ppm	94,9	8,8		<0,007% ^{160}Tb
Азиз [7]	Bandung TRIGA 2000 10^{13}	3	$^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ (98,4 %)	5	$\leq 0,37$		

Также рассматривались реакции под действием дейтронов на ^{160}Gd как возможный путь получения ^{161}Tb по схеме $^{160}\text{Gd}(\text{d},\text{x})^{161}\text{Tb}$. При этом образование продукта происходит по двум путям: $^{160}\text{Gd}(\text{d},\text{n})^{161}\text{Tb}$ и $^{160}\text{Gd}(\text{d},\text{p})^{161}\text{Gd}\rightarrow^{161}\text{Tb}$. Кумулятивные сечения образования ^{161}Tb измерены в работе [334] (рисунок 5-28).

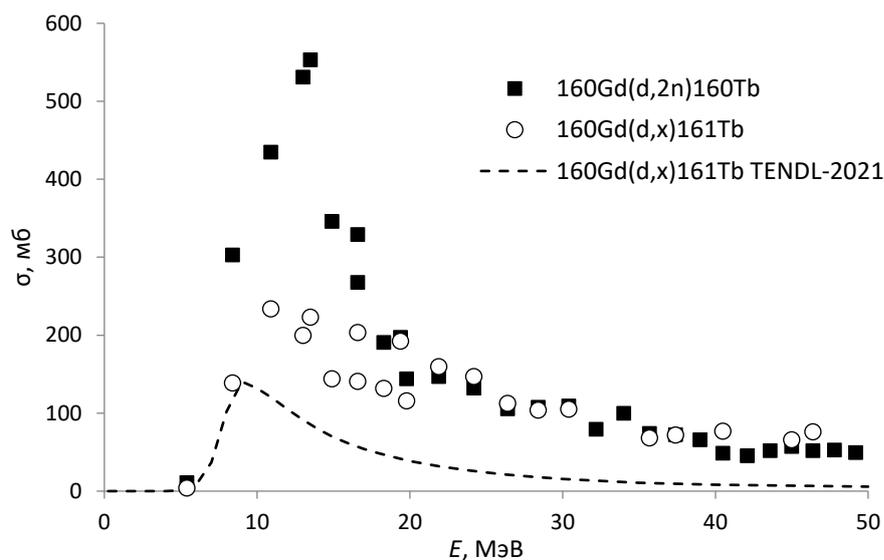


Рисунок 5-28 – Сечения реакций $^{160}\text{Gd}(d,x)^{161}\text{Tb}$ и $^{160}\text{Gd}(d,2n)^{160}\text{Tb}$.
Экспериментальные величины из работы [334]

Согласно результатам моделирования, основным путем образования ^{161}Tb является косвенный по (d,p)-реакции (рисунок 5-29).

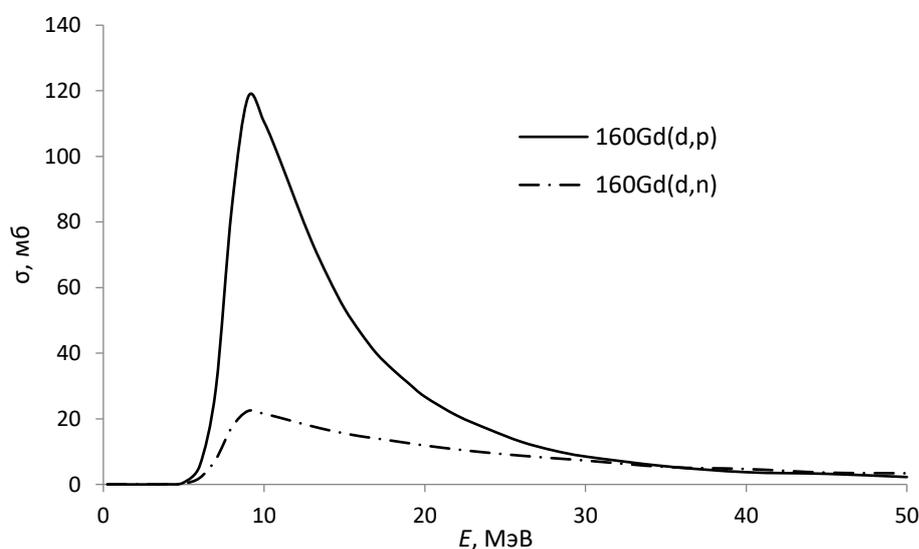


Рисунок 5-29 – Функции возбуждения реакций $^{160}\text{Gd}(d,n)$ и $^{160}\text{Gd}(d,p)$ согласно результатам моделирования из библиотеки TENDL-2021

К сожалению, в том же энергетическом диапазоне образуется и долгоживущий изотоп ^{160}Tb в больших количествах (рисунок 5-30), что делает циклотронный способ непригодным для получения ^{161}Tb медицинского качества.

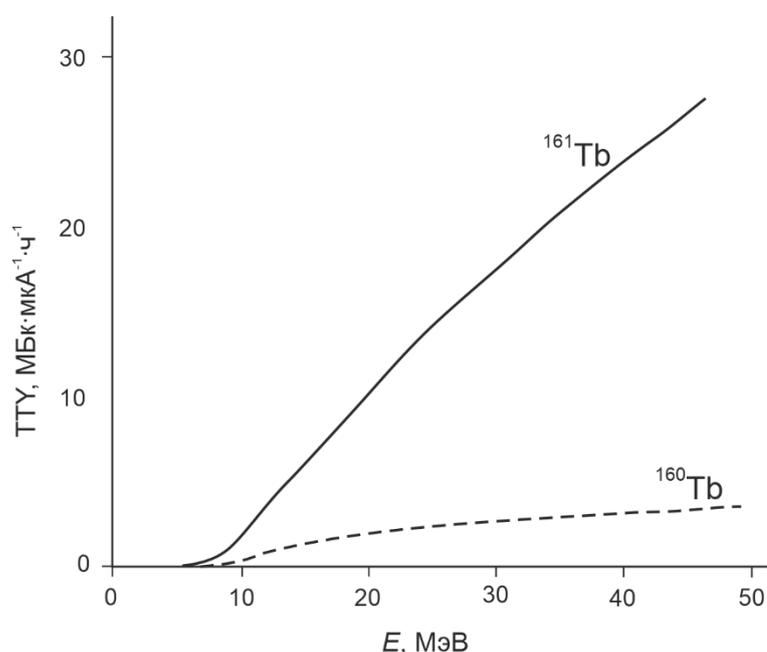


Рисунок 5-30 – Выходы на толстой мишени ^{161}Tb и ^{160}Tb при облучении ^{160}Gd дейтронами [334]

Как было показано в настоящей работе, фотоядерный метод позволяет получить ^{161}Tb с выходом $14,4 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{ГDy}_{203}^{-1}$. При использовании изотопно обогащенного ^{162}Dy в качестве мишени можно ждать четырехкратного увеличения выхода. При использовании ускорителя с высокой мощностью пучка таким образом можно получить единицы ГБк за несколько дней облучения. Вопрос о чистоте продукта требует дополнительного исследования, но можно ожидать, что сечение (γ, pn) -реакции, приводящей к ^{160}Tb будет ниже, чем (γ, p) по крайней мере на порядок. В этом смысле метод занимает промежуточное положение между реакторным и циклотронным, и может быть полезен, например, при проведении доклинических исследований.

5.5.4 Лютеций-177

Как правило, ^{177}Lu получают в реакторах, облучая ^{176}Lu тепловыми нейтронами либо косвенным методом из ^{176}Yb по реакции $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$.

^{176}Lu имеет большое сечение захвата тепловых и эпитепловых нейтронов ($\sigma=2090$ б, $I_0=1087$ б). Облучая обогащенный ^{176}Lu нейтронами в высокопоточных реакторах по реакции $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ можно получить ^{177}Lu с удельной активностью до ~ 1 ТБк/мг. Это составляет примерно четверть от теоретической (4,24 ТБк/мг), и вполне приемлемо для получения меченых пептидов и радиоиммуноконъюгатов. Основным недостатком прямого метода является не низкая удельная активность, а образование долгоживущего изомера $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}=160,4$ сут.). Доля его невелика ($\sim 10^{-2}\%$ на ЕОВ), и не представляет опасности с точки зрения дополнительного облучения пациента. Однако наличие долгоживущей примеси приносит немало неудобств клиникам, которым приходится иметь дело с утилизацией радиоактивных отходов.

Косвенный метод получения ^{177}Lu из ^{176}Yb дает продукт с удельной активностью близкой к теоретической, но выход его на три порядка меньше из-за низкого сечения реакции ($\sigma=2,5$ б). Основным достоинством метода является практически полное отсутствие долгоживущего изомера ($<10^{-4}\%$ на ЕОВ) [335]. Но при этом появляется новая сложность – отделение трассерных количеств лютеция от весовых количеств иттербия. В целом эта задача решена, хотя предложенные решения далеки от идеала [336][87][227][337]. Подробнее проблемы, связанные с получением ^{177}Lu , рассмотрены в обзорах [68,335].

Исследована возможность наработки ^{177}Lu облучением дейтронами иттербиевых мишеней [88,89]. При этом образование ^{177}Lu идет двумя путями - $^{176}\text{Yb}(d,p)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(d,n)^{177}\text{Lu}$, из которых первый является основным. Анализ имеющихся экспериментальных данных приведен в работе [338]. Сечение реакций $^{176}\text{Yb}(d,x)^{177}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(d,p)^{177}\text{Yb}$ приведено на рисунке 5-31. Выходы ^{177}Lu на толстой мишени приведены на рисунке 5-32.

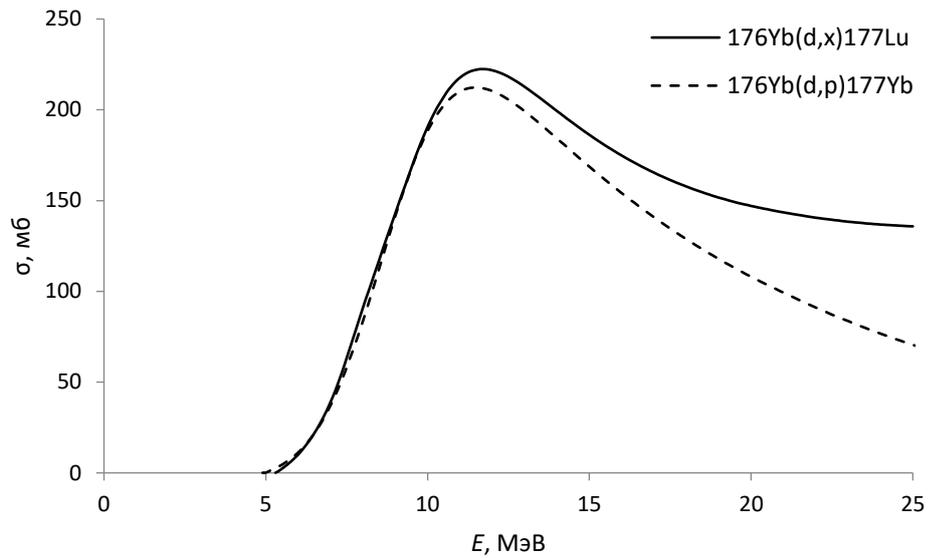


Рисунок 5-31 – Функции возбуждения реакций $^{176}\text{Yb}(d,x)^{177}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(d,p)^{177}\text{Yb}$, построенные путем аппроксимации экспериментальных данных [338]

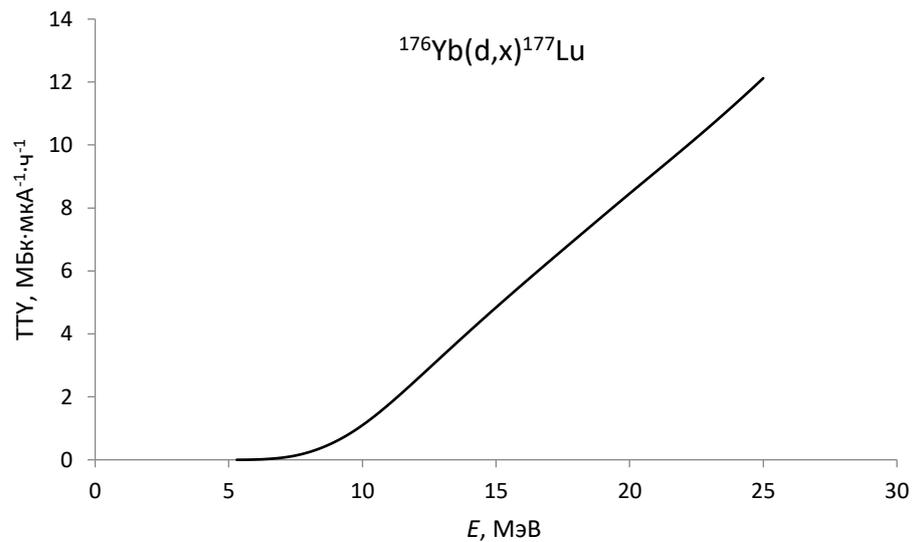


Рисунок 5-32 – Выходы на толстой мишени ^{177}Lu при облучении ^{176}Yb дейтронами [338]

При увеличении энергии пучка выше 15 МэВ начинают образовываться побочные продукты – долгоживущие изомеры ^{174g}Lu ($T_{1/2}=3,31$ г) и ^{174m}Lu ($T_{1/2}=142$ сут).

Достоинством метода является практически полное отсутствие долгоживущей примеси ^{177m}Lu . Обнаружить его гамма-спектрометрически не удалось, верхняя оценка на ЕОВ составляет 0,0045% [89]. Удельная активность продукта, полученного таким путем ожидается несколько меньше теоретической за счет образования стабильных изотопов лютеция по реакциям $^{176}\text{Yb}(d,2n)^{176}\text{Lu}$ и $^{176}\text{Yb}(d,3n)^{175}\text{Lu}$.

Облучение иттербиевых мишеней альфа-частицами также приводит к образованию ^{177}Lu . При этом возможно образование следующими путями $^{176}\text{Yb}(\alpha,p2n)^{177}\text{Lu}$ и $^{174}\text{Yb}(\alpha,p)^{177}\text{Lu}$. Сечения были исследованы на иттербии естественного изотопного состава в диапазоне энергии альфа-частиц до 45 МэВ [339]. Однако выводы сделаны неутешительные – таким образом можно наработать лишь около $10 \text{ кБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ на толстой мишени, что примерно на четыре порядка меньше, чем в реакции $^{176}\text{Yb}(d,p)^{177}\text{Yb}\rightarrow^{177}\text{Lu}$.

При облучении естественного гафния протонами возможно образование ^{177}Lu несколькими путями $^{178}\text{Hf}(p,2p)^{177}\text{Lu}$, $^{179}\text{Hf}(p,^3\text{He})^{177}\text{Lu}$, $^{180}\text{Hf}(p,\alpha)^{177}\text{Lu}$. Также возможно косвенное образование через ^{177}Yb . Сечения исследованы в работах [340,341]. Показано, что выход при 45 МэВ составляет около $0,8 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ [340]. При относительно небольших энергиях протонов (<20 МэВ) выход мал, а с ростом энергии растет и количество долгоживущих примесей ^{172}Lu и ^{173}Lu .

Фотоядерное получение ^{177}Lu из гафния естественного изотопного состава исследовалось в работе [9]. Эксперимент был выполнен на линейном ускорителе электронов Национальной научной лаборатории им. А. И. Алиханяна (ЕрФИ), г. Ереван. Авторы исследовали образование ^{177}Lu при энергии тормозного излучения до 40 МэВ и пришли к выводу о неэффективности метода. Авторы не приводят численных значений активности, однако указывают полученное среднее значение сечения по спектру, равное 2,33 мб для реакции $^{178}\text{Hf}(\gamma,p)^{177}\text{Lu}$.

В работе [342], выполненной на обогащенной ^{178}Hf мишени приводится выход $2 \cdot 10^5 \text{ Бк} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Мишень была изготовлена из гафния обогащением 92% по ^{178}Hf , масса ее составляла 382 мг. Для генерации фотонов использовался танталовый конвертор толщиной 100 мкм. Эта величина значительно превышает то, что наблюдалась в настоящей работе. По оценкам авторов облучением 100 г мишени на ускорителе с током пучка 100 мкА можно получить 2 ГБк в час.

Оценки, полученные в настоящей работе заметно скромнее. При облучении 10 г мишени из оксида гафния естественного изотопного состава можно получить $0,12 \pm 0,01 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \text{ } ^{177}\text{Lu}$, что при 10-тидневном облучении током 100 мкА дает всего лишь 1,8 ГБк, что заметно меньше одной терапевтической дозы. Таким образом, предложенный метод не может конкурировать с реакторным или циклотронным, но может выступать в качестве комплиментарного, в тех случаях, когда требуются небольшие количества продукта, например, для экспериментов на животных.

5.6. Основное содержание главы 5

Все фотоядерные эксперименты были проведены на пучке фотонов, полученном путем торможения электронов энергией 55 МэВ. В результате экспериментов определен радионуклидный состав продуктов реакций, рассчитаны выходы в условиях эксперимента ($\text{Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^2$). В некоторых случаях проведено теоретическое моделирование с целью масштабирования на более высокий ток пучка и массивную мишень. Разработаны радиохимические методики выделения целевых радионуклидов из облученных мишеней методом экстракционной хроматографии.

Выход ^{47}Sc на титановой мишени (^{nat}Ti , 50 мкм, конвертор W 0,2 мм + Ta 0,1 мм) составил $(2,97 \pm 0,17) \cdot 10^5 \text{ Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^2$. Одновременно образуются 2,4% ^{43}Sc , 16,7% ^{44}Sc , 0,3% ^{44m}Sc (в % от активности ^{47}Sc на ЕОВ). При использовании

обогащенной мишени можно ожидать снижения доли примесей и увеличения выхода. Согласно расчётам, при облучении относительно небольшой (1 см^3) мишени из ^{48}Ti может быть получено 23 ГБк при суточном облучении (0,1 мА, 45 МэВ). Таким образом, фотоядерный метод является конкурентоспособным при производстве ^{47}Sc для медицины.

Выход ^{177}Lu на гафниевой мишени ($^{\text{nat}}\text{HfO}_2$, цилиндр, $d=14,2 \text{ мм}$, $h=3,6 \text{ мм}$, 1,2 г, конвертор W 0,2 мм) составил $(3,54 \pm 0,01) \cdot 10^3 \text{ Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^2$. Определена верхняя граница изомерного отношения $^{177\text{m}}\text{Lu}/^{177}\text{Lu} < 1,3 \cdot 10^{-2}\%$. Моделирование, проведенное с использованием полученных в настоящей работе выходов, показало [292], что при 10-тидневном облучении цилиндрической мишени из $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$ (1 см^3 , $\sim 10 \text{ г}$) можно получить около 1,8 ГБк ^{177}Lu (100 мкА, 45 МэВ). Можно предположить, что при облучении обогащенной мишени выход вырастет пропорционально доле ^{178}Hf в природной смеси изотопов, то есть примерно до 6 ГБк. Но все равно этих уровней активности недостаточно для применения в медицине.

Выход ^{167}Tm на иттербиевой мишени ($44,7 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-2} \text{ Yb}_2\text{O}_3$, конвертор W 2,1 мм) составил $(8,92 \pm 1,26) \cdot 10^3 \text{ Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}_{\text{Yb}}^{-1}$. Можно ожидать, что при использовании изотопно обогащенного материала выход увеличится пропорционально, и составит $\sim 6 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, что вполне достаточно для наработки терапевтических количеств, но проблемой является низкое содержание ^{168}Yb в природной смеси изотопов. Преимуществом метода является малое содержание долгоживущих примесей. Активность ^{168}Tm для мишени естественного изотопного состава составляет 0,8% от активности целевого продукта, на обогащенной ^{168}Yb мишени образования ^{168}Tm не ожидается.

Выход ^{161}Tb на диспрозиевой мишени ($^{\text{nat}}\text{Dy}_2\text{O}_3$, 37,3 $\text{мг} \cdot \text{см}^{-2}$, конвертор W 2,1 мм) составил $14,4 \pm 0,3 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}_{\text{Dy}_2\text{O}_3}^{-1}$. Содержание долгоживущей примеси ^{160}Tb составило 7,3% по активности от ^{161}Tb на ЕОВ, однако можно

ожидать, что использование обогащенной по ^{162}Dy мишени позволит увеличить радиоизотопную чистоту. При использовании изотопно обогащенного ^{162}Dy в качестве мишени можно ждать четырехкратного увеличения выхода. При использовании ускорителя с высокой мощностью пучка таким образом можно получить единицы ГБк за несколько дней облучения, что значительно уступает реакторному способу получения. Фотоядерная наработка ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy не выглядит перспективной в первую очередь по причине очень низкого содержания ^{156}Dy в природной смеси не смотря на довольно высокий выход ^{155}Dy (выход ^{155}Dy $25 \text{ кБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{Г}_{\text{Dy2O3}}^{-1}$, 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 EOB).

Глава 6. Получение ^{161}Tb облучением в реакторе ^{160}Gd

Тербий-161 является одним из наиболее перспективных радионуклидов для терапии злокачественных новообразований. И по химическим, и по ядерным свойствам он близок к широко применяемому лютецию-177, но имеет перед ним преимущество, поскольку в процессе распада испускает Оже- и конверсионные электроны. В 2021 г. опубликованы [177] результаты первого применения ^{161}Tb на людях в виде препарата ^{161}Tb Тb-DOTATOC. В настоящее время проводится два клинических исследования препаратов для лечения рака простаты ^{161}Tb Тb-PSMA-617 и ^{161}Tb Тb-PSMA I&T (идентификаторы NCT05521412 и NCT04833517) и одно исследование препарата, нацеленного на нейроэндокринные опухоли ^{161}Tb Тb-DOTA-LM3 (идентификатор NCT05359146). Способ получения ^{161}Tb также аналогичен ^{177}Lu – это захват нейтрона с последующим бета-распадом. Однако выделение ^{161}Tb из гадолиниевой мишени существенно проще, чем выделение ^{177}Lu из иттербиевой мишени, из-за существенных различий в поведении Gd и Tb. В настоящей работе реализована простая лабораторная технология выделения ^{161}Tb из облученной гадолиниевой мишени, основанная на последовательном пропускании через несколько хроматографических колонок под низким давлением. Преимуществом предложенного подхода является отсутствие трудно автоматизируемых стадий, таких как упаривание, осаждение, экстракция, электрохимические процедуры.

6.1. Облучение мишеней в реакторе

6.1.1. Мониторинг параметров облучения

С целью отработки технологии выделения ^{161}Tb были выполнены два облучения ^{160}Gd в горизонтальном канале реактора. В одном из них также была проведена приблизительная оценка потока тепловых нейтронов с

использованием в качестве НАИ сплава кобальта с алюминием. По активности ^{60}Co был рассчитана плотность потока нейтронов по формуле:

$$\phi = \frac{A_0}{\sigma \cdot N \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t})} \quad (6-1)$$

где A_0 – активность ^{60}Co на конец облучения, σ – сечение захвата тепловых нейтронов ($37,18 \pm 0,06$ барн), N – число ядер монитора ^{59}Co , λ – постоянная распада ^{60}Co , t – время облучения. Плотность потока нейтронов составила $5 \cdot 10^{12}$ н/(см²·с).

Поскольку поток нейтронов в горизонтальном канале оказался недостаточен для промышленного производства ^{161}Tb , дальнейшие облучения проводились в ячейке 5-6 нейтронного отражателя. Спектральные характеристики нейтронов в месте облучения зависят от многих факторов, в частности, от мощности, на которой работает реактор, степени выгорания топлива, других экспериментов, проводимых на реакторе. Поэтому были проведены экспериментальные измерения скорости реакции образования ^{161}Tb с одновременным измерением характеристик поля нейтронов в месте облучения. Детальная характеристика поля нейтронов проводилась лишь в отдельных экспериментах, поскольку процесс расчетов достаточно трудоемкий, процедура сопряжена с дополнительной дозовой нагрузкой на персонал и образованием радиоактивных отходов. Характеристики используемых нейтронно-активационных индикаторов (НАИ) приведены в таблице 6-1.

Таблица 6-1 – Характеристики используемых нейтронно-активационных индикаторов

Индикатор	Изотопный состав индикатора	Реакция	$T_{1/2}$ продукта	Порог реакции
^{54}Fe	Железо с обогащением по изотопу ^{54}Fe до 99,6%	$^{54}\text{Fe}(n,p)^{54}\text{Mn}$	312,4 сут.	> 3 МэВ
Ni	Естественный	$^{58}\text{Ni}(n,p)^{58}\text{Co}$	70,86 сут.	> 2,6 МэВ
Nb	Естественный	$^{93}\text{Nb}(n,n')^{93m}\text{Nb}$	16,12 года	> 0,1 МэВ
Au(Al)	Сплав Au в Al, 0,47%	$^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$	2,7 сут	< 0,025 эВ
Co(Al)	Сплав Co в Al, 1%	$^{59}\text{Co}(n,\gamma)^{60}\text{Co}$	5,27 лет	< 0,025 эВ

Плотность потока тепловых и эпитепловых нейтронов может быть определена активационным методом по скоростям (n, γ)-реакций на ^{59}Co и ^{197}Au . Используя измеренные скорости реакций можно получить значения плотностей потока нейтронов с энергиями $E < 0,625$ эВ, и $0,625 \text{ эВ} < E < 5,5$ кэВ. Реакции $^{54}\text{Fe}(n,p)$, $^{58}\text{Ni}(n,p)$ и $^{93}\text{Nb}(n,n')^{93m}\text{Nb}$ являются пороговым и идут на быстрых нейтронах. Измерения активности НАИ и расчеты параметров нейтронного поля были выполнены в Лаборатории нейтронной дозиметрии КК НБИКС-пт. На основании измеренных скоростей реакций в НАИ железа, никеля, ниобия были рассчитаны плотности потока быстрых нейтронов в месте облучения образца (таблице 6-2).

Таблица 6-2 - Характеристики поля нейтронов, воздействовавших на образец при облучении

Энергетический диапазон	Плотность потока нейтронов, $\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{МВт}^{-1}$
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	$6,8\cdot 10^{11}$

На рисунке 6-1 приведен расчетный энергетический спектр нейтронов в месте облучения образца во время пробного облучения в ячейке 5-6 отражателя реактора ИР-8.

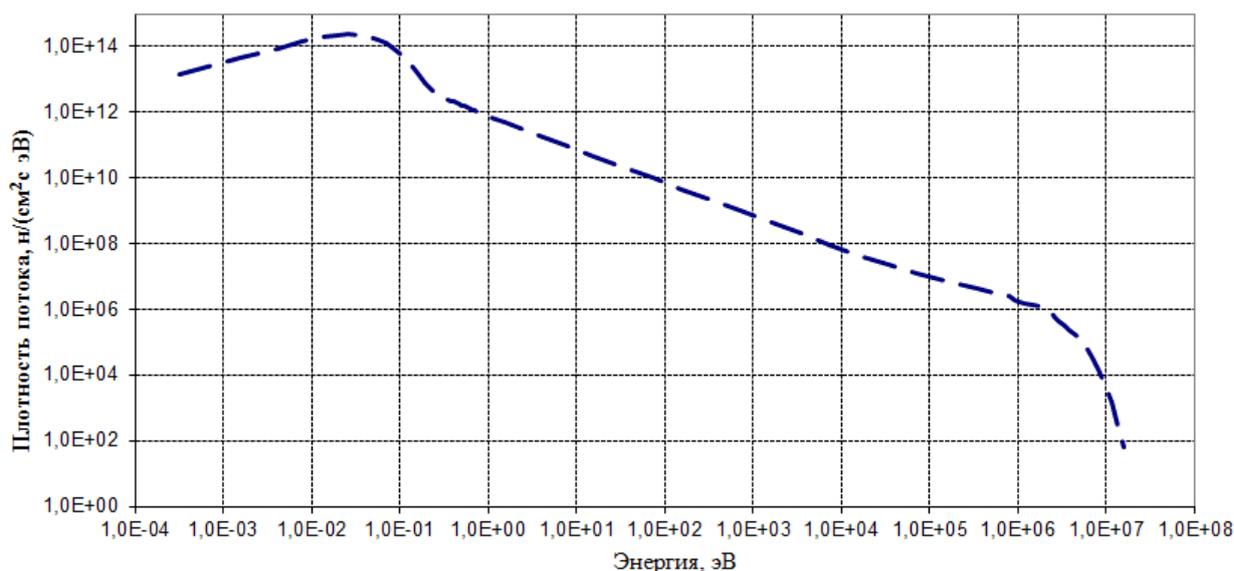


Рисунок 6-1 – Расчетный энергетический спектр нейтронов в месте облучения АУ

На основании полученных экспериментальных оценок скорости наработки радионуклида ^{161}Tb при облучении в ячейке 5-6, была разработана схема последующих облучений. Было установлено, что при облучении образца массой 10 мг (по гадолинию-160) в течении 18 часов активность ^{161}Tb на момент окончания облучения составит ~320 МБк. Выдержка АУ с образцом в верхней части экспериментального канала в течение ~5 суток, приведет к снижению активности ^{161}Tb в ~1,6 раза до величины ~180 МБк. При этом активность изотопа ^{24}Na образовавшегося в материале АУ по реакции $^{27}\text{Al}(n,\alpha)^{24}\text{Na}$ снизится более чем в 250 раз, что позволит существенно снизить дозовую нагрузку на персонал при манипуляциях с АУ после облучения.

6.1.2. Радионуклидный состав и активность облученных мишеней

Облученные нейтронами мишени ^{160}Gd исследовались методом гамма-спектрометрии. Перечень радионуклидов, идентифицированных гамма-спектрометрическим методом, приведен в таблице 6-3.

Таблица 6-3. Радионуклиды, идентифицированные в облученной мишени

Радионуклид	$T_{1/2}$	Путь образования	Основные гамма-линии, кэВ (%) [*]
^{161}Tb	8,69 сут.	$^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$	25,651 (23,2); 48,915 (17,0); 74,567 (10,2); 57,192 (1,79)
^{160}Tb	72,3 сут.	$^{159}\text{Gd} \rightarrow ^{159}\text{Tb}(n,\gamma)^{160}\text{Tb}$ $^{159}\text{Tb}(n,\gamma)^{160}\text{Tb}$	879,383 (30,1); 298,578 (26,1); 966,166 (25,1); 1177,954 (14,9); 86,7877 (13,2); 962,311 (9,81); 1271,873 (7,44); 197,034 (5,18); 215,645 (4,02); 1312,14 (2,86); 1199,89 (2,38); 765,28 (2,14); 1115,12 (1,57); 392,51 (1,34); 1002,88 (1,038)
^{159}Gd	18,478 ч	$^{158}\text{Gd}(n,\gamma)^{159}\text{Gd}$ $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}(n,\gamma)^{159}\text{Gd}$	363,54 (11,78); 58,00 (2,49)
^{153}Gd	240,4 сут.	$^{152}\text{Gd}(n,\gamma)^{153}\text{Gd}$	97,431 (30,0); 103,180 (21,1); 69,673 (2,45)

* приведены линии интенсивностью >1% в порядке убывания интенсивности

Типичный гамма-спектр облученной мишени приведен на рисунке 6-2. В спектрах, полученных вскоре после облучения, видны только линии ^{161}Tb и ^{159}Gd . Активность ^{159}Gd ($T_{1/2}=18,478$ ч) быстро убывает, и если мишени выдерживали после облучения в течение нескольких дней, то обнаружить его часто не удается. В спектрах, снятых в течение длительного времени после распада основных компонентов, обнаруживался ^{160}Tb . Активность его составляла $\sim 10^{-4}\%$ от активности ^{161}Tb . При длительных облучениях также образуется небольшое количество ^{153}Gd ($T_{1/2}=240,4$ сут.), по-видимому, за счет активации следовых количеств ^{152}Gd , присутствующих в обогащенном материале.

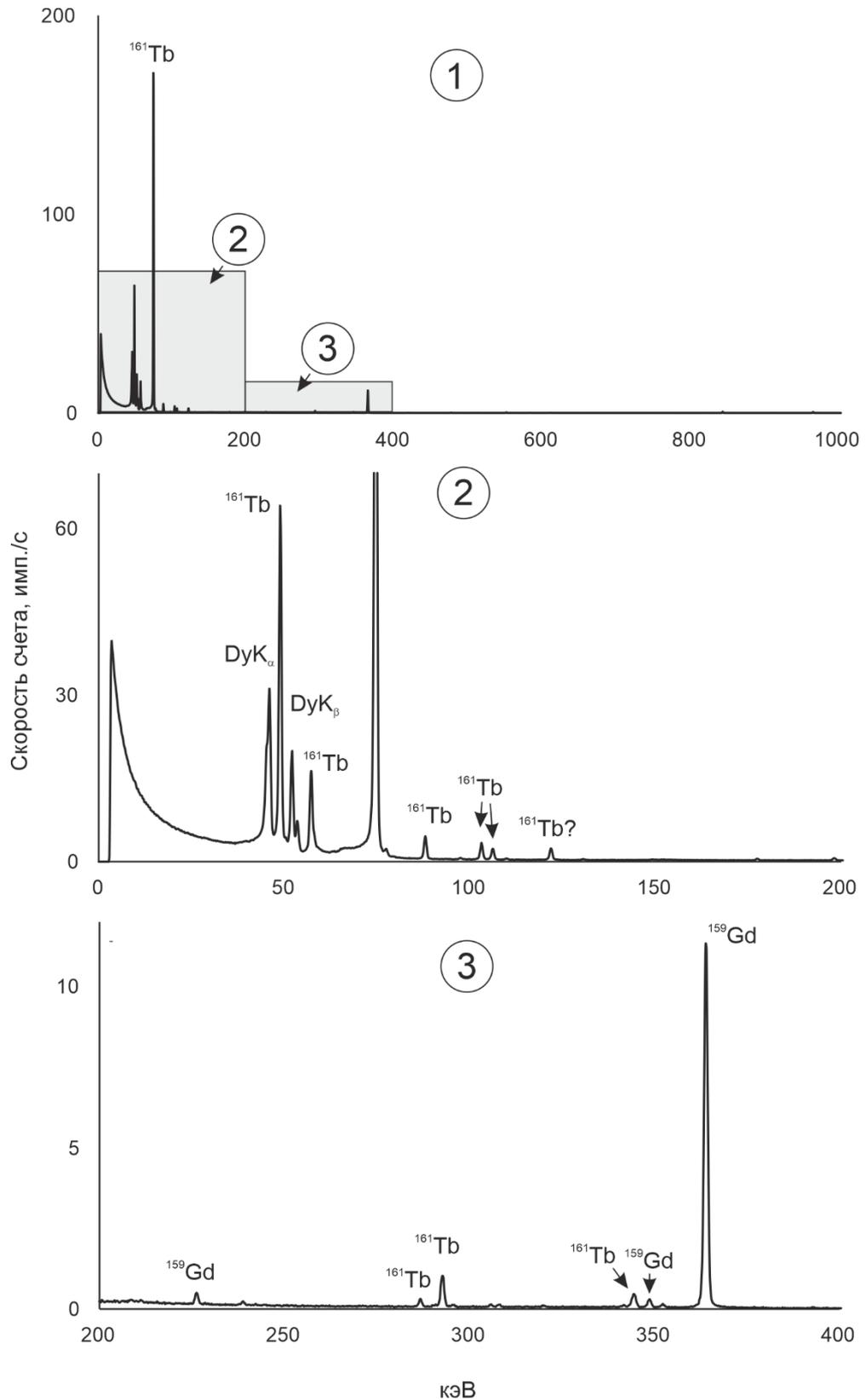


Рисунок 6-2 - Гамма-спектр облученной мишени: (1) в диапазоне 0-1000 кэВ, (2) в диапазоне 0-200 кэВ, (3) в диапазоне 200-400 кэВ (пробное облучение в горизонтальном канале). Время регистрации ~ 1000 с. Спектр измерен через 33 ч после EOB

Наработанная в процессе облучения активность ^{161}Tb зависит от спектра нейтронов в месте облучения и от вида функции возбуждения реакции нейтронного захвата. На рисунке 6-1 приведен расчетный энергетический спектр нейтронов во время облучения образца в ячейке 5-6 отражателя реактора ИР-8. На рисунке 6-3 приведена расчетная зависимость сечения реакции $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}$, взятая из библиотеки ENDF/B- VIII.1.

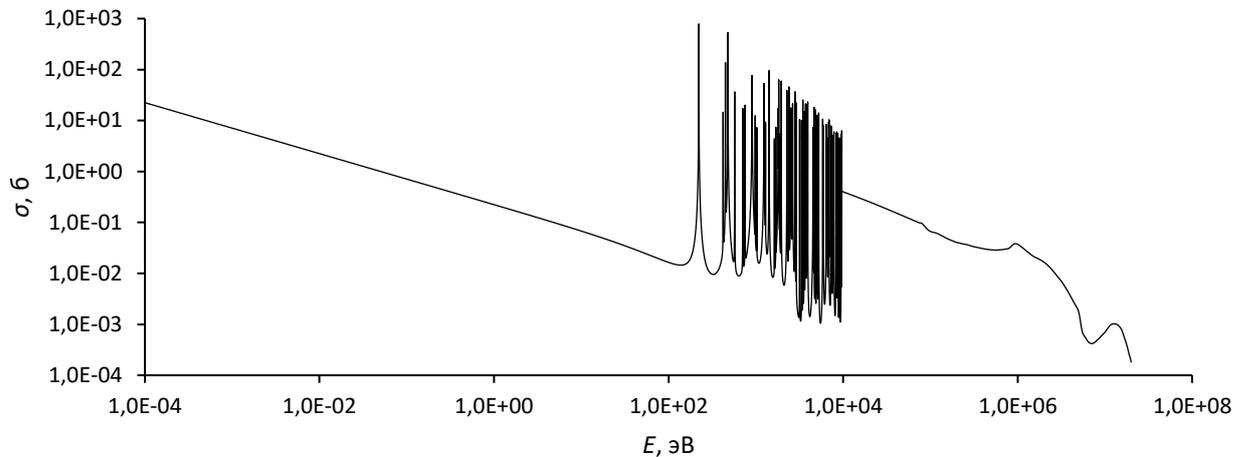


Рисунок 6-3 – Энергетическая зависимость сечения $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)$ из библиотеки ENDF/B- VIII.1

Всего было выполнено 4 длительных облучения в ячейке 5-6. Длительность их составляла от 18 ч до ~3 сут., наработанная активность ^{161}Tb составила 200-500 МБк. Выделенный продукт был поставлен в ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт» (г. Гатчина) для экспериментов с животными.

6.2. Выделение ^{161}Tb из облученной гадолиниевой мишени

6.2.1. Общая схема разделения и последовательность стадий

Подробно методика выделения ^{161}Tb из облученной нейтронами мишени ^{160}Gd описана в разделе 2.6.9. Для отделения ^{161}Tb от гадолиния раствор последовательно пропускали через четыре хроматографические колонки,

заполненные соответственно DGA Resin, LN Resin, DGA Resin и Prefilter, меняя среду раствора, как это показано на рисунке 6-4. При этом основную роль играла колонка с LN Resin, на которой, собственно и происходило разделение Tb и Gd. Остальные колонки использовались для концентрирования тербия, смены среды и очистки от органических примесей. В последующих разделах будут описаны отдельные стадии процесса.

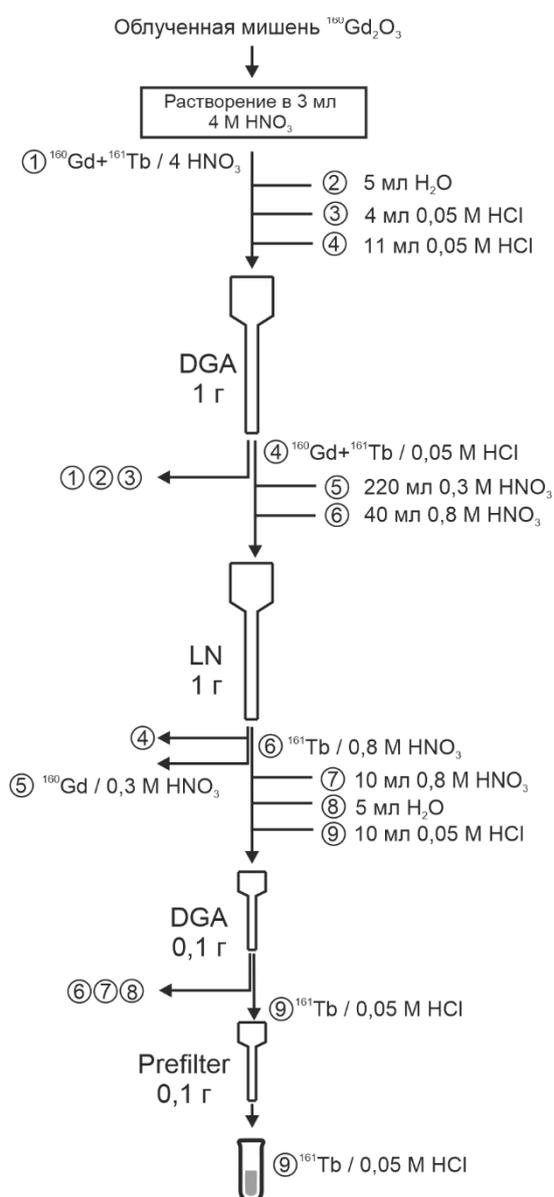


Рисунок 6-4 – Схема выделения ^{161}Tb из облученной нейтронами ^{160}Gd мишени

Суммарный радиохимический выход методики менялся в пределах от 76 до 95%.

6.2.2. Уменьшение объема и кислотности среды на колонке DGA Resin

Мишень Gd_2O_3 растворяли в крепкой азотной кислоте, и для дальнейшего разделения РЗЭ на LN Resin кислотность было необходимо уменьшить. Это можно сделать путем упаривания и последующего растворения в слабой кислоте, но эта процедура требует времени, и может приводить к разбрызгиванию радиоактивных растворов и трудно автоматизируется. Поэтому был выбран альтернативный путь, основанный на сорбции тербия на DGA Resin. Сорбент DGA способен эффективно сорбировать РЗЭ в условиях крепкой азотной кислоты, и не удерживает их в сильно разбавленных растворах кислот. Соответственно, его можно использовать для того, чтобы изменить среду с сильноокислой на слабоокислую не проводя упаривание или денитрификацию. Ранее такой подход был применен в работе [343] для группового преконцентрирования актиния и РЗЭ и отделения их от массы осколков деления. Также было решено проверить, можно ли DGA Resin использовать для частичного отделения материала мишени, пользуясь различиями в удерживании Gd и Tb. Модельные эксперименты, проведенные на растворе-имитаторе облученной мишени, содержащем метки ^{153}Gd и ^{160}Tb и 10 мг стабильного Gd в 4 М HNO_3 показали, что профили элюирования Tb и Gd заметно различаются, что можно использовать для частичного отделения материала мишени на стадии смены кислотности. На этой стадии удастся сбросить около 30% Gd, потеряв не более 3% Tb (рисунок 6-5). Уменьшение массы Gd в системе улучшает дальнейшее разделение Gd и Tb на LN Resin.

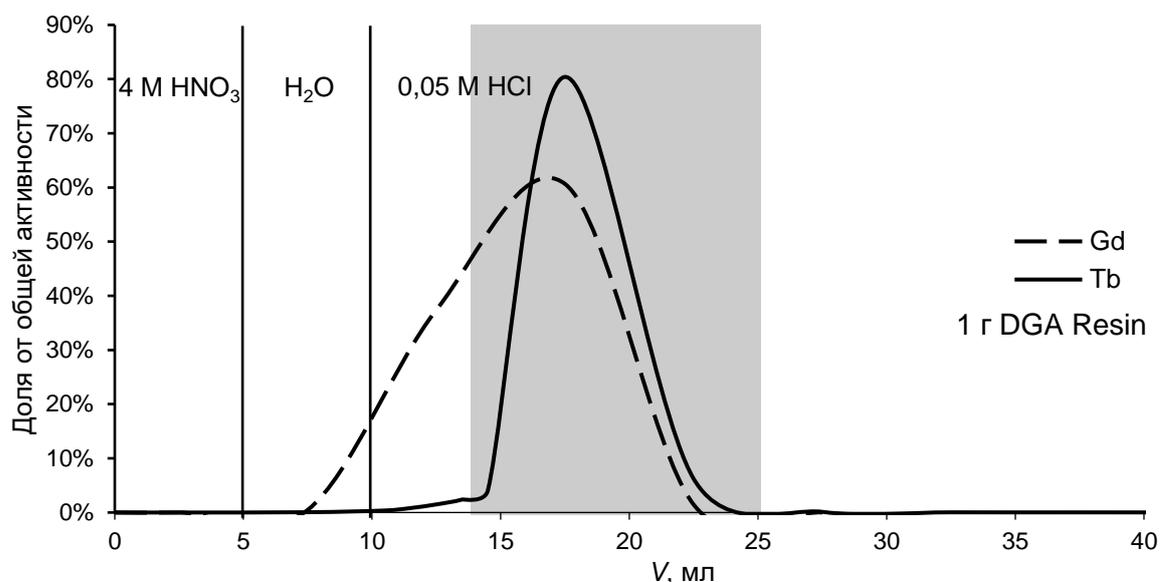


Рисунок 6-5 - Профиль элюирования Gd и ^{161}Tb на DGA Resin, длина колонки 24 см, масса сорбента 1 г. Прямоугольником отмечена собранная фракция тербия

6.2.3. Выделение ^{161}Tb на колонке LN Resin

Основной этап разделения Tb и Gd происходит на колонке LN Resin. Эта стадия является потенциально наиболее проблемной. Как известно из литературы (см. раздел 1.6.2) коэффициент разделения β для пары Tb/Gd на HDEHP является максимальным среди всех соседних РЗЭ и достигает $\sim 5-6$ единиц, что создает предпосылки для эффективного разделения элементов в одну стадию на хроматографической колонке. Условия и эффективность разделения существенно зависят от массы Gd, загруженного на колонку. Для того, чтобы установить оптимальные условия разделения ^{161}Tb и ^{160}Gd , было проведено исследование влияния количества гадолиния на эффективность разделения. Для этого были измерены коэффициенты распределения Tb и Gd в зависимости от введенной массы гадолиния при трех разных концентрациях азотной кислоты. Результаты эксперимента приведены на рисунке 6-6. Как и ожидалось, с ростом загрузки сорбента, коэффициенты распределения падают и для гадолиния, и для тербия. При этом отношение коэффициентов разделения остается примерно

постоянным, что говорит о возможности разделения элементов во всем диапазоне исследованных концентраций гадолиния.

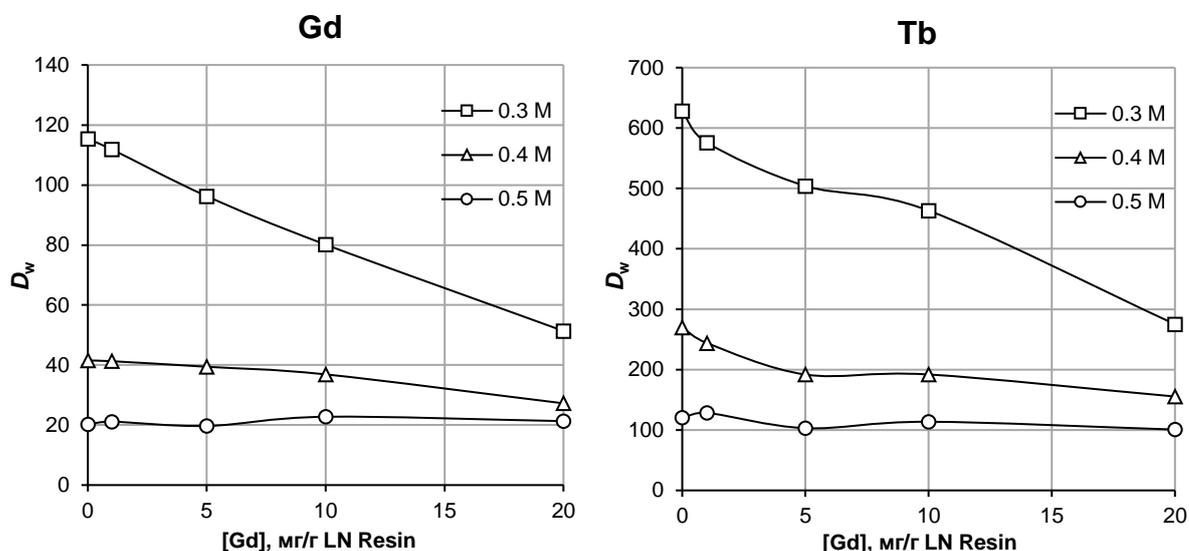


Рисунок 6-6 - Сорбция Gd и Tb в присутствии макроколичеств Gd в среде HNO₃ на LN Resin

Для дальнейшего совершенствования методики выделения ¹⁶¹Tb из гадолиниевых мишеней были проведены разделения в 0,4 М HNO₃ на колонке с 1 г LN Resin в присутствии 10 мг Gd в среде 0,3 М и 0,4 М HNO₃. От разделения в среде 0,58 М HNO₃, как это делалось в прежних экспериментах, на этом этапе было решено отказаться, так как пик гадолиния был сильно несимметричным и «хвост» его продолжал тянуться, когда начинал выходить тербий. В прежних экспериментах таких эффектов не наблюдалось, поэтому мы связали их с тем, что была использована другая партия сорбента, хотя и с теми же заявленными параметрами. При более низких концентрациях HNO₃ также наблюдался подобный эффект, но он был менее выражен. В среде 0,4 М HNO₃ потери Tb в гадолиниевой фракции составили более 16,5%. При уменьшении концентрации кислоты до 0,3 М HNO₃ удалось существенно улучшить разделение (рисунок 6-7), и эти условия применялись в дальнейшем. В любом случае, разделение

проводилось под гамма-спектрометрическим контролем, и если в тербиевой фракции обнаруживались следы гадолиния, раствор концентрировали и подвергали повторному разделению на колонке.

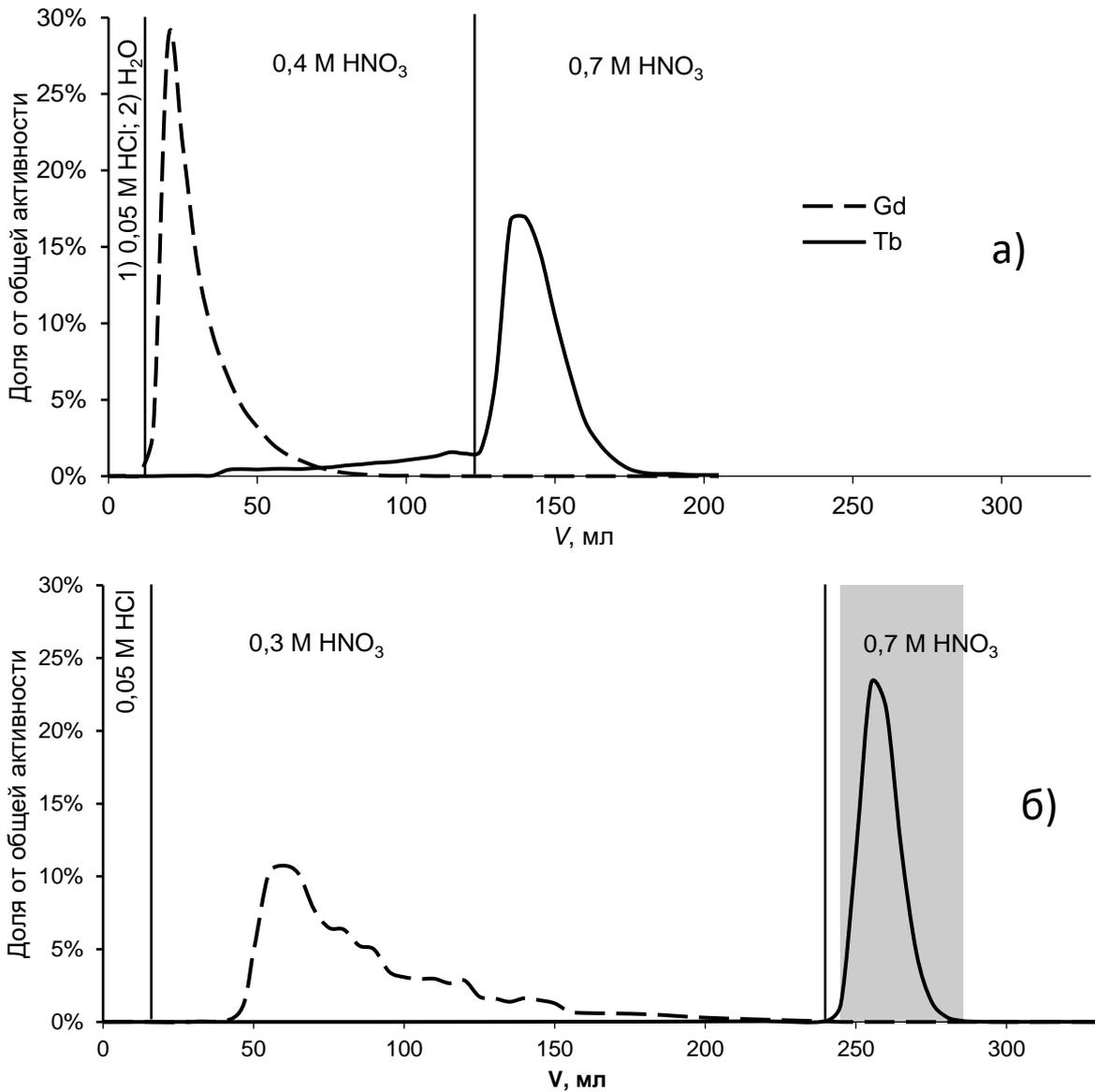


Рисунок 6-7 - Профили элюирования Gd и Tb на колонках с LN Resin при содержании гадолиния 10 мг, а) элюирование гадолиния 0,4 М HNO₃, масса стабильного Gd 10 мг, б) элюирование гадолиния 0,4 М HNO₃. масса ¹⁶⁰Gd 11,7 мг. Длина колонки 24 см, масса сорбента 1 г. Прямоугольником отмечена собранная фракция тербия

Для элюирования тербия использовали 0,7 М 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 . Объем тербиевой фракции составлял 40-50 мл.

6.2.4. Концентрирование ^{161}Tb на DGA Resin

На следующем этапе смытый с колонки в среде 0,7 М HNO_3 ^{161}Tb снова концентрировали на небольшой (0,1 г) колонке DGA Resin, и переводили в солянокислую форму, подходящую для получения меченых соединений. Перед тем, как смывать ^{161}Tb сильноразбавленной соляной кислотой, через колонку был пропущен небольшой объем воды, чтобы удалить нитраты. Десорбция ^{161}Tb при промывке колонки водой составила 0,5%. Удалось сконцентрировать 96% ^{161}Tb в 5 мл раствора. Ещё 3,2% содержатся в следующих 5 мл, то есть процедура происходит практически без потерь. Профиль элюирования ^{161}Tb на сорбенте DGA Resin приведен на рисунке 6-8.

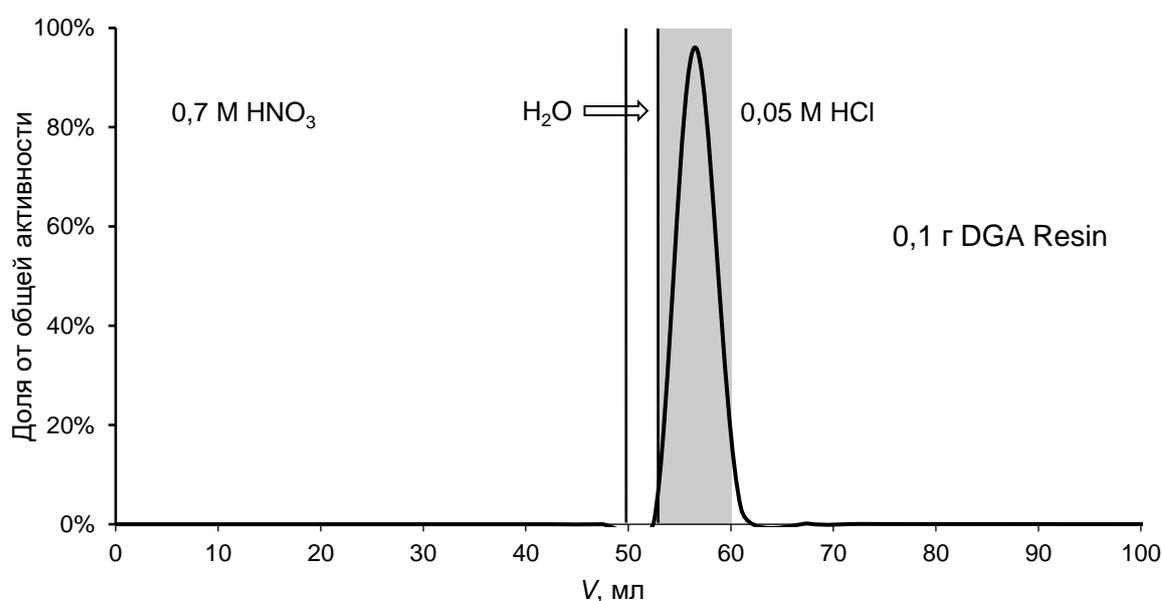


Рисунок 6-8 - Профиль элюирования ^{161}Tb на колонке DGA Resin массой 0,1 г. Длина колонки 2,2 см. Прямоугольником отмечена собранная фракция тербия

6.2.5. Очистка ^{161}Tb на Prefilter Resin

Чтобы избежать загрязнения продукта следовыми количествами экстрагентов, смываемых с колонки, проводили дополнительную очистку на смоле Prefilter Resin. Этот сорбент представляет собой гидрофильный нанопористый полиакрильный полимер с высокой площадью поверхности. Он рекомендуется производителем для очистки водных растворов от следов органических примесей. Для очистки раствора ^{161}Tb использовали колонку с 0,1 г Prefilter Resin. Первые 0,8 мл элюата с колонки представляли собой мертвый объем системы. Далее элюат собирали во флаконы по 5 мл. Первые 5 мл содержали ~70% от общего количества ^{161}Tb , вторые 5 мл ~30%. На рисунке 6-9 приведен профиль элюирования ^{161}Tb на сорбенте Prefilter Resin.

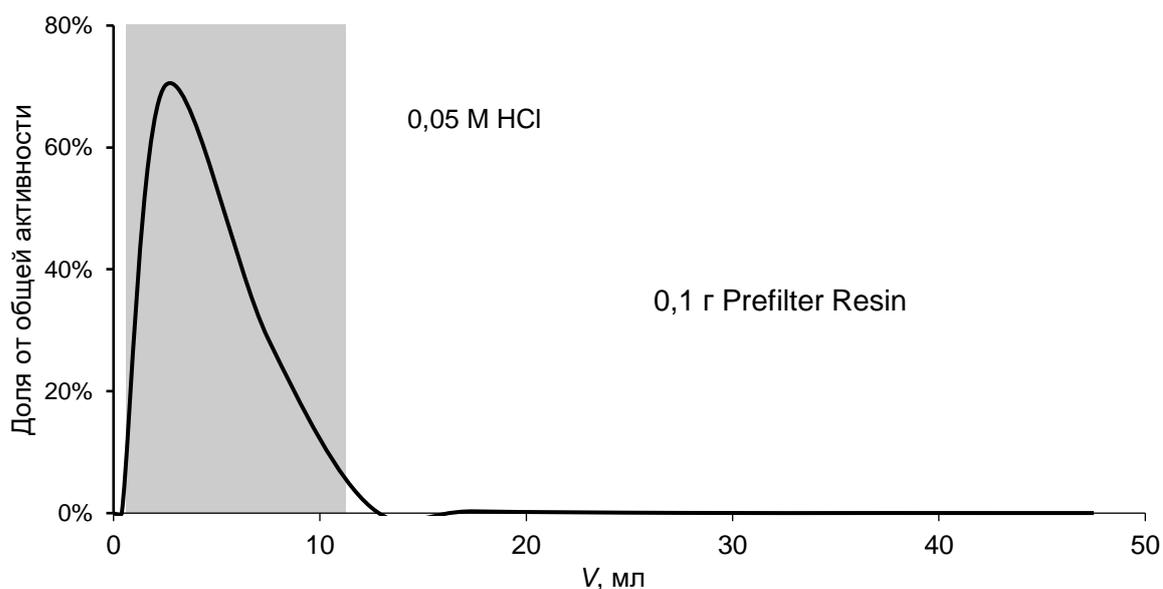


Рисунок 6-9 - Профиль элюирования ^{161}Tb на колонке Prefilter Resin массой 0,1 г. Длина колонки 2,2 см. Прямоугольником отмечена собранная фракция тербия

6.3. Контроль качества

6.3.1. Гамма-спектрометрический анализ

Гамма-спектрометрический анализ использовался для идентификации основного компонента – ^{161}Tb и определения объемной активности произведенных препаратов. Также метод использовался для определения радиоизотопной и радионуклидной чистоты. Типичный гамма-спектр выделенного препарата приведен на рисунке 6-10. Гамма-спектр содержит только линии, относящиеся к радионуклиду ^{161}Tb . Значения активности ^{161}Tb и удельной активности (на единицу массы раствора) в произведенных препаратах $^{161}\text{Tb}]TbCl_3$ приведены в таблице 6-4.

Таблица 6-4 - Активность ^{161}Tb и удельная активность (на единицу массы раствора) в произведенных препаратах $^{161}\text{Tb}]TbCl_3$

Дата выпуска партии	Активность, МБк	Удельная активность, МБк/г раствора
22/11/2022	№1 41,3 №2 30,4 №3 26,4	11,8
17/2/2023	№1 60,5 №2 59,6 №3 59,8 №4 59,8 №5 59,9	62,8
13/12/2023	№1 73,3 №2 73,3 №3 73,2	72,3

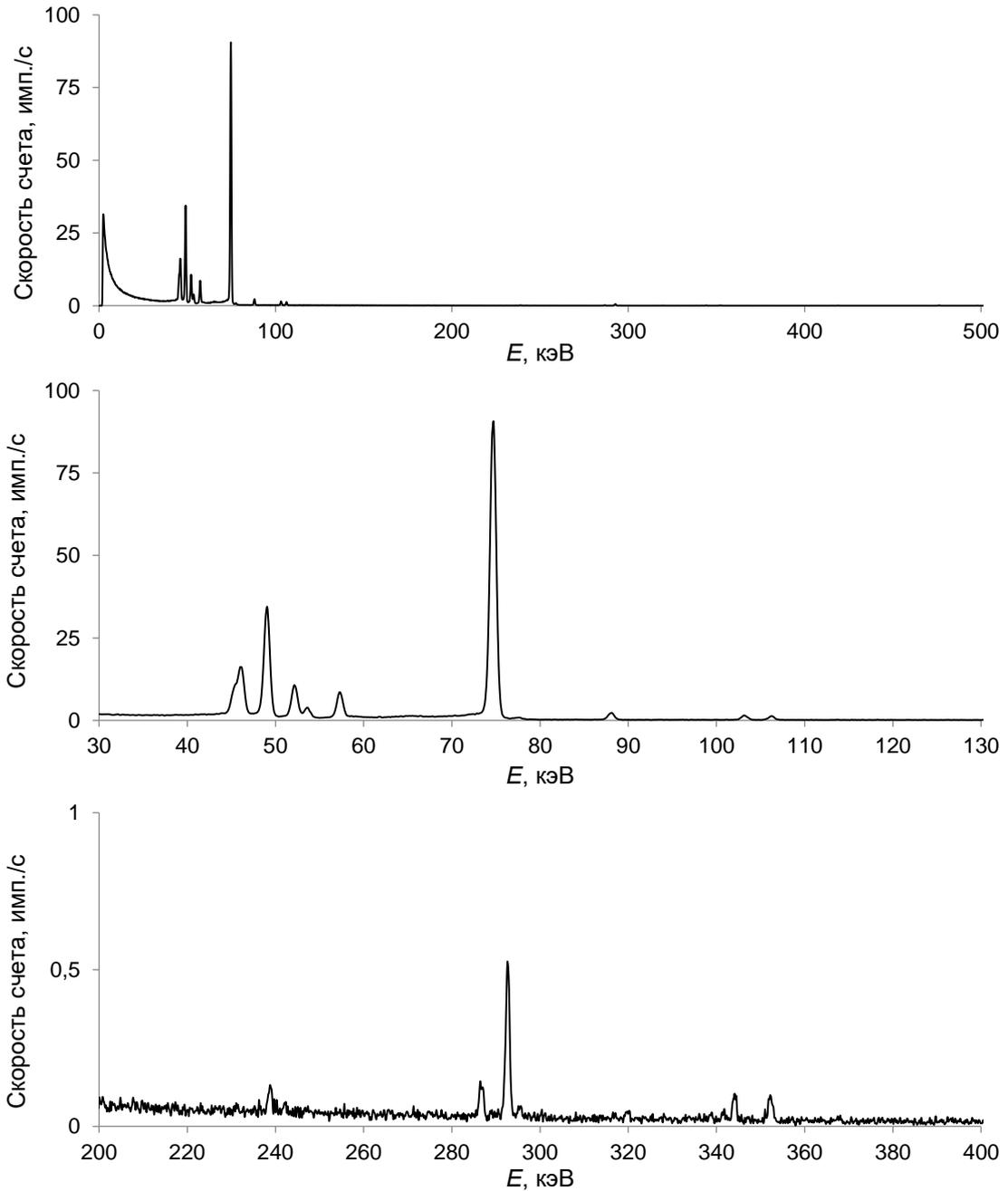


Рисунок 6-10 – Гамма-спектр препарата ^{161}Tb , снятый через 7 дней после окончания облучения на расстоянии 42 см от детектора. Все линии относятся к ^{161}Tb , кроме фоновых 239 и 352 кэВ

Долю радиоизотопной примеси ^{160}Tb определяли в одной из партий по спектрам, снятым после распада основного компонента в течение длительного времени. Она составила $8,3 \cdot 10^{-5}\%$ по активности на момент поставки продукта.

6.3.2. Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой

Анализ выделенного продукта методом ICP-AES проводился выборочно после распада основного компонента с целью определения остаточного содержания гадолиния (материала мишени). Результаты находились в пределах 0,5-50 ppb (по четырем переработкам).

6.4. Основное содержание главы 6

Разработан метод получения ^{161}Tb путем облучения ^{160}Gd в реакторе ИР-8 тепловыми нейтронами. Экспериментально показано, что при облучении мишени массой ~ 10 мг в пересчете на металл в ячейке 5-6 нейтронного отражателя при среднем потоке нейтронов $7 \cdot 10^{13} - 1 \cdot 10^{14}$ н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$ при суточном облучении можно наработать ~ 300 МБк ^{161}Tb .

Схема выделения ^{161}Tb основана на использовании сорбента LN Resin в азотнокислой среде для разделения тербия и гадолиния, сорбент DGA Resin использован для концентрирования ^{161}Tb и смены среды с крепкой азотнокислой на слабую солянокислую, сорбент Prefilter Resin применен для финальной очистки от органических примесей.

Методика обеспечивает быстрое (несколько часов) и эффективное (выход до 90-95%) выделение ^{161}Tb . Радиоизотопная и химическая чистота продукта подтверждена методами гамма-спектроскопии и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой.

Заклучение

Использование РФЛП на сегодня является одним из основных инструментов диагностики и лечения рака. Появление новых направлений ядерной медицины, таких как тераностика, альфа- и Оже-терапия требует расширения круга используемых радионуклидов, и важную роль здесь играют изотопы редкоземельных элементов. Это касается в первую очередь низкоэнергетических бета-излучателей (^{47}Sc , ^{161}Tb , ^{177}Lu), в меньшей степени излучателей альфа-частиц (^{149}Tb), позитронов (^{152}Tb), Оже-электронов и фотонов (^{167}Tm , ^{155}Tb). Однако применение этих радионуклидов ограничивается сложностями, связанными с их производством. На сегодня они в основном преодолены только для ^{177}Lu и отчасти для ^{161}Tb . Препараты с ^{177}Lu уже стали эффективным инструментом для врачей-онкологов, в ближайшем будущем их дополнят аналоги с ^{161}Tb .

Классические подходы к получению радионуклидов, такие как использование протонов сравнительно небольших (до ~ 30 МэВ) энергий и тепловых нейтронов близки к исчерпанию своих возможностей, поэтому в настоящей работе был сделан акцент на нестандартных подходах, таких как применение пучков ядер гелия (^3He и ^4He) и гамма-квантов высоких энергий (до 55 МэВ). К сожалению, наблюдаются заметные пробелы в существующих ядерных данных для реакций под действием ионов гелия в области средних энергий. Настоящая работа в существенной степени восполнила эти пробелы. На основании измеренных сечений реакций было показано, что применение пучков ионов гелия может быть эффективным для решения некоторых практических задач. В качестве наиболее успешных примеров можно отметить косвенный путь получения ^{155}Tb через промежуточное выделение ^{155}Dy по реакции $^{155}\text{Gd}(\alpha,4n)$, а также получение ^{149}Tb и ^{152}Tb облучением ^{151}Eu ионами ^3He и альфа-частицами, соответственно. К сожалению, количество ускорителей, способных давать пучки альфа-частиц, пригодные для наработки медицинских радионуклидов, относительно невелико, и лишь малая часть из них позволяет достичь энергии в

40 МэВ и выше. Однако поводы для оптимизма имеются [344]. Можно упомянуть относительно недавнюю разработку компании IBA – циклотрон Cyclon 70XP, дающий альфа-частицы энергией до 70 МэВ. Кроме того, компания Nusano в США строит линейный ускоритель положительных ионов с ожидаемыми параметрами пучка альфа-частиц 50 МэВ и 3 мА, предназначенный для наработки медицинских радиоизотопов. Таким образом, можно ждать более широко применения пучков альфа-частиц, а значит полученные в работе ядерные данные и радиохимические подходы могут со временем лечь в основу промышленных технологий.

До недавнего времени фотоядерные реакции для промышленного получения медицинских радиоизотопов практически не применялись, однако недавно компания IBA разработала первый серийный ускоритель электронов для промышленного производства изотопов – родотрон TT300-HE. Он позволяет получить пучок энергией 40 МэВ и током 3,125 мА. Для этой установки требуется помещение размерами всего лишь 4×4 метра. В настоящее время компания NorthStar medical radioisotopes приобрела пять таких ускорителей, главным образом для производства ^{99}Mo , ^{225}Ac и ^{67}Cu . Следует ожидать, что их появление приведет к росту интереса к ^{47}Sc – радионуклиду, который также может быть получен в промышленных масштабах фотоядерным методом.

Помимо тех методов, что были развиты в настоящей работе, широкие перспективы открываются благодаря пучкам быстрых нейтронов, получаемых на ускорителях. Эти подходы только начинают развиваться для производства медицинских радионуклидов, в том числе столь перспективных, как ^{225}Ac , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{67}Cu . Таким образом, производство медицинских радионуклидов является динамично развивающейся областью ядерной химии.

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·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ или ~ 231 МБк·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 $42 \rightarrow 34$ 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 литературы

1. Verhoeven H. et al. Measurement of spallation cross sections for the production of terbium radioisotopes for medical applications from tantalum targets // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2020. Vol. 463. P. 327–329.
2. Duchemin C. et al. CERN-MEDICIS: A Unique Facility for the Production of Non-Conventional Radionuclides for the Medical Research // Int. Part. Accel. Conf. 2020. Geneva, Switzerland. P. 75–79.
3. Baum R.P. et al. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with ^{152}Tb -DOTATOC // Dalt. Trans. 2017. Vol. 46, № 42. P. 14638–14646.
4. Fiaccabrino D.E., Kunz P., Radchenko V. Potential for production of medical radionuclides with on-line isotope separation at the ISAC facility at TRIUMF and particular discussion of the examples of ^{165}Er and ^{155}Tb // Nucl. Med. Biol. 2021. Vol. 94–95. P. 81–91.
5. 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.
6. Gracheva N. et al. Production and characterization of no-carrier-added ^{161}Tb as an alternative to the clinically-applied ^{177}Lu for radionuclide therapy // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2019. Vol. 4, № 1. P. 12.
7. Aziz A. Physico-chemical characterization of the terbium-161 radioisotope through separation based on cartridge LN resin column from irradiated of enriched Gd_2O_3 target // J. Phys. Conf. Ser. 2020. Vol. 1436, № 1. P. 012097.
8. Dikiy N.P. et al. GEANT 4 simulation of ^{99}Mo photonuclear production in nanoparticles // Appl. Radiat. Isot. Elsevier, 2016. Vol. 114. P. 7–13.
9. Danagulyan A.S. et al. Formation of Medical Radioisotopes ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$,

- 124Sb, and 177Lu in Photonuclear Reactions // *Phys. At. Nucl.* 2015. Vol. 78, № 4. P. 483–488.
10. Starovoitova V.N., Cole P.L., Grimm T.L. Accelerator-based photoproduction of promising beta-emitters 67Cu and 47Sc // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* Springer Netherlands, 2015. Vol. 305, № 1. P. 127–132.
 11. Rotsch D.A. et al. Electron linear accelerator production and purification of scandium-47 from titanium dioxide targets // *Appl. Radiat. Isot.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 131, August 2017. P. 77–82.
 12. Inagaki M. et al. Production of 47Sc, 67Cu, 68Ga, 105Rh, 177Lu, and 188Re using electron linear accelerator // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2019.
 13. Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR) [Electronic resource]. URL: <https://www-nds.iaea.org/exfor/> (accessed: 11.02.2024).
 14. Choppin G.R., Harvey B.G., Thompson S.G. A new eluant for the separation of the actinide elements // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1956. Vol. 2, № 1. P. 66–68.
 15. Arrigo L.M. et al. Development of a separation method for rare earth elements using LN resin // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2021. Vol. 327, № 1. P. 457–463.
 16. Qiu L. et al. Application of a functionalized ionic liquid extractant tributylmethylammonium dibutyldiglycolamate ([A336][BDGA]) in light rare earth extraction and separation // *PLoS One* / ed. Love J.B. 2018. Vol. 13, № 8. P. e0201405.
 17. Friend M.T. et al. Extraction chromatography of 225Ac and lanthanides on N,N-dioctyldiglycolamic acid /1-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide solvent impregnated resin // *J. Chromatogr. A.* 2020. Vol. 1624. P. 461219.
 18. Ziegler J.F., Ziegler M.D., Biersack J.P. SRIM – The stopping and range of ions in matter (2010) // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2010. Vol. 268, № 11–12. P. 1818–1823.
 19. Williams J.E. Donner Laboratory: the birthplace of nuclear medicine. // *J. Nucl.*

- Med. 1999. Vol. 40, № 1. P. 16N, 18N, 20N.
20. McCready V.R. Milestones in Nuclear Medicine // Eur J Nucl Med. 2000. Vol. 27, № January. P. S49–S79.
 21. Seidlin S.M., Marinelli L.D., Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. // J. Am. Med. Assoc. 1946. Vol. 132, № 14. P. 838–847.
 22. Wee P., Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways // Cancers . 2017. Vol. 9, № 5.
 23. Rahmim A., Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges // Nucl. Med. Commun. 2008. Vol. 29, № 3. P. 193–207.
 24. Aghevlian S., Boyle A.J., Reilly R.M. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting α -particles or Auger electrons // Adv. Drug Deliv. Rev. 2017. Vol. 109. P. 102–118.
 25. Kassis A.I.I. Molecular and cellular radiobiological effects of Auger emitting radionuclides // Radiat. Prot. Dosimetry. 2011. Vol. 143, № 2–4. P. 241–247.
 26. Ku A. et al. Auger electrons for cancer therapy – a review // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2019. Vol. 4, № 1. P. 27.
 27. Elgqvist J. et al. The Potential and Hurdles of Targeted Alpha Therapy – Clinical Trials and Beyond // Front. Oncol. 2014. Vol. 3, № January. P. 1–9.
 28. Karyagina T.S. et al. Targeted Delivery of ^{111}In Into the Nuclei of EGFR Overexpressing Cells via Modular Nanotransporters With Anti-EGFR Affibody // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 11.
 29. Соболев А.С., Алиев Р.А., Калмыков С.Н. Радионуклиды, испускающие частицы с коротким пробегом, и модульные нанотранспортеры для их доставки в раковые клетки // Успехи химии. 2016. Т. 85, № 9. С. 1011–1032.
 30. Santos-Cuevas C.L. et al. $^{99\text{mTc}}$ -N2S2-Tat (49-57)-bombesin internalized in nuclei of prostate and breast cancer cells // Nucl. Med. Commun. 2011. Vol. 32, № 4. P. 303–313.

31. Agrawal A. et al. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, № 1091. P. 20180103.
32. Krasikova R.N., Aliev R.A., Kalmykov S.N. The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals labeled with non-conventional radionuclides // *Mendeleev Commun. Elsevier Srl*, 2016. Vol. 26, № 2. P. 85–94.
33. Rossin R. et al. Diels-Alder Reaction for Tumor Pretargeting: In Vivo Chemistry Can Boost Tumor Radiation Dose Compared with Directly Labeled Antibody // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54, № 11. P. 1989–1995.
34. Patra M. et al. New insights into the pretargeting approach to image and treat tumours // *Chem. Soc. Rev.* 2016. Vol. 45, № 23. P. 6415–6431.
35. Evans H.L. et al. Copper-free click—a promising tool for pre-targeted PET imaging // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, № 7. P. 991–993.
36. Rossin R. et al. Diels–Alder Reaction for Tumor Pretargeting: In Vivo Chemistry Can Boost Tumor Radiation Dose Compared with Directly Labeled Antibody // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54, № 11. P. 1989–1995.
37. Sofou S. et al. Enhanced Retention of the α -Particle-Emitting Daughters of Actinium-225 by Liposome Carriers // *Bioconjug. Chem.* 2007. Vol. 18, № 6. P. 2061–2067.
38. Wexler S. Destruction of molecules by nuclear transformations // *Science (80-)*. 1967. Vol. 156, № 3777. P. 901–907.
39. Liu S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals // *Chem. Soc. Rev.* 2004. Vol. 33, № 7. P. 445.
40. Price E.W., Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43, № 1. P. 260–290.
41. Nelson B.J.B., Andersson J.D., Wuest F. Targeted Alpha Therapy: Progress in Radionuclide Production, Radiochemistry, and Applications // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 13, № 1. P. 49.
42. IAEA. Research Reactor Database (RRDB) [Electronic resource]. URL:

<https://nucleus.iaea.org/rrdb/#/home>.

43. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Production of ^{177}Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // Nucl. Med. Mol. Imaging (2010). 2015. Vol. 49, № 2. P. 85–107.
44. IAEA. Cyclotrons used for Radionuclide Production [Electronic resource]. URL: <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>.
45. Hohn A. et al. Excitation functions of ^{125}Te (p, xn) -reactions from their respective thresholds up to 100 MeV with special reference to the production of ^{124}I // Appl. Radiat. Isot. 2001. Vol. 55. P. 149–156.
46. Otuka N., Takács S. Definitions of radioisotope thick target yields // Radiochim. Acta. 2015. Vol. 103, № 1. P. 1–6.
47. Krasnov N.N. Thick target yield // Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1974. Vol. 25, № 5. P. 223–227.
48. Дмитриев П.П. Выход радионуклидов в реакциях с протонами, дейтронами, альфа-частицами и гелием-3. Москва: Энергоатомиздат, 1986. 1-271 с.
49. Rutherford E. Collision of α particles with light atoms. IV. An anomalous effect in nitrogen // Philos. Mag. 2010. Vol. 90, № sup1. P. 31–37.
50. Joliot F., Curie I. Artificial Production of a New Kind of Radio-Element // Nature. 1934. Vol. 133, № 3354. P. 201–202.
51. Алиев Р.А. и др. Использование ускоренных ионов гелия для производства радионуклидов: нужны ли нам пучки альфа-частиц? // Российские нанотехнологии. 2023. Т. 18, № 4. С. 520–527.
52. Scott N.E., Cobble J.W., Daly P.J. A comparison of reactions induced by medium-energy ^3He and ^4He ions in heavy target nuclei // Nucl. Phys. A. 1968. Vol. 119, № 1. P. 131–145.
53. Chadwick J., Goldhaber M. A Nuclear Photo-effect: Disintegration of the Dipion by γ -Rays // Nature. 1934. Vol. 134, № 3381. P. 237–238.
54. Szilard L., Chalmers T.A. Detection of Neutrons Liberated from Beryllium by

- Gamma Rays: a New Technique for Inducing Radioactivity // *Nature*. 1934. Vol. 134, № 3387. P. 494–495.
55. Agostinelli S. et al. Geant4—a simulation toolkit // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* 2003. Vol. 506, № 3. P. 250–303.
56. Ishkhanov B.S., Orlin V.N. Combined model of photonucleon reactions // *Phys. At. Nucl.* 2011. Vol. 74, № 1. P. 19–39.
57. Ishkhanov B.S., Orlin V.N. Modified version of the combined model of photonucleon reactions // *Phys. At. Nucl.* 2015. Vol. 78, № 5. P. 557–573.
58. Aliev R.A. et al. Photonuclear production and radiochemical separation of medically relevant radionuclides: ^{67}Cu // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* Springer International Publishing, 2019. Vol. 321, № 1. P. 125–132.
59. Ишханов Б.С., Капитонов И.М. Гигантский дипольный резонанс атомных ядер. Предсказание, открытие и исследование. // *Успехи физических наук*. 2021. Т. 191, № 2. С. 147–162.
60. Zilges A. et al. Photonuclear reactions—From basic research to applications // *Prog. Part. Nucl. Phys.* 2022. Vol. 122. P. 103903.
61. Rösch F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview // *Radiochim. Acta*. 2007. Vol. 95, № 6. P. 303–311.
62. Uusijärvi H. et al. Electron- and positron-emitting radiolanthanides for therapy: aspects of dosimetry and production. // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, № 5. P. 807–814.
63. Nayak D., Lahiri S. Application of radioisotopes in the field of nuclear medicine // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1999. Vol. 242, № 2. P. 423–432.
64. Kostelnik T.I., Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119, № 2. P. 902–956.
65. Amoroso A.J., Fallis I.A., Pope S.J.A. Chelating agents for radiolanthanides: Applications to imaging and therapy // *Coord. Chem. Rev.* 2017. Vol. 340. P. 198–

- 219.
66. Van de Voorde M. et al. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2019. Vol. 382. P. 103–125.
 67. Banerjee S., Pillai M.R.A., Knapp F.F. (Russ). Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115, № 8. P. 2934–2974.
 68. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Production of ^{177}Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // *Nucl. Med. Mol. Imaging (2010)*. 2015. Vol. 49, № 2. P. 85–107.
 69. Qaim S.M. et al. Nuclear data for production of ^{88}Y , ^{140}Nd , ^{153}Sm and ^{169}Yb via novel routes // *Radiochim. Acta*. 2007. Vol. 95, № 6. P. 313–317.
 70. Müller C. et al. Promising Prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -Based Theragnostics: Application of ^{47}Sc for Radionuclide Tumor Therapy in Mice // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55, № 10. P. 1658–1664.
 71. Elschot M. et al. Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization // *PLoS One* / ed. Villa E. 2013. Vol. 8, № 2. P. e55742.
 72. Walrand S. et al. Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: ^{86}Y or ^{90}Y imaging? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011. Vol. 38, № S1. P. 57–68.
 73. Bakht M.K., Sadeghi M. Internal radiotherapy techniques using radiolanthanide praseodymium-142: a review of production routes, brachytherapy, unsealed source therapy // *Ann. Nucl. Med.* 2011. Vol. 25, № 8. P. 529–535.
 74. Sadeghi M., Bakht M.K., Mokhtari L. Practicality of the cyclotron production of radiolanthanide ^{142}Pr : a potential for therapeutic applications and biodistribution studies // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2011. Vol. 288, № 3. P. 937–942.

75. Kubota M. Preparation of High Purity Praseodymium-143 from Neutron Irradiated Cerium Oxide by Cation-Exchange Separation // *J. Nucl. Sci. Technol.* 1976. Vol. 13, № 9. P. 492–496.
76. Vimalnath K. V. et al. Prospects and problems in the production of ^{143}Pr for radionuclide therapy applications // *Radiochim. Acta.* 2005. Vol. 93, № 7. P. 419–426.
77. Banerjee D. et al. Role of p-induced population of medium-mass ($A \sim 150$) neutron-rich nuclei // *Phys. Rev. C.* 2015. Vol. 91, № 2. P. 024617.
78. Formento-Cavaier R. et al. Very high specific activity erbium ^{169}Er production for potential receptor-targeted radiotherapy // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2020. Vol. 463. P. 468–471.
79. Chakraborty S. et al. Feasibility study for production of ^{175}Yb : a promising therapeutic radionuclide // *Appl. Radiat. Isot.* 2002. Vol. 57, № 3. P. 295–301.
80. Dadachova E. et al. Separation of Carrier-Free Holmium-166 from Neutron-Irradiated Dysprosium Targets // *Anal. Chem.* 1994. Vol. 66, № 23. P. 4272–4277.
81. (Russ) Knapp F.F. et al. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2005. Vol. 263, № 2. P. 503–509.
82. Lahiri S., Volkens K.J., Wierczinski B. Production of ^{166}Ho through $^{164}\text{Dy}(n, \gamma)^{165}\text{Dy}(n, \gamma)^{166}\text{Dy}(\beta^-)^{166}\text{Ho}$ and separation of ^{166}Ho // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61, № 6. P. 1157–1161.
83. Hindié E. et al. Dose Deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, № 5. P. 759–764.
84. Grünberg J. et al. Anti-L1CAM radioimmunotherapy is more effective with the radiolanthanide terbium-161 compared to lutetium-177 in an ovarian cancer model // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41, № 10. P. 1907–1915.

85. Müller C. et al. Direct in vitro and in vivo comparison of ^{161}Tb and ^{177}Lu using a tumour-targeting folate conjugate // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. Vol. 41, № 3. P. 476–485.
86. Champion C. et al. Comparison between Three Promising β -emitting Radionuclides, ^{67}Cu , ^{47}Sc and ^{161}Tb , with Emphasis on Doses Delivered to Minimal Residual Disease // *Theranostics*. 2016. Vol. 6, № 10. P. 1611–1618.
87. Park U.J. et al. Lu-177 preparation for radiotherapy application // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2016. Vol. 115. P. 8–12.
88. Hermanne A. et al. Deuteron-induced reactions on Yb: Measured cross sections and rationale for production pathways of carrier-free, medically relevant radionuclides // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*. 2006. Vol. 247, № 2. P. 223–231.
89. Manenti S. et al. Excitation function for deuteron induced nuclear reactions on natural ytterbium for production of high specific activity ^{177}Lu in no-carrier-added form for metabolic radiotherapy // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2011. Vol. 69, № 1. P. 37–45.
90. Khandaker M.U. et al. Investigation of (d,x) nuclear reactions on natural ytterbium up to 24MeV // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*. 2014. Vol. 335. P. 8–18.
91. Herzog H. et al. Measurement of pharmacokinetics of yttrium-86 radiopharmaceuticals with PET and radiation dose calculation of analogous yttrium-90 radiotherapeutics. // *J. Nucl. Med*. 1993. Vol. 34, № 12. P. 2222–2226.
92. Rösch F., Herzog H., Qaim S. The Beginning and Development of the Theranostic Approach in Nuclear Medicine, as Exemplified by the Radionuclide Pair ^{86}Y and ^{90}Y // *Pharmaceuticals*. 2017. Vol. 10, № 2. P. 56.
93. Daraban L. et al. Study of the excitation functions for ^{43}K , $^{43,44,44\text{m}}\text{Sc}$ and ^{44}Ti by proton irradiation on ^{45}Sc up to 37MeV // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*. 2009. Vol. 267, № 5. P. 755–759.

94. Filosofov D. V., Loktionova N.S., Rösch F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals // *Radiochim. Acta*. 2010. Vol. 98, № 3.
95. Benabdallah N. et al. Engineering a modular $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator: eluate evaluation in preclinical models and estimation of human radiation dosimetry // *EJNMMI Res*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 17.
96. Klouda J., Fassbender M.E., Mocko V. A combined inorganic-organic titanium- 44 /scandium- 44g radiochemical generator // *J. Chromatogr. A*. 2023. Vol. 1711. P. 464438.
97. Левковский В.Н. Сечения активации нуклидов средней массы ($A=40-100$) протонами и альфа-частицами средних энергий ($E=10-50$ МэВ). Москва: Интер-Весы, 1991. 215 с.
98. Dellepiane G. et al. ^{44}Sc production from enriched $^{47}\text{TiO}_2$ targets with a medical cyclotron // *Appl. Radiat. Isot.* 2024. Vol. 206. P. 111220.
99. Domnanich K.A. et al. Production and separation of ^{43}Sc for radiopharmaceutical purposes // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2017. Vol. 2, № 1. P. 14.
100. Carzaniga T.S. et al. Measurement of ^{43}Sc and ^{44}Sc production cross-section with an 18 MeV medical PET cyclotron // *Appl. Radiat. Isot.* 2017. Vol. 129. P. 96–102.
101. Chakravarty R., Banerjee D., Chakraborty S. Alpha-induced production and robust radiochemical separation of ^{43}Sc as an emerging radiometal for formulation of PET radiopharmaceuticals // *Appl. Radiat. Isot.* 2023. Vol. 199. P. 110921.
102. Fonslet J. et al. ^{135}La as an Auger-electron emitter for targeted internal radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* 2018. Vol. 63, № 1. P. 015026.
103. Prescher K. et al. Thin-target cross sections of proton-induced reactions on barium and solar cosmic ray production rates of xenon-isotopes in lunar surface materials // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*. 1991. Vol. 53, № 2. P. 105–121.

104. Tárkányi F. et al. Study of activation cross sections of proton induced reactions on barium: Production of $^{131}\text{Ba} \rightarrow ^{131}\text{Cs}$ // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. Vol. 68, № 10. P. 1869–1877.
105. Aluicio-Sarduy E. et al. Production and in vivo PET/CT imaging of the theranostic pair $^{132}/^{135}\text{La}$ // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 10658.
106. Nelson B.J.B. et al. High yield cyclotron production of a novel $^{133}/^{135}\text{La}$ theranostic pair for nuclear medicine // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 22203.
107. Nelson B.J.B. et al. First In Vivo and Phantom Imaging of Cyclotron-Produced ^{133}La as a Theranostic Radionuclide for ^{225}Ac and ^{135}La // *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, № 4. P. 584–590.
108. Aluicio-Sarduy E. et al. Cyclotron-Produced ^{132}La as a PET Imaging Surrogate for Therapeutic ^{225}Ac // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, № 7. P. 1012–1015.
109. Lubberink M., Lundqvist H., Tolmachev V. Production, PET performance and dosimetric considerations of $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$, an Auger electron and positron-emitting generator for radionuclide therapy // *Phys. Med. Biol.* 2002. Vol. 47, № 4. P. 615–629.
110. Morrell J.T. et al. Measurement of $^{139}\text{La}(p,x)$ cross sections from 35–60 MeV by stacked-target activation // *Eur. Phys. J. A.* 2020. Vol. 56, № 1. P. 13.
111. Tárkányi F. et al. Activation cross section data of proton induced nuclear reactions on lanthanum in the 34–65 MeV energy range and application for production of medical radionuclides // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2017. Vol. 312, № 3. P. 691–704.
112. Becker K.V. et al. Cross section measurements for proton induced reactions on natural La // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2020. Vol. 468. P. 81–88.
113. Bailey T.A. et al. Developing the ^{134}Ce and ^{134}La pair as companion positron emission tomography diagnostic isotopes for ^{225}Ac and ^{227}Th radiotherapeutics // *Nat. Chem.* 2021. Vol. 13, № 3. P. 284–289.

114. Zeisler S., Becker D.W. A New Method for PET Imaging of Tumors Human Serum Albumin Labeled with the Long-lived Nd-140/Pr-140 In Vivo Radionuclide Generator // Clin. Positron Imaging. 1999. Vol. 2, № 6. P. 324.
115. Rösch, Jörg Brockmann, Nikolai A. L F. Production and Radiochemical Separation of the Auger Electron Emitter 140 Nd // Acta Oncol. (Madr). 2000. Vol. 39, № 6. P. 727–730.
116. Yakushev E.A. et al. An experimental comparison of the K- and L-Auger electron spectra generated in the decays of 140Nd and 111In // Appl. Radiat. Isot. 2005. Vol. 62, № 3. P. 451–456.
117. Hilgers K. et al. Experimental measurements and nuclear model calculations on the excitation functions of nat Ce(3 He, xn) and 141 Pr(p , xn) reactions with special reference to production of the therapeutic radionuclide 140 Nd // Radiochim. Acta. 2005. Vol. 93, № 9–10. P. 553–560.
118. Hermanne A. et al. Excitation functions for production of medically relevant radioisotopes in deuteron irradiations of Pr and Tm targets // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2009. Vol. 267, № 5. P. 727–736.
119. Hermanne A. et al. Extension of excitation functions up to 50 MeV for activation products in deuteron irradiations of Pr and Tm targets // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2016. Vol. 383. P. 81–88.
120. Denzler F.-O., Rösch F., Qaim S.M. Excitation Functions of α - and 3 He-Particle Induced Nuclear Reactions on Highly Enriched 144 Sm and 147 Sm: Comparative Evaluation of Production Routes for 147 Gd // Radiochim. Acta. 1995. Vol. 69, № 4. P. 209–214.
121. Denzler F.-O. et al. Production and radiochemical separation of 147Gd // Appl. Radiat. Isot. 1997. Vol. 48, № 3. P. 319–326.
122. Buchholz M., Spahn I., Coenen H.H. Cross section measurements of proton and

- deuteron induced reactions on natural europium and yields of SPECT-relevant radioisotopes of gadolinium // *Appl. Radiat. Isot.* 2014. Vol. 91. P. 8–16.
123. Filosofov D., Kurakina E., Radchenko V. Potent candidates for Targeted Auger Therapy: Production and radiochemical considerations // *Nucl. Med. Biol.* 2021. Vol. 94–95. P. 1–19.
124. Müller C. et al. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 - production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice // *Nucl. Med. Biol.* 2014. Vol. 41, № S. P. 58–65.
125. 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.
126. Dmitriev, P.P.; Molin, G.A.; Dmitrieva Z.P. Production of ^{155}Tb for nuclear medicine in the reactions $^{155}\text{Gd}(p,n)$, $^{156}\text{Gd}(p,2n)$, and $^{155}\text{Gd}(d,2n)$ // *At. Ehnergiya.* 1989. Vol. 66, № 6. P. 419–421.
127. 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.
128. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of deuteron induced reactions on natGd up to 50MeV // *Appl. Radiat. Isot.* 2014. Vol. 83. P. 25–35.
129. Szelecsényi F. et al. Investigation of deuteron-induced reactions on natGd up to 30 MeV: possibility of production of medically relevant ^{155}Tb and ^{161}Tb radioisotopes // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2016. Vol. 307, № 3. P. 1877–1881.
130. Duchemin C. et al. Deuteron induced Tb-155 production, a theranostic isotope for SPECT imaging and auger therapy // *Appl. Radiat. Isot.* Elsevier, 2016. Vol. 118, № April. P. 281–289.
131. Gyürky G. et al. Alpha-induced reaction cross section measurements on ^{151}Eu

- for the astrophysical γ -process // *J. Phys. G Nucl. Part. Phys.* 2010. Vol. 37, № 11. P. 115201.
132. Kazakov A.G. et al. Separation of radioisotopes of terbium from a europium target irradiated by 27 MeV α -particles // *Radiochim. Acta.* 2018. Vol. 106, № 2. P. 135–140.
133. 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.
134. Tárkányi F. et al. Investigation of production routes for the ^{161}Ho Auger-electron emitting radiolanthanide, a candidate for therapy // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2013. Vol. 298, № 1. P. 277–286.
135. Beyer G.J., Zeisler S.K., Becker D.W. The Auger-electron emitter ^{165}Er : excitation function of the $^{165}\text{Ho}(p,n)^{165}\text{Er}$ process // *Radiochim. Acta.* 2004. Vol. 92, № 4–6. P. 219–222.
136. Tárkányi F. et al. Experimental study of the $^{165}\text{Ho}(p,n)$ nuclear reaction for production of the therapeutic radioisotope ^{165}Er // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2008. Vol. 266, № 15. P. 3346–3352.
137. Gracheva N. et al. ^{165}Er : A new candidate for Auger electron therapy and its possible cyclotron production from natural holmium targets // *Appl. Radiat. Isot.* 2020. Vol. 159. P. 109079.
138. Tárkányi F. et al. Experimental study of the $^{165}\text{Ho}(d,2n)$ and $^{165}\text{Ho}(d,p)$ nuclear reactions up to 20MeV for production of the therapeutic radioisotopes ^{165}Er and ^{166}gHo // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2008. Vol. 266, № 16. P. 3529–3534.
139. Hermanne A. et al. Deuteron induced reactions on Ho and La: Experimental excitation functions and comparison with code results // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2013. Vol. 311. P.

- 102–111.
140. Tárkányi F. et al. Investigation of production of the therapeutic radioisotope ^{165}Er by proton induced reactions on erbium in comparison with other production routes // *Appl. Radiat. Isot.* 2009. Vol. 67, № 2. P. 243–247.
 141. Tárkányi F. et al. Study of activation cross-sections of deuteron induced reactions on erbium: Production of radioisotopes for practical applications // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2007. Vol. 259, № 2. P. 829–835.
 142. Tárkányi F. et al. Study of activation cross sections of deuteron induced reactions on erbium in the 32–50 MeV energy range // *Appl. Radiat. Isot.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 135. P. 67–71.
 143. Tárkányi F. et al. Study of activation cross sections of proton induced reactions on erbium for practical applications // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* Elsevier B.V., 2008. Vol. 266, № 22. P. 4872–4876.
 144. Hermanne A. et al. Cross sections for production of longer lived ^{170}Tm , ^{168}Tm , ^{167}Tm in 16MeV proton irradiation of natEr // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* Elsevier B.V., 2011. Vol. 269, № 7. P. 695–699.
 145. Dmitriev P.P., Molin G.A., Panarin M. V. Yields of ^{165}Tm , ^{166}Tm , ^{167}Tm , ^{168}Tm , and ^{170}Tm in reactions with protons, deuterons, and α particles // *Sov. At. Energy.* 1980. Vol. 48, № 6. P. 419–421.
 146. Uddin Khandaker M. et al. Excitation functions of deuteron-induced nuclear reactions on erbium in the energy range of 4–24 MeV // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2020. Vol. 470. P. 1–9.
 147. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of proton induced nuclear reactions on thulium in the 20–45MeV energy range // *Appl. Radiat. Isot.* 2012. Vol. 70, № 1.

- P. 309–314.
148. Tárkányi F. et al. Study of excitation functions of alpha-particle induced nuclear reactions on holmium for ^{167}Tm production // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. Vol. 68, № 3. P. 404–411.
 149. Saito M. et al. Production cross sections of ^{169}Yb by the proton-induced reaction on ^{169}Tm // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2020. Vol. 471. P. 13–16.
 150. Saito M. et al. Production cross sections of ^{169}Yb and Tm isotopes in deuteron-induced reactions on ^{169}Tm // *Appl. Radiat. Isot.* 2017. Vol. 125. P. 23–26.
 151. Kormazeva E.S. et al. Experimental study of α -particle induced reactions on natural erbium for the production of Auger-emitters ^{167}Tm , ^{165}Er and ^{169}Yb // *Appl. Radiat. Isot.* 2021. Vol. 177. P. 109919.
 152. Müller C. et al. Alpha-PET with terbium-149: evidence and perspectives for radiotheragnostics // *EJNMMI Radiopharm. Chem. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2017. Vol. 1, № 1. P. 5.
 153. Kandwal P. et al. Separation of Carrier Free ^{90}Y from ^{90}Sr by Hollow Fiber Supported Liquid Membrane Containing Bis(2-ethylhexyl) Phosphonic Acid // *Sep. Sci. Technol.* 2011. Vol. 46, № 6. P. 904–911.
 154. Castillo A.X. et al. Production of large quantities of ^{90}Y by ion-exchange chromatography using an organic resin and a chelating agent // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37, № 8. P. 935–942.
 155. Salek N. et al. Radiolabeled TPP with $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in vivo generator as a novel therapeutic agent // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2020. Vol. 326, № 1. P. 813–821.
 156. Smith S. V. et al. [^{166}Dy]Dysporium/[^{166}Ho]Holmium In Vivo generator // *Appl. Radiat. Isot.* 1995. Vol. 46, № 8. P. 759–764.
 157. Aliev R.A., Khomenko I.A., Kormazeva E.S. Separation of ^{167}Tm , ^{165}Er and ^{169}Yb from erbium targets irradiated by 60 MeV alpha particles // *J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer International Publishing*, 2021. Vol. 329, № 2. P. 983–989.

158. Dadakhanov J.A. et al. $^{172}\text{Hf} \rightarrow ^{172}\text{Lu}$ Radionuclide Generator Based on a Reverse-Tandem Separation Scheme // *Radiochemistry*. 2018. Vol. 60, № 4. P. 415–426.
159. Bhardwaj R. et al. Separation of nuclear isomers for cancer therapeutic radionuclides based on nuclear decay after-effects // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 44242.
160. Bhardwaj R. et al. Radionuclide generator-based production of therapeutic ^{177}Lu from its long-lived isomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2019. Vol. 4, № 1. P. 13.
161. Zhernosekov K.P. et al. A $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ radionuclide generator based on physico-chemical transitions in ^{140}Pr complexes after electron capture decay of ^{140}Nd -DOTA // *Radiochim. Acta.* 2007. Vol. 95, № 6. P. 319–327.
162. Artun O. Accelerator Production Method in $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ Radioisotope Generator Based on Electron Capture // *Brazilian J. Phys.* 2021. Vol. 51, № 3. P. 592–598.
163. Edem P.E. et al. In Vivo Radionuclide Generators for Diagnostics and Therapy // *Bioinorg. Chem. Appl.* 2016. Vol. 2016. P. 1–8.
164. Vosoghi S. et al. Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of a radio-metal organic framework composed of in vivo generator $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ and DOTMP as a novel agent for bone marrow ablation // *Radiochim. Acta.* 2016. Vol. 104, № 10.
165. Cho B.-B., Choi K. Preparation of Chitosan microspheres containing $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in vivo generators and their theranostic potential // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2018. Vol. 317, № 2. P. 1123–1132.
166. Pedraza-López M. et al. Cytotoxic and genotoxic effect of the $^{166}\text{Dy}]^{166}\text{Ho}$ -EDTMP in vivo generator system in mice // *Nucl. Med. Biol.* 2004. Vol. 31, № 8. P. 1079–1085.
167. Zeevaart J.R. et al. Recoil and conversion electron considerations of the $^{166}\text{Dy}/$

- 166Ho in vivo generator // *Radiochim. Acta*. 2012. Vol. 100, № 2. P. 109–113.
168. Zeevaart J.R. et al. Recoil and conversion electron implications to be taken into account in the design of therapeutic radiopharmaceuticals utilising in vivo generators // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2012. Vol. 55, № 3. P. 115–119.
169. Severin G.W. et al. Neodymium-140 DOTA-LM3: Evaluation of an In Vivo Generator for PET with a Non-Internalizing Vector // *Front. Med.* 2017. Vol. 4.
170. Severin G.W., Jensen K.M. 180: A radionuclide generator of Erbium-165, an isotope for Auger Therapy // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110. P. S88–S89.
171. Severin G.W. et al. PET in vivo generators ^{134}Ce and ^{140}Nd on an internalizing monoclonal antibody probe // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 3863.
172. Wang R. et al. Core–shell structured gold nanoparticles as carrier for $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in vivo generator // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2022. Vol. 7, № 1. P. 16.
173. Rondon A., Rouanet J., Degoul F. Radioimmunotherapy in Oncology: Overview of the Last Decade Clinical Trials // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 21. P. 5570.
174. Ballinger J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, № 1091. P. 20170969.
175. Bhusari P. et al. Development of Lu-177-trastuzumab for radioimmunotherapy of HER2 expressing breast cancer and its feasibility assessment in breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 140, № 4. P. 938–947.
176. Hennrich U., Kopka K. Lutathera[®]: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy // *Pharmaceuticals*. 2019. Vol. 12, № 3. P. 114.
177. Baum R.P. et al. First-in-Humans Application of ^{161}Tb : A Feasibility Study Using ^{161}Tb -DOTATOC // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, № 10. P. 1391–1397.
178. Ginj M. et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006. Vol. 103, № 44. P. 16436–16441.

179. Rangger C., Haubner R. Radiolabelled Peptides for Positron Emission Tomography and Endoradiotherapy in Oncology // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, № 2. P. 22.
180. Nicolas G.P. et al. Sensitivity Comparison of 68 Ga-OPS202 and 68 Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59, № 6. P. 915–921.
181. Borgna F. et al. Combination of terbium-161 with somatostatin receptor antagonists—a potential paradigm shift for the treatment of neuroendocrine neoplasms // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022. Vol. 49, № 4. P. 1113–1126.
182. Baum R.P. et al. First-in-Humans Study of the SSTR Antagonist 177 Lu-DOTA-LM3 for Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: Dosimetry, Safety, and Efficacy // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, № 11. P. 1571–1581.
183. Buck A.K. et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022. Vol. 49, № 12. P. 4133–4144.
184. Herrmann K. et al. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with 177 Lu- and 90 Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, № 2. P. 248–251.
185. Fernández M., Javaid F., Chudasama V. Advances in targeting the folate receptor in the treatment/imaging of cancers // *Chem. Sci.* 2018. Vol. 9, № 4. P. 790–810.
186. Guzik P. et al. Preclinical evaluation of 5-methyltetrahydrofolate-based radioconjugates—new perspectives for folate receptor–targeted radionuclide therapy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 48, № 4. P. 972–983.
187. Müller C. et al. A Unique Matched Quadruplet of Terbium Radioisotopes for PET and SPECT and for α - and β – -Radionuclide Therapy: An In Vivo Proof-of-Concept Study with a New Receptor-Targeted Folate Derivative // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53, № 12. P. 1951–1959.

188. Gruber L. et al. Imaging Properties and Tumor Targeting of ^{68}Ga -NeoBOMB1, a Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist, in GIST Patients // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 11. P. 2899.
189. Nock B.A. et al. Theranostic Perspectives in Prostate Cancer with the Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist NeoBOMB1: Preclinical and First Clinical Results // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, № 1. P. 75–80.
190. Hartrampf P.E. et al. Matched-pair analysis of [^{177}Lu]Lu-PSMA I&T and [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2022. Vol. 49, № 9. P. 3269–3276.
191. Schuchardt C. et al. PSMA radioligand therapy using ^{177}Lu -PSMA I&T and ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution and dosimetry // *Nuklearmedizin*. 2023. Vol. 62. P. 87.
192. Sartor O. et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, № 12. P. 1091–1103.
193. AlSadi R. et al. ^{177}Lu -PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Mini-Review of State-of-the-Art // *Oncologist*. 2022. Vol. 27, № 12. P. e957–e966.
194. Kratochwil C. et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{177}Lu -Labeled PSMA-617 // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, № 8. P. 1170–1176.
195. Müller C. et al. Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. Vol. 46, № 9. P. 1919–1930.
196. Sgouros G. et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020. Vol. 19, № 9. P. 589–608.
197. Choy C.J. et al. ^{177}Lu -Labeled Phosphoramidate-Based PSMA Inhibitors: The Effect of an Albumin Binder on Biodistribution and Therapeutic Efficacy in Prostate Tumor-Bearing Mice // *Theranostics*. 2017. Vol. 7, № 7. P. 1928–1939.

198. Liu X. et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis // *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13.
199. Zhang J. et al. Head-to-head comparison of ^{18}F -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in staging and therapeutic management of hepatocellular carcinoma // *Cancer Imaging.* 2023. Vol. 23, № 1. P. 106.
200. Lindner T. et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59, № 9. P. 1415–1422.
201. Loktev A. et al. Development of Fibroblast Activation Protein–Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, № 10. P. 1421–1429.
202. Privé B.M. et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2023. Vol. 50, № 7. P. 1906–1918.
203. Zboralski D. et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, № 11. P. 3651–3667.
204. Baum R.P. et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using ^{177}Lu -FAP-2286: First-in-Humans Results // *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, № 3. P. 415–423.
205. 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.
206. Müller C. et al. Preclinical in vivo application of ^{152}Tb -DOTANOC: a radiolanthanide for PET imaging // *EJNMMI Res. EJNMMI Research*, 2016. Vol. 6, № 1. P. 35.
207. Webster B. et al. Chemical Purification of Terbium-155 from Pseudo-Isobaric Impurities in a Mass Separated Source Produced at CERN // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9,

- № 1. P. 10884.
208. Andrighetto A. et al. The ISOLPHARM project: ISOL-based production of radionuclides for medical applications // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2019. Vol. 322, № 1. P. 73–77.
209. Talip Z. et al. Production of Mass-Separated Erbium-169 Towards the First Preclinical in vitro Investigations // *Front. Med.* 2021. Vol. 8, № April. P. 1–11.
210. Van de Voorde M. et al. Production of Sm-153 With Very High Specific Activity for Targeted Radionuclide Therapy // *Front. Med.* 2021. Vol. 8.
211. Heinke R. et al. Efficient Production of High Specific Activity Thulium-167 at Paul Scherrer Institute and CERN-MEDICIS // *Front. Med.* 2021. Vol. 8.
212. Zaitseva N.G. et al. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of ^{149}Tb via heavy ions induced nuclear reactions // *Czechoslov. J. Phys.* 2003. Vol. 53, № S1. P. A455–A458.
213. Dmitriev S.N. et al. Lanthanides in Nuclear Medicine: Preparation of ^{149}Tb by Irradiation with Heavy Ions // *Radiochemistry.* 2002. Vol. 44, № 2. P. 171–173.
214. Maiti M., Lahiri S., Tomar B.S. Investigation on the production and isolation of $^{149,150,151}\text{Tb}$ from ^{12}C irradiated natural praseodymium target // *Radiochim. Acta.* 2011. Vol. 99, № 9. P. 527–534.
215. Lahiri S. et al. Separation of carrier-free ytterbium and thulium produced in 80 MeV $^{12}\text{C}^{6+}$ irradiated gadolinium foil target by liquid–liquid extraction with HDEHP // *Appl. Radiat. Isot.* 2000. Vol. 52, № 4. P. 797–802.
216. Lahiri S. Across the energy scale: from eV to GeV // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2016. Vol. 307, № 3. P. 1571–1586.
217. Maiti M. et al. Comparison on the production of radionuclides in 1.4 GeV proton irradiated LBE targets of different thickness // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2014. Vol. 302, № 2. P. 1003–1011.
218. Choudhury D. et al. Quantification of radioisotopes produced in 1.4 GeV proton irradiated lead–bismuth eutectic targets // *Eur. Phys. J. A.* 2020. Vol. 56, № 8. P.

- 204.
219. Abel E.P. et al. Production, Collection, and Purification of ^{47}Ca for the Generation of ^{47}Sc through Isotope Harvesting at the National Superconducting Cyclotron Laboratory // *ACS Omega*. 2020. Vol. 5, № 43. P. 27864–27872.
220. Alekseev I.E., Krotov S.A. Preparation of ^{177}Lu Using Vacuum Sublimation Technology // *Radiochemistry*. 2023. Vol. 65, № 2. P. 198–204.
221. Da Silva I. et al. A High Separation Factor for ^{165}Er from Ho for Targeted Radionuclide Therapy // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 24. P. 7513.
222. Horwitz E.P., Bloomquist C.A.A. Chemical separations for super-heavy element searches in irradiated uranium targets // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1975. Vol. 37, № 2. P. 425–434.
223. Traore M. et al. Research progress of rare earth separation methods and technologies // *J. Rare Earths*. 2023. Vol. 41, № 2. P. 182–189.
224. Sato T. Liquid-liquid extraction of rare-earth elements from aqueous acid solutions by acid organophosphorus compounds // *Hydrometallurgy*. 1989. Vol. 22, № 1–2. P. 121–140.
225. Pierce T.B., Peck P.F. The extraction of the lanthanide elements from perchloric acid by di-(2-ethylhexyl) hydrogen phosphate // *Analyst*. 1963. Vol. 88, № 1044. P. 217.
226. Fidelis I., Krejzler J. Separation factors of lanthanides extracted with dibutylphosphate // *J. Radioanal. Chem.* 1976. Vol. 31, № 1. P. 45–60.
227. Horwitz E.P. et al. A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets // *Appl. Radiat. Isot.* 2005. Vol. 63, № 1. P. 23–36.
228. Eichrom website [Electronic resource]. URL: <https://www.eichrom.com/products/> (accessed: 29.07.2024).
229. Monroy-Guzman F., Salinas E.J. Separation of Micro-Macrocomponent Systems : ^{149}Pm – Nd , ^{161}Tb -Gd , Ho-Dy and ^{177}Lu -Yb by Extraction Chromatography // *J. Mex. Chem. Soc.* 2015. Vol. 59, № 2. P. 143–150.

230. Ward J. et al. Exploring lanthanide separations using Eichrom's Ln Resin and low-pressure liquid chromatography // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2021. Vol. 327, № 1. P. 307–316.
231. McNeil S.W. et al. A simple and automated method for ^{161}Tb purification and ICP-MS analysis of ^{161}Tb // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2022. Vol. 7, № 1. P. 31.
232. McNeil S.W. et al. A simple and automated method for ^{161}Tb purification and ICP-MS analysis of ^{161}Tb // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2022. Vol. 7, № 1. P. 31.
233. Huff, E. A. and Huff, D. R.. TRU-Spec and RE-Spec chromatography: Basic studies and applications. //34th ORNL/DOE Conf. on Anal. Chem. in Energy Technology, Gatlinburg, TN. 1993.
234. Horwitz E.P. et al. Novel Extraction of Chromatographic Resins Based on Tetraalkyldiglycolamides: Characterization and Potential Applications // Solvent Extr. Ion Exch. 2005. Vol. 23, № 3. P. 319–344.
235. Eichrom Technologies. Analytical procedure. Rare Earth Fluoride Microprecipitation. Method No SPA01. 2014. 1-7 p.
236. Rösch F., Qaim S.M., Stöcklin G. Nuclear Data Relevant to the Production of the Positron Emitting Radioisotope ^{86}Y via the $^{86}\text{Sr}(p,n)$ - and $^{\text{nat}}\text{Rb}(^3\text{He},xn)$ -Processes // Radiochim. Acta. 1993. Vol. 61, № 1. P. 1–8.
237. Ditrói F. Determination of the charged particle beam energy/intensity uncertainties at multi-target irradiations // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2002. Vol. 188, № 1–4. P. 115–119.
238. Williamson C.F., Boujot J.-P., Picard J. Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0,5 to 500 MeV. Gif-sur-Yvette: Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, 1966.
239. Pavlovič M., Strašák I. Supporting routines for the SRIM code // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2007. Vol. 257, № 1–2. P. 601–604.
240. Hermanne A. et al. Reference Cross Sections for Charged-particle Monitor

- Reactions // Nucl. Data Sheets. 2018. Vol. 148. P. 338–382.
241. Choppin G.R., Liljenzin J.-O., Rydberg J. Radiochemistry and Nuclear Chemistry. Elsevier, 1995. 391-393 p.
242. ISO. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement // International Organization for Standardization Geneva. 2008. 134 p.
243. Sitarz M. et al. New Cross-Sections for natMo(α ,x) Reactions and Medical ^{97}Ru Production Estimations with Radionuclide Yield Calculator // Instruments. 2019. Vol. 3, № 1. P. 7.
244. Varlamov V. V. et al. Reliability of the data on the cross sections of the partial photoneutron reaction for $^{63,65}\text{Cu}$ and ^{80}Se nuclei // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2016. Vol. 80, № 3. P. 317–324.
245. Varlamov V.V., Davydov A.I., Ishkhanov B.S. Photoneutron cross sections for ^{59}Co : Systematic uncertainties of data from various experiments // Eur. Phys. J. A. 2017. Vol. 53, № 9. P. 180.
246. Umbricht C.A. et al. Alpha-PET for Prostate Cancer: Preclinical investigation using ^{149}Tb -PSMA-617 // Sci. Rep. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2019. Vol. 9, № 1. P. 17800.
247. Beyer G.-J. et al. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using ^{149}Tb -rituximab. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. Vol. 31, № 4. P. 547–554.
248. Müller C. et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149 // Pharmaceuticals. 2014. Vol. 7, № 3. P. 353–365.
249. 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.
250. Moiseeva A.N. et al. Cross section measurements of $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)$ reaction: new opportunities for medical alpha emitter ^{149}Tb production // Sci. Rep. Springer US, 2020. Vol. 10, № 1. P. 508.

251. Moiseeva A.N.N. et al. Alpha particle induced reactions on ^{151}Eu : Possibility of production of ^{152}Tb radioisotope for PET imaging // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2021. Vol. 497, № March. P. 59–64.
252. Atanasyants A.G., Seryogin A.N. The reaction of the electrochemical reduction $\text{Eu(III)} + \rightarrow \text{Eu(II)}$ in hydrochloric solution // Hydrometallurgy. 1995. Vol. 37, № 3. P. 367–374.
253. Lu D., Horng J.S., Tung C.P. Reduction of Europium in a Redox Flow Cell // Jom. 1988. Vol. 40, № 5. P. 32–34.
254. Preston J.S., du Preez A.C. The Separation of Europium from a Middle Rare Earth Concentrate by Combined Chemical Reduction, Precipitation and Solvent-Extraction Methods // J. Chem. Tech. Biotechnol. 1996. Vol. 65. P. 93–101.
255. Dembiński W., Mioduski T. Europium isotope separation in the HCl/HDEHP extraction system // J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett. 1995. Vol. 199, № 2. P. 159–171.
256. Preston J.S. et al. The recovery of rare earth oxides from a phosphoric acid by-product. Part 3. The separation of the middle and light rare earth fractions and the preparation of pure europium oxide // Hydrometallurgy. 1996. Vol. 42. P. 131–149.
257. Aliev R.A. et al. Production of a Short-Lived Therapeutic α -Emitter ^{149}Tb by Irradiation of Europium by 63 MeV α -Particles // At. Energy. 2021. Vol. 129, № 6. P. 337–340.
258. Maiti M. New measurement of cross sections of evaporation residues from the $\text{natPr} + ^{12}\text{C}$ reaction: A comparative study on the production of ^{149}Tb // Phys. Rev. C - Nucl. Phys. 2011. Vol. 84, № 4. P. 1–7.
259. Qaim S.M., Scholten B., Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides // J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer International Publishing, 2018. Vol. 318, № 3. P. 1493–1509.

260. Favaretto C. et al. Terbium-149 production: a focus on yield and quality improvement towards preclinical application // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14, № 1. P. 3284.
261. Alexander J.M., Simonoff G.N. Excitation Functions for Tb 149g from Reactions between Complex Nuclei* // *Phys. Rev.* 1963. Vol. 130, № 6. P. 2383–2387.
262. Güray R.T. et al. Measurements of $^{152}\text{Gd}(p,\gamma)^{153}\text{Tb}$ and $^{152}\text{Gd}(p, n)^{152}\text{Tb}$ reaction cross sections for the astrophysical γ process // *Phys. Rev. C.* 2015. Vol. 91, № 5. P. 055809.
263. Hermanne A. et al. Evaluated and recommended cross-section data for production of radionuclides with emerging interest in nuclear medicine imaging. Part 1: Positron emission tomography (PET) // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2023. Vol. 535. P. 149–192.
264. Nayak D. et al. Separation of carrier free $^{151,152}\text{Tb}$ produced in ^{160}O irradiated lanthanum oxide matrix // *Appl. Radiat. Isot.* 1999. Vol. 51, № 6. P. 631–636.
265. Lahiri S. et al. Separation of carrier free dysprosium and terbium isotopes from $^{12}\text{C}^{6+}$ irradiated Nd_2O_3 // *Appl. Radiat. Isot.* 1999. Vol. 51, № 1. P. 27–32.
266. Allen B.J. et al. Production of terbium-152 by heavy ion reactions and proton induced spallation // *Appl. Radiat. Isot.* 2001. Vol. 54, № 1. P. 53–58.
267. Wharton L. et al. Preclinical Evaluation of $^{155/161}\text{Tb}$]Tb-Crown-TATE—A Novel SPECT Imaging Theranostic Agent Targeting Neuroendocrine Tumours // *Molecules.* 2023. Vol. 28, № 7. P. 3155.
268. Gayoso R.E., Sonzogni A.A., Nassiff S.J. (α,pxn) Reactions on Natural Gadolinium // *Phys. Rev. C.* 1996. Vol. 72, № 2. P. 55–60.
269. 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.
270. Moiseeva A.N. et al. Co-production of ^{155}Tb and ^{152}Tb irradiating ^{155}Gd /

- 151Eu tandem target with a medium energy α -particle beam // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc., 2023. Vol. 126–127, № September. P. 108389.
271. Moiseeva A.N. et al. New method for production of ^{155}Tb via ^{155}Dy by irradiation of natGd by medium energy alpha particles // Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc., 2022. Vol. 106–107. P. 52–61.
272. Dellepiane G. et al. Cross section measurement of terbium radioisotopes for an optimized ^{155}Tb production with an 18 MeV medical PET cyclotron // Appl. Radiat. Isot. 2022. Vol. 184. P. 110175.
273. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of longer lived radioisotopes of proton induced nuclear reactions on terbium up to 65 MeV // Appl. Radiat. Isot. 2017. Vol. 127. P. 7–15.
274. Engle J.W. et al. Nuclear excitation functions from 40 to 200 MeV proton irradiation of terbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2016. Vol. 366. P. 206–216.
275. Tárkányi F. et al. Activation cross-sections of longer lived radioisotopes of proton induced nuclear reactions on terbium up to 65 MeV // Appl. Radiat. Isot. 2017. Vol. 127. P. 7–15.
276. Engle J.W. et al. Nuclear excitation functions from 40 to 200 MeV proton irradiation of terbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2016. Vol. 366. P. 206–216.
277. Rahman A.K.M.R., Awal A. Production of ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb and ^{161}Tb from gadolinium using different light-particle beams // J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer International Publishing, 2020. Vol. 323, № 2. P. 731–740.
278. 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.
279. Aliev R.A. et al. Photonuclear production of medically relevant radionuclide ^{47}Sc // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2020. Vol. 326, № 2. P. 1099–1106.
280. Loveless C.S. et al. Photonuclear production, chemistry, and in vitro evaluation of

- the theranostic radionuclide ^{47}Sc // *EJNMMI Res.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 42.
281. Kolsky K.L.L. et al. Radiochemical purification of no-carrier-added scandium-47 for radioimmunotherapy // *Appl. Radiat. Isot.* 1998. Vol. 49, № 12. P. 1541–1549.
282. Deilami-nezhad L. et al. Production and purification of Scandium-47: A potential radioisotope for cancer theranostics // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2016. Vol. 118. P. 124–130.
283. Bartós B. et al. New separation method of no-carrier-added ^{47}Sc from titanium targets // *Radiochim. Acta.* 2012. Vol. 100, № 7. P. 457–461.
284. Minowa H., Ebihara M. Separation of rare earth elements from scandium by extraction chromatography // *Anal. Chim. Acta.* 2003. Vol. 498, № 1–2. P. 25–37.
285. Radchenko V. et al. Separation of ^{44}Ti from proton irradiated scandium by using solid-phase extraction chromatography and design of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator system // *J. Chromatogr. A. Elsevier B.V.*, 2016. Vol. 1477. P. 39–46.
286. Alliot C. et al. Cyclotron production of high purity $^{44\text{m}}\text{Sc}$ with deuterons from $^{44}\text{CaCO}_3$ targets // *Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc.*, 2015. Vol. 42, № 6. P. 524–529.
287. Valdovinos H.F. et al. Separation of cyclotron-produced ^{44}Sc from a natural calcium target using a dipentyl pentylphosphonate functionalized extraction resin // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2015. Vol. 95. P. 23–29.
288. Misiak R. et al. ^{47}Sc production development by cyclotron irradiation of ^{48}Ca // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2017. Vol. 313, № 2. P. 429–434.
289. Alliot C. et al. Cyclotron production of high purity $^{44\text{m}}\text{Sc}$ with deuterons from $^{44}\text{CaCO}_3$ targets // *Nucl. Med. Biol. Elsevier Inc.*, 2015. Vol. 42, № 6. P. 524–529.
290. Pietrelli L., Mausner L.F., Kolsky K.L. Separation of carrier-free ^{47}Sc from titanium targets // *J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic.* 1992. Vol. 157, № 2. P. 335–345.
291. Currie L.A. Limits for qualitative detection and quantitative determination. Application to radiochemistry // *Anal. Chem.* 1968. Vol. 40, № 3. P. 586–593.
292. 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.
293. Itoh H. et al. Determination of Solubility Products of Rare Earth Fluorides by Fluoride Ion-selective Electrode // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984. Vol. 57, № 6. P. 1689–1690.
294. Bast R. et al. A rapid and efficient ion-exchange chromatography for Lu–Hf, Sm–Nd, and Rb–Sr geochronology and the routine isotope analysis of sub-ng amounts of Hf by MC-ICP-MS // J. Anal. At. Spectrom. 2015. Vol. 30, № 11. P. 2323–2333.
295. Aliev R.A. et al. Production of medical radioisotope ^{167}Tm by photonuclear reactions on natural ytterbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2021. Vol. 508, № September. P. 19–23.
296. Fedotova A.O. et al. Photonuclear production of medical radioisotopes ^{161}Tb and ^{155}Tb // Appl. Radiat. Isot. Elsevier Ltd, 2023. Vol. 198, № March. P. 110840.
297. Carzaniga T.S., Braccini S. Cross-section measurement of ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc and ^{47}Ca for an optimized ^{47}Sc production with an 18 MeV medical PET cyclotron // Appl. Radiat. Isot. Elsevier Ltd, 2019. Vol. 143, № October 2018. P. 18–23.
298. Gadioli E. et al. Emission of alpha particles in the interaction of ^{10}B ^{85}MeV protons with $^{48,50}\text{Ti}$ // Zeitschrift für Phys. A Atoms Nucl. 1981. Vol. 301, № 4. P. 289–300.
299. Zarie K., Al-Hammad N., Azzam A. Experimental study of excitation functions of some proton induced reactions on ^{nat}Ti for beam monitoring purposes // Radiochim. Acta. 2006. Vol. 94, № 12. P. 795–799.
300. Kopecky P. et al. Excitation functions of (p, xn) reactions on ^{nat}Ti : Monitoring of bombarding proton beams // Appl. Radiat. Isot. 1993. Vol. 44, № 4. P. 687–692.
301. Michel R. et al. Proton-induced reactions on titanium with energies between 13 and 45 MeV // J. Inorg. Nucl. Chem. 1978. Vol. 40, № 11. P. 1845–1851.
302. Khandaker M.U. et al. Investigations of the $^{nat}\text{Ti}(p,x)$ $^{43,44m,44g,46,47,48}\text{Sc}$, 48

- V nuclear processes up to 40 MeV // *Appl. Radiat. Isot.* 2009. Vol. 67, № 7–8. P. 1348–1354.
303. Fox M.B. et al. Measurement and modeling of proton-induced reactions on arsenic from 35 to 200 MeV // *Phys. Rev. C.* 2021. Vol. 104, № 6. P. 064615.
304. Liu B. et al. Excitation functions of proton induced reactions on titanium and copper // *Appl. Radiat. Isot.* 2021. Vol. 173. P. 109713.
305. Červenák J., Lebeda O. New cross-section data for proton-induced reactions on natTi and natCu with special regard to the beam monitoring // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2020. Vol. 480. P. 78–97.
306. Shahid M. et al. Measurement of excitation functions of residual radionuclides from natTi(p,x) reactions up to 44 MeV // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2018. Vol. 318, № 3. P. 2049–2057.
307. Michel R. et al. Cross sections for the production of residual nuclides by low- and medium-energy protons from the target elements C, N, O, Mg, Al, Si, Ca, Ti, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Sr, Y, Zr, Nb, Ba and Au // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 1997. Vol. 129, № 2. P. 153–193.
308. Garrido E. et al. New excitation functions for proton induced reactions on natural titanium, nickel and copper up to 70 MeV // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2016. Vol. 383. P. 191–212.
309. Fink D. et al. Production of ^{41}Ca and K, Sc and V short-lived isotopes by the irradiation of Ti with 35 to 150 MeV protons: applications to solar cosmic ray studies // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 1990. Vol. 52, № 3–4. P. 601–607.
310. Khandaker M.U. et al. Excitation functions of (d,x) nuclear reactions on natural titanium up to 24MeV // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2013. Vol. 296. P. 14–21.
311. Hermanne A. et al. Experimental study of excitation functions for some reactions

- induced by deuterons (10–50 MeV) on natural Fe and Ti // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2000. Vol. 161–163. P. 178–185.
312. Usman A.R. et al. Excitation functions of alpha particles induced nuclear reactions on natural titanium in the energy range of 10.4–50.2 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2017. Vol. 399. P. 34–47.
313. Tárkányi F. et al. Extension of recommended cross section database for production of therapeutic isotopes // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2024. Vol. 333, № 2. P. 717–804.
314. Pupillo G. et al. Production of ^{47}Sc with natural vanadium targets: results of the PASTA project // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2019. Vol. 322, № 3. P. 1711–1718.
315. MICHEL R. et al. Measurement and hybrid-model analysis of proton-induced reactions with V, Fe and Co // Nucl. Phys. A. 1979. Vol. 322, № 1. P. 40–60.
316. Michel R., Peiffer F., Stück R. Measurement and hybrid model analysis of integral excitation functions for proton-induced reactions on vanadium, manganese and cobalt up to 200 MeV // Nucl. Phys. A. 1985. Vol. 441, № 4. P. 617–639.
317. Ditrói F. et al. Activation cross-sections of proton induced reactions on vanadium in the 37–65 MeV energy range // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2016. Vol. 381. P. 16–28.
318. Bokhari T.H., Mushtaq A., Khan I.U. Separation of no-carrier-added radioactive scandium from neutron irradiated titanium // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2010. Vol. 283, № 2. P. 389–393.
319. Połosak M. et al. Stability of ^{47}Sc -complexes with acyclic polyamino-polycarboxylate ligands // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2013. Vol. 295, № 3. P. 1867–1872.
320. Minegishi K. et al. Production of scandium-43 and -47 from a powdery calcium oxide target via the $\text{nat}/^{44}\text{Ca}(\alpha, x)$ -channel // Appl. Radiat. Isot. Elsevier, 2016.

Vol. 116. P. 8–12.

321. Belyshev S.S. et al. Photonuclear reactions on titanium isotopes // *Phys. At. Nucl.* 2015. Vol. 78, № 2. P. 220–229.
322. Mamtimin M., Harmon F., Starovoitova V.N. Sc-47 production from titanium targets using electron linacs // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2015. Vol. 102. P. 1–4.
323. Yagi M., Kondo K. Preparation of Carrier-free ^{47}Sc by the $^{48}\text{Ti}(\gamma, p)$ Reaction // *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1977. Vol. 28. P. 463–468.
324. Rane S., Harris J.T., Starovoitova V.N. ^{47}Ca production for $^{47}\text{Ca}/^{47}\text{Sc}$ generator system using electron linacs // *Appl. Radiat. Isot. Elsevier*, 2015. Vol. 97. P. 188–192.
325. Kankanamalage P.H.A. et al. Photonuclear production of ^{47}Ca for $^{47}\text{Ca}/^{47}\text{Sc}$ generator from natural CaCO_3 targets // *Appl. Radiat. Isot.* 2023. Vol. 200. P. 110943.
326. Ermakov A.N. et al. Design of a linear accelerator with a magnetic mirror on the beam energy of 45 MeV. Obninsk: Joint Accelerator Conferences Website, 2014. P. 251–253.
327. Renaldin E. et al. Study of thulium-167 cyclotron production: a potential medically-relevant radionuclide // *Front. Chem.* 2023. Vol. 11.
328. Tárkányi F. et al. Experimental study of the excitation functions of proton induced nuclear reactions on ^{167}Er for production of medically relevant ^{167}Tm // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. Vol. 68, № 2. P. 250–255.
329. Hermanne A. et al. Evaluated and recommended cross section data for production of radionuclides with emerging interest in nuclear medicine imaging. Part 2: Single photon emission computed tomography (SPECT) // *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 2023. Vol. 544. P. 165119.
330. Hermanne A. et al. High yield production of the medical radioisotope ^{167}Tm by the $^{167}\text{Er}(d, 2n)$ reaction // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69, № 2. P. 475–481.

331. Tárkányi F. et al. Activation cross sections of proton induced nuclear reactions on ytterbium up to 70 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2009. Vol. 267, № 17. P. 2789–2801.
332. Homma Y. et al. Cyclotron production of ^{167}Tm from natural erbium and natural holmium // Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1980. Vol. 31, № 8. P. 505–508.
333. Király B. et al. Excitation functions of alpha-induced nuclear reactions on natural erbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2008. Vol. 266, № 4. P. 549–554.
334. Tárkányi F. et al. Cross-section measurement of some deuteron induced reactions on ^{160}Gd for possible production of the therapeutic radionuclide ^{161}Tb // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2013. Vol. 298, № 2. P. 1385–1392.
335. Mirzadeh S., Mausner L.F., Garland M.A. Reactor-Produced Medical Radionuclides // Handbook of Nuclear Chemistry. Boston, MA: Springer US, 2011. P. 1857–1902.
336. Van So L. et al. Alternative chromatographic processes for no-carrier added ^{177}Lu radioisotope separation Part I. Multi-column chromatographic process for clinically applicable // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2008. Vol. 277, № 3. P. 663–673.
337. Boldyrev P.P. et al. A modified electrochemical procedure for isolating ^{177}Lu radionuclide // Radiochemistry. 2016. Vol. 58, № 5. P. 498–505.
338. Tárkányi F. et al. Upgrade of recommended nuclear cross section data base for production of therapeutic radionuclides // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2022. Vol. 331, № 3. P. 1163–1206.
339. Király B. et al. Excitation functions of alpha-particle induced nuclear reactions on natural ytterbium // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. 2008. Vol. 266, № 18. P. 3919–3926.
340. Shahid M. et al. Measurement of cross-sections for produced radionuclide in proton induced reactions on ^{177}Lu up to 45 MeV // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2014. Vol. 322.

- P. 13–22.
341. Siiskonen T. et al. Excitation functions for proton-induced reactions on natural hafnium: Production of ^{177}Lu for medical use // Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms. Elsevier B.V., 2009. Vol. 267, № 21–22. P. 3500–3504.
 342. Zheltonozhskaya M. V. et al. Study of the Medical Isotope ^{177}Lu Production in Photonuclear Reactions on ^{178}Hf -Enriched Targets // Phys. Part. Nucl. Lett. 2023. Vol. 20, № 6. P. 1433–1437.
 343. Aliev R.A. et al. Isolation of Medicine-Applicable Actinium-225 from Thorium Targets Irradiated by Medium-Energy Protons // Solvent Extr. Ion Exch. 2014. Vol. 32, № 5. P. 468–477.
 344. Feng Y., Zalutsky M.R. Production, purification and availability of ^{211}At : Near term steps towards global access // Nucl. Med. Biol. 2021. Vol. 100–101. P. 12–23.

Благодарности

Автор благодарит своих коллег за постоянную поддержку и плодотворную совместную работу, в первую очередь А.Н. Моисееву, Е.Б. Фуркину, Е.С. Кормазеву, И.А. Хоменко, А.Г. Казакова, В.А. Загрядского, А.Н. Велешко.

Также автор благодарит команду циклотрона У-150, в первую очередь В.И. Новикова, С.Т. Латушкина, В.Н. Унежева, а также сотрудников Лаборатории нейтронной дозиметрии отделения реакторных материалов и технологий НИЦ КИ, в первую очередь В.Н. Кочкина и А.А. Решетникова, без которых выполнение экспериментов на реакторе ИР-8 было бы невозможным. Также автор благодарен Д.Ю. Чувилину за организационную поддержку работы.

Автор благодарит коллег из НИИЯФ МГУ – А.А. Кузнецова, С.С. Бельшева, В.В. Ханкина и А.Б. Приселкову, а также сотрудников кафедры радиохимии Химического факультета МГУ – В.Г. Петрова, А.О. Федотову, Б.В. Егорову.

Автор выражает признательность Н.В. Аксенову (ОИЯИ) за постоянную поддержку.

Автор благодарит Б.Л. Жуйкова (ИЯИ РАН), О.А. Рубцову (НИИЯФ МГУ), И.А. Преснякова (химфак МГУ) за ценные замечания при подготовке рукописи.