

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Ермолаев Станислав Викторович

**Получение медицинских радионуклидов ^{117m}Sn и ^{225}Ac
из мишеней, облученных протонами средних энергий,
и разработка $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора**

Специальность 1.4.13 – Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории радиоизотопного комплекса Института ядерных исследований Российской академии наук

Научный
консультант

Жуйков Борис Леонидович – доктор химических наук

Официальные
оппоненты

Колотов Владимир Пантелеймонович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук

Кулюхин Сергей Алексеевич – доктор химических наук, заместитель директора Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Скуридин Виктор Сергеевич – доктор технических наук, профессор-консультант лаборатории №31 Исследовательского ядерного реактора ИЯТШ Томского политехнического университета

Защита диссертации состоится «14» декабря 2022 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: г. г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, учёный секретарь диссертационного совета МГУ.014.6), ermolaev@inr.ru (С.В. Ермолаев, соискатель).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). Со сведениями о регистрации участия в защите в удаленном интерактивном режиме и с диссертацией в электронном виде можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/491539036>

Автореферат разослан «___» октября 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Северин Александр Валерьевич



Общая характеристика работы

Актуальность работы связана с получением радионуклидов для развития новых направлений ядерной медицины. Одно из направлений – тераностика, позволяет объединить радионуклидную диагностику и терапию и персонализировать процесс лечения пациента. Для этого обычно используют пару радионуклидов, в которой один выступает в роли диагностического агента, а другой – терапевтического: $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$. Поскольку периоды полураспада радиоизотопов в паре различаются, особый интерес вызывают радионуклиды, обладающие одновременно диагностическими и терапевтическими свойствами. Одним из таких радионуклидов является $^{117\text{m}}\text{Sn}$.

К новым направлениям ядерной медицины относится терапия ожэ-электронами. Один распад оже-эмиттера с большой вероятностью вызывает повреждение обеих нитей молекулы ДНК, что ведет к гибели клетки. Перспективными оже-эмиттерами считаются $^{193\text{m},195\text{m}}\text{Pt}$, ^{111}In , $^{123,125}\text{I}$, а также $^{117\text{m}}\text{Sn}$, получению которого посвящена данная работа.

Особенно интенсивно развивается в настоящее время направление, называемое таргетной альфа-терапией. Способность α -частицы поражать раковую опухоль и метастазы связана с выделением большого количества энергии (высокие значения линейной передачи энергии) в радиусе действия, ограниченном несколькими диаметрами клетки. Сейчас в рутинной медицинской практике используют ^{223}Ra , большое число клинических испытаний проводится с ^{225}Ac и продуктом его распада ^{213}Bi .

Перспективные медицинские радионуклиды $^{117\text{m}}\text{Sn}$ и ^{225}Ac можно получать в больших количествах на ускорителях протонов средних энергий (70 – 200 МэВ). В последнее время вводятся в эксплуатацию сильноточные ускорители научного и коммерческого назначения, разрабатываются технологичные способы наработки радионуклидов в облучаемых мишенях. Важное с точки зрения медицинского применения радионуклидов преимущество ускорительного способа их получения перед реакторным заключается в том, что их выделяют «в состоянии без носителя». В связи с этим, актуальной задачей является разработка эффективных методов их выделения и очистки от мишенного материала большой массы и от радионуклидных примесей, количество которых резко растет с увеличением энергии протонов.

Степень разработанности темы исследования. В ведущих научных центрах Los Alamos National Laboratory и Brookhaven National Laboratory (США), TRIUMF (Канада), Институте ядерных исследований РАН (Россия), располагающих ускорителями протонов средних и высоких энергий, изначально спроектированными для исследований в области ядерной физики, накоплен значительный практический опыт получения медицинских радионуклидов большой активности, построены установки для облучения, разработаны мишени, выдерживающие длительное воздействие интенсивного потока заряженных частиц. Многие организации сооружают новые ускорители с высокой интенсивностью пучка частиц для развития радиоизотопных программ и коммерческого производства.

Разработка высокопроизводительного способа получения радионуклидов, предназначенных для медицинского применения, начинается с определения сечений ядерных реакций, оценки выходов целевого изотопа и примесей других элементов и возможных методов их разделения. Зачастую для повышения точности экспериментального измерения сечений необходимы экспрессные методы радиохимического разделения. В данной работе представлен подробный анализ этих вопросов.

Следующий шаг к достижению высокой производительности заключается в разработке массивных ("толстых") мишеней, выдерживающих радиационные и тепловые нагрузки, возникающие при длительном интенсивном облучении. Взаимодействие мишенного материала и материала оболочки мишени, протекающее при повышенных температурах, также влияют на процесс последующей радиохимической переработки. В связи с этим, в данной работе уделяется большое внимание оценке температур, возникающих в облучаемой мишени, и, как следствие, допустимого тока протонов.

Переработка высокоактивной мишени возможна только в условиях защитных "горячих" камер. Разработка эффективной и надежной процедуры выделения целевого радионуклида, ее масштабирование и реализация в горячих камерах являются важной задачей данного исследования.

На примере получения ^{117m}Sn из мишеней, содержащих сурьму, и ^{225}Ac , а также ценных побочных продуктов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$, из ториевых мишеней, в работе обосновывается комплексный подход к получению целевого радионуклида из мишени, облученной протонами средних энергий, состоящий из взаимосвязанных этапов:

- Определение сечений образования радионуклидов в зависимости от энергии протонов, оценка оптимального диапазона энергий протонов и выходов целевого и примесных радионуклидов в толстых мишенях.
- Моделирование теплофизических процессов, протекающих при облучении, оценка температур внутри облучаемой мишени. Разработка конструкции толстой мишени, выдерживающей облучение интенсивным пучком протонов, и оценка его допустимой интенсивности.
- Разработка процедуры переработки облученной мишени и извлечения с высоким выходом целевого радионуклида. Получение конечного препарата в условиях горячих камер, анализ его качества и возможности дальнейшего медицинского применения.

Альфа-излучающий радионуклид ^{225}Ac может применяться в медицине непосредственно, в составе радиофармпрепаратов, или в виде $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора. Поскольку при облучении тория протонами вместе с ^{225}Ac образуется долгоживущий изотоп ^{227}Ac , генераторный вариант применения ^{225}Ac выглядит предпочтительнее. В данной диссертации ставится задача разработки генераторных схем, обеспечивающих высокий выход ^{213}Bi с низким содержанием примеси не только изотопов актиния $^{225,227}\text{Ac}$, но и продуктов распада $^{227}\text{Ac} - ^{227}\text{Th}$ и ^{223}Ra .

Логическое обобщение математического описания различных вариантов генераторного получения ^{213}Bi приводит к необходимости разработки единого подхода к кинетике радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения. Такой подход открывает новые возможности изучения и использования дочерних короткоживущих радионуклидов, в том числе и для нужд ядерной медицины.

Цель и задачи работы. Цель работы состояла в создании эффективных методов получения радионуклидов ^{117m}Sn , ^{225}Ac и ^{213}Bi , включающих облучение мишеней интенсивным током протонов средних энергий и радиохимическое выделение продуктов высокой радионуклидной и химической чистоты, для дальнейшего использования в ядерной медицине.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Определение сечений образования радионуклидов в зависимости от энергии протонов и выходов целевых и примесных радионуклидов. Оценка оптимального диапазона энергий протонов и температур, возникающих в мишенях, облучаемых интенсивным током протонов.

2. Разработка радиохимических процедур переработки облученных мишеней и извлечения целевых радионуклидов с высоким выходом и чистотой, необходимой для медицинского использования. Апробация процедур в защитных "горячих" камерах.

3. Математическое обоснование и экспериментальная реализация гибких методов генераторного получения ^{213}Bi из ^{225}Ac , обеспечивающих глубокую очистку от $^{225,227}\text{Ac}$ и продуктов распада ^{227}Ac и быстрое эффективное извлечение ^{213}Bi для дальнейшего синтеза различных препаратов.

Научная новизна. В работе впервые экспериментально определены сечения образования радионуклидов $^{113,117\text{m}}\text{Sn}$, $^{118,119\text{m},119\text{g},121\text{m},121\text{g},123\text{m}}\text{Te}$, $^{120\text{m},122}\text{Sb}$ и $^{111,114\text{m}}\text{In}$ в сурьме природного изотопного состава (^{121}Sb 57.21%, ^{123}Sb 42.79%) и в обогащенных изотопах ^{121}Sb и ^{123}Sb , а также сечения образования $^{225,227}\text{Ac}$ и более 80 радионуклидов в тории ^{232}Th при взаимодействии с протонами средних энергий. Изучена зависимость массового распределения осколков деления тория от энергии протонов, и показана конкуренция асимметричного и симметричного каналов деления в диапазоне энергий протонов 30 – 80 МэВ.

Разработаны методы химического выделения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ в состоянии без носителя из массивных облученных мишеней сурьмы и TiSb , а также ^{225}Ac , ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из ториевой мишени. Методы обеспечивают высокий химический выход и чистоту продуктов, требуемую для использования в медицине.

Изучены закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, изменения подвижной и неподвижной фаз и циркуляции раствора в замкнутом контуре. Предложена математическая модель для нахождения концентрации движущихся дочерних веществ, в зависимости от времени и положения в хроматографической системе.

Изучено хроматографическое поведение ^{221}Fr путем непрерывного отделения от адсорбированного ^{225}Ac . Определены значения коэффициентов удерживания ионов $\text{Fr}(\text{I})$ сорбентами различных типов.

Теоретически обоснованы и экспериментально испытаны циркулирующие схемы прямого и обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов. Прямой генератор построен на непрерывном отделении и распаде промежуточного короткоживущего ^{221}Fr , вследствие чего замкнутая циркулирующая система приходит в состояние, в котором ^{213}Bi находится в подвижном равновесии с ^{225}Ac , но пространственно от него отделен. В обратном генераторе использовали неорганический сорбент на основе $\text{ZrO}_2/\text{Y}_2\text{O}_3$, перспективный для работы с высокими активностями ^{225}Ac .

Практическая значимость. Метод выделения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ высокой удельной активности из сурьмяных мишеней, облученных протонами средних энергий, реализован в "горячих" камерах ГНЦ РФ Физико-энергетического института им. А. И. Лейпунского (ФЭИ, Обнинск). Полученные образцы $^{117\text{m}}\text{Sn}$ активностью 2-5 ГБк использованы в биологических и доклинических исследованиях.

Разработанный метод переработки облученных ториевых мишеней и выделения ^{225}Ac апробирован в "горячих" камерах Научно-исследовательского физико-химического института им. Л. Я. Карпова (НИФХИ, Обнинск), продемонстрирована его эффективность и производительность, намного превышающая основной на сегодняшний момент способ получения ^{225}Ac из ^{229}Th . Получены образцы ^{225}Ac активностью до 0.8 ГБк, достигнуто качество продукта, удовлетворяющее требованиям медицинского применения.

Разработаны генераторные схемы получения ^{213}Bi , обеспечивающие высокий выход и радионуклидную чистоту продукта, и превосходящие по качеству продукта известные

аналоги. Стабильность работы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора и качество ^{213}Bi подтверждены лабораторными и биологическими испытаниями, проведенными совместно с Национальным медицинским исследовательским центром радиологии (НМИЦ радиологии, Обнинск). Предложенная генераторная схема накопления ^{213}Bi отдельно от ^{225}Ac за счет непрерывного отделения промежуточного ^{221}Fr открывает возможности синтеза меченного препарата непосредственно в процессе извлечения ^{213}Bi из генератора.

Методология и методы исследования обуславливались комплексным подходом к получению радионуклидов из мишеней, облученных протонами средних энергий. Для определения оптимального диапазона энергий протонов исследовали сечения образования целевых и примесных радионуклидов. Теоретические оценки выполняли с помощью каскадно-испарительно-делительной модели CEF, ядерных кодов, ALICE-IPPE и TALYS. Экспериментальное измерение сечений проводили методом облученияборок тонких мишеней протонами с разной начальной энергией на линейных ускорителях Института ядерных исследований РАН (Троицк, Москва) и Института физики высоких энергий имени А.А. Логунова НИЦ «Курчатовский институт» (ИФВЭ, Протвино). Для повышения чувствительности и точности определения сечений осуществляли экспрессное разделение радионуклидов газохимическим и экстракционно-хроматографическим методами.

Оценку температур, возникающих в массивных мишенях при интенсивном облучении, проводили с помощью инженерно-физического программного комплекса ANSYS. Результаты теплофизических расчетов использовали для уточнения конструкции мишени и оценки допустимой интенсивности тока протонов.

Для идентификации радионуклидов и определения их активностей использовали методы гамма- и альфа- спектрометрии высокого разрешения. Отделение радионуклидов от большой массы мишенного материала и их дальнейшее разделение проводили методами жидкость-жидкостной экстракции и хроматографии. Для изучения хроматографического поведения дочерних короткоживущих радионуклидов, образующихся в парах $^{225}\text{Ac}/^{221}\text{Fr}$ и $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ использовали разработанный автором метод, основанный на адсорбции материнского радионуклида и непрерывном отделении дочернего радионуклида в течение времени, превышающего период его полураспада.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Экспериментально определенные сечения образования $^{117\text{m}}\text{Sn}$, $^{118,119\text{m},119\text{g},121\text{m},121\text{g},123\text{m}}\text{Te}$, $^{120\text{m},122}\text{Sb}$, ^{113}Sn и $^{111,114\text{m}}\text{In}$ в реакциях протонов с энергией до 145 МэВ с сурьмой природного изотопного состава и со стабильными изотопами сурьмы ^{121}Sb и ^{123}Sb представляют ядерно-физические данные, необходимые для наработки больших количеств $^{117\text{m}}\text{Sn}$ и полезные для изучения механизма ядерных реакций и образования радионуклидов в метастабильном состоянии.

- Метод радиохимического выделения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ из облученных мишеней, содержащих металлическую сурьму или TiSb , реализованный в горячих камерах, позволяет получать продукт высокой удельной активности, пригодный для клинических применений.

- Определенные в работе сечения образования радионуклидов в тории, облученном протонами средних энергий, предоставляют подробный экспериментальный материал для количественного описания процессов скалывания и деления и необходимы для разработки способа получения больших количеств ^{225}Ac .

- Метод радиохимического выделения ^{225}Ac из облученной ториевой мишени, реализованный в горячих камерах, обеспечивает качество продукта, необходимое для

медицинского применения, и интегрирование в процедуру получения целевого ^{225}Ac разработанных методов выделения полезных побочных продуктов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$.

- Изученные в работе закономерности кинетики цепочки радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения служат основой для новых подходов к генераторам короткоживущих радионуклидов.

- Разработанные циркулирующие методы генераторного получения ^{213}Bi из ^{225}Ac обеспечивают глубокую очистку от $^{225,227}\text{Ac}$ и продуктов распада ^{227}Ac и эффективное извлечение ^{213}Bi для дальнейшего синтеза меченых препаратов.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и симпозиумах с 2006 по 2021 гг., в том числе: 9th International Symposium on the Synthesis and Application of Isotopes and Isotopically Labeled Compounds, Edinburgh, UK, 2006; International Nuclear Chemistry Congress (2008, 2014); International Conference ACTINIDES (2009, 2013); Российская конференция по радиохимии «Радиохимия» (2009, 2012, 2015, 2018); Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (2011, 2014, 2018, 2021); International Conference on Isotopes (2011, 2017); 8th International Conference on Nuclear and Radiochemistry (2012); 5th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry (2013); I Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013); 17th Radiochemical Conference (2014); XXIV Russian Particle Accelerators Conference (2014); Symposium on Targeted Alpha Therapy (2015, 2019); Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» РАДИОФАРМА (2015, 2017, 2019); 1st International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry (RANC-2016); International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD-2018, 2020, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 25 статей в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, авторские права защищены 13 патентами.

Личный вклад автора. В работах, выполненных в рамках представленной диссертации, вклад автора был определяющим. Он состоял в участии в выборе направлений исследований, планировании и проведении экспериментов, разработке теоретического и экспериментального подхода, анализе и обобщении полученных результатов. Работы, связанные с расчетами сечений ядерных реакций, теплофизических процессов, протекающих в облучаемых мишенях, выполнены совместно с соавторами, где роль автора диссертации заключалась в формулировании задачи и интерпретации полученных результатов. Работы по реализации методов выделения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ и ^{225}Ac в "горячих" камерах выполнены совместно с сотрудниками ГНЦ-РФ ФЭИ им. А. И. Лейпунского и НИФХИ им. Л. Я. Карпова при участии и непосредственном руководстве автора. Автор являлся научным руководителем кандидатской диссертации А.Н. Васильева по теме «Получение ^{225}Ac и ^{223}Ra из облученного протонами природного тория», защищена в 2016 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Диссертация содержит 193 рисунка, 36 таблиц и 284 библиографические ссылки.

В **Главе 1** приведены теоретические и экспериментальные методы определения сечений образования радионуклидов в ядерных реакциях с ускоренными заряженными частицами, рассмотрен метод расчета теплофизических процессов, протекающих при взаимодействии интенсивного пучка протонов с веществом, описан метод определения

хроматографических коэффициентов удерживания дочерних короткоживущих радионуклидов.

Глава 2 посвящена разработке высокопроизводительных способов получения целевых радионуклидов ^{117m}Sn и ^{225}Ac , а также полезных побочных продуктов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$, на протонах средних энергий.

В **Главе 3** рассмотрены закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, описаны результаты изучения генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов и метод получения ^{213}Bi из ^{225}Ac за счет непрерывного отделения промежуточного ^{221}Fr .

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Получение ^{117m}Sn в состоянии без носителя из мишеней, содержащих сурьму

Переход ^{117m}Sn ($T_{1/2}=14$ дн.) из метастабильного в основное состояние сопровождается испусканием конверсионных и оже-электронов и мягкого γ -излучения (159 кэВ) идеального для диагностических целей, что делает ^{117m}Sn привлекательным для тераностики – нового направления ядерной медицины, объединяющего радионуклидную диагностику и терапию заболевания. До недавнего времени ^{117m}Sn получали, в основном, по реакциям стабильных изотопов олова с нейтронами: $^{116}\text{Sn}(n, \gamma) ^{117m}\text{Sn}$ или $^{117}\text{Sn}(n, n'\gamma) ^{117m}\text{Sn}$, при этом удельная активность ^{117m}Sn не превышала 740 ГБк/г (20 Ки/г), и присутствие больших количеств стабильного олова ограничивало возможности медицинского применения реакторного ^{117m}Sn . Продукт с высокой удельной активностью может быть получен в реакциях с ускоренными заряженными частицами, из которых наиболее перспективны $^{nat,121,123}\text{Sb}(p,x)^{117m}\text{Sn}$ и $^{116}\text{Cd}(\alpha,3n)^{117m}\text{Sn}$.

В данной работе изучено взаимодействие протонов с ядрами сурьмы и определены сечения образования радионуклидов $^{118,119m,119g,121m,121g,123m}\text{Te}$, $^{120m,122}\text{Sb}$, $^{113,117m}\text{Sn}$ и $^{111,114m}\text{In}$ в сурьме природного изотопного состава (^{121}Sb 57.21%, ^{123}Sb 42.79%) и в обогащенных изотопах ^{121}Sb и ^{123}Sb при облучении протонами с энергией до 145 МэВ. Экспериментальное определение сечений проводили методом облучения сборки тонких мишеней исследуемого материала (stacked-foil technique), условия облучения выбирали на основе предварительных теоретических расчетов. Для оптимизации количества облучений в экспериментах с обогащенным материалом применяли компиляцию данных: определяя в некотором интервале энергий протонов сечения образования радионуклида в природной сурьме и в одном из изотопов, вычисляли сечения его образования в другом изотопе. Всего были облучены семь сборок тонких мишеней с природной и обогащенной сурьмой. Облучения с начальными энергиями протонов 158.4, 113.3 и 94.4 МэВ были проведены на радиоизотопном комплексе линейного ускорителя ИЯИ РАН; облучения с энергиями 72.7 и 37.8 МэВ – на установке линейного ускорителя И-100 Института физики высоких энергий (ИФВЭ, Протвино). Для повышения точности экспериментального определения проводили газохимическое разделение образующихся элементов, основанное на различии в летучести их оксидов. На рис. 1-3 представлены сечения образования ^{117m}Sn и его основной изотопной примеси ^{113}Sn ($T_{1/2}=115$ дн.) в $^{nat,121,123}\text{Sb}$. Величины сечений для энергий протонов выше 67 МэВ получены впервые, а ниже этой энергии протонов – хорошо согласуются с литературными данными.

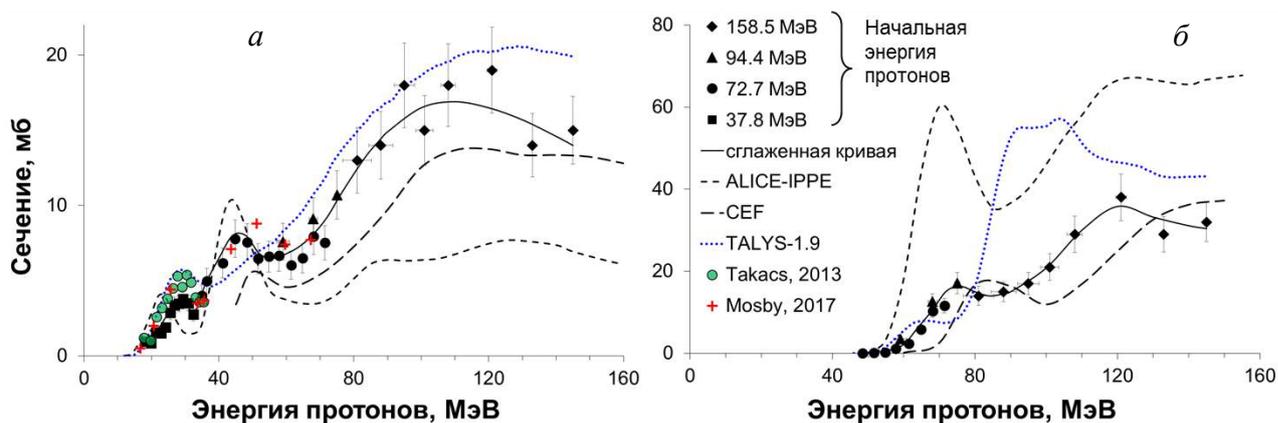


Рисунок 1. Экспериментальные и расчетные сечения образования ^{117m}Sn (а) и ^{113}Sn (б) в природной сурьме.

Прямые и скомпилированные данные, полученные для разных интервалов энергий протонов, взаимно дополняют друг друга, что говорит о хорошей воспроизводимости условий облучения. Подобным образом были определены сечения радионуклидов ^{120m}Sb и $^{118,119m,119g,121m,121g}\text{Te}$, образующихся в $^{nat,121,123}\text{Sb}$.

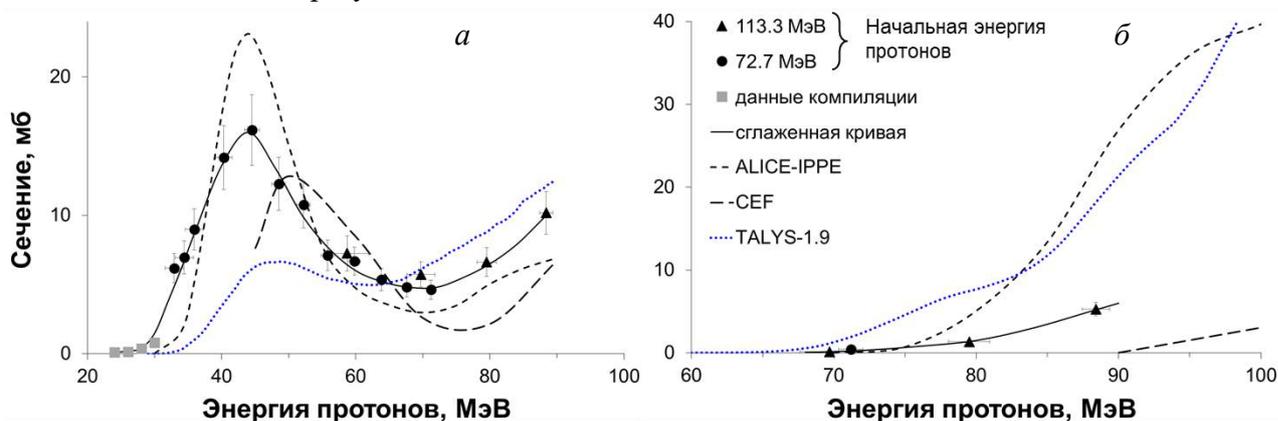


Рисунок 2. Экспериментальные и расчетные сечения образования ^{117m}Sn (а) и ^{113}Sn (б) в обогащенной ^{123}Sb .

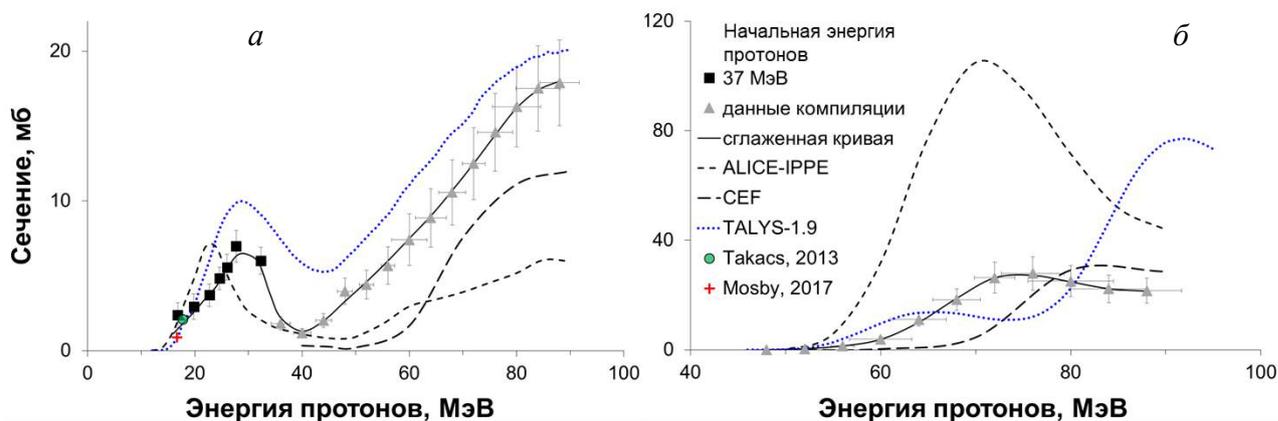


Рисунок 3. Экспериментальные и расчетные сечения образования ^{117m}Sn (а) и ^{113}Sn (б) в обогащенной ^{121}Sb .

Исходя из экспериментально полученных сечений, были рассчитаны выходы радионуклидов в различных интервалах энергий протонов. На рис. 4 представлены

физические выходы ^{117m}Sn и ^{113}Sn (нижнее значение энергетического интервала соответствует порогу образования радионуклида).

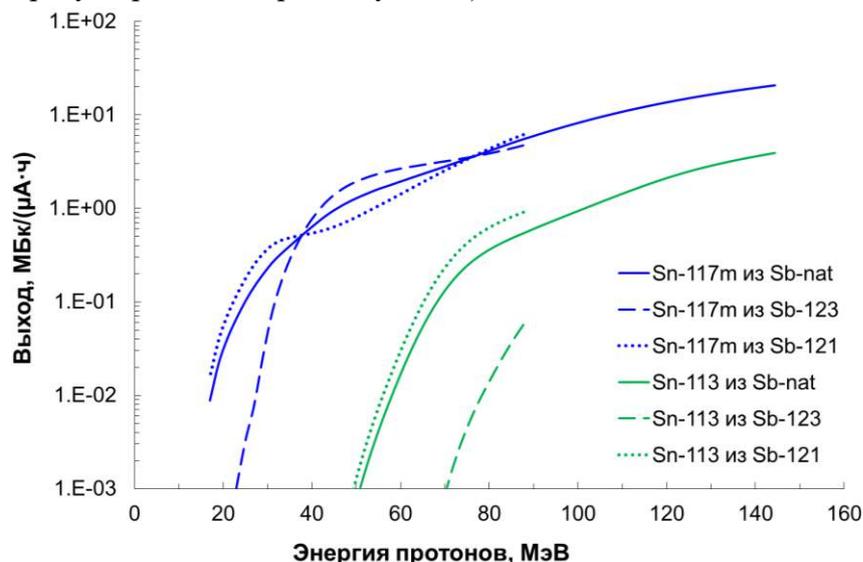


Рисунок 4. Физические выходы ^{117m}Sn и ^{113}Sn , рассчитанные из экспериментально определенных сечений, в зависимости от входящей энергии протонов.

Выход ^{117m}Sn из сурьмы природного изотопного состава в интервале энергий протонов 145-20 МэВ составил 20 МБк/(мкА·ч), при этом примесь ^{113}Sn достигала 15% (табл. 1), что слишком много для медицинского применения. Использование в качестве мишенного материала обогащенного изотопа ^{123}Sb в интервале энергий протонов 88-24 МэВ дает выход ^{117m}Sn 4.7 МБк/(мкА·ч) с допустимой примесью ^{113}Sn около 0.3%, а при энергии протонов ниже 70 МэВ (ниже порога образования ^{113}Sn в ^{123}Sb) выход ^{117m}Sn составляет 3.2 МБк/(мкА·ч). Таким образом, за несколько дней облучения возможна наработка десятков ГБк ^{117m}Sn без примеси долгоживущего изотопа ^{113}Sn .

Таблица 1. Выход ^{117m}Sn и примесь ^{113}Sn в толстых мишенях из природной и обогащенной Sb.

Облучаемое вещество	Начальная E_p , МэВ	Выход ^{117m}Sn , МБк/(мкА·ч)	Примесь ^{113}Sn , %
^{nat}Sb	145	20	15
^{nat}Sb	55	1.6	0.3
^{123}Sb	88	4.7	0.3
^{123}Sb	70	3.2	—

В рамках данной работы были изучены **методы выделения ^{117m}Sn в состоянии без носителя из массивных мишеней**. Мишенным материалом служили металлическая сурьма и интерметаллид TiSb. Главным преимуществом металлической сурьмы является наибольший выход радионуклидов. В то же время, из-за высокой реакционной способности ее необходимо облучать в герметичной оболочке, изготовленной из инертного по отношению к ней материала. В работе исследовали выделение радиоолова из мишеней металлической сурьмы в оболочке из нержавеющей стали или в графитовой оболочке, электролитически покрытой никелем. Небольшая величина коэффициента теплопроводности (17 Вт/(м·К) при 300°C) является причиной высоких температур, возникающих внутри облучаемой мишени, а низкая температура плавления Sb (631°C) и высокое давление паров еще сильнее усложняют задачу

изготовления надежной толстой мишени. Более перспективным мишенным материалом является соединение TiSb, обладающее ярко выраженными металлическими свойствами: высокой электро- и теплопроводностью, и в то же время - термической стабильностью и высокой температурой плавления 1160°C.

Химическое выделение ультрамикроколичеств олова из таких мишеней представляет сложную задачу. После растворения мишенного материала в крепкой соляной кислоте (> 6 М HCl) в присутствии окислителей (HNO₃, H₂O₂) Sb(V) и Sn(IV) существуют преимущественно в виде комплексов [SbCl₆]⁻ и [SnCl₆]²⁻. Поскольку масса сурьмы в мишени доходит до 70-80 грамм, объем исходного раствора получается достаточно большим (> 1 л), и в этом случае рациональнее использовать экстракционные методы. Предварительные эксперименты показали эффективность простых эфиров для разделения радиоолова и больших количеств сурьмы. Нами изучена экстракция Sb(V) дибутиловым эфиром из высокоактивных растворов, содержащих 0.2-0.6 моль/л сурьмы, в зависимости от концентрации соляной кислоты, основные результаты показаны на рис. 5. Из полученных данных следует, что увеличение концентрации HCl не только в водной фазе, но и в растворе, использованном для насыщения дибутилового эфира, способствует росту степени экстракции Sb(V). Оптимальная концентрация HCl в обоих растворах составила 10-11 М. Кроме того, было обнаружено, что при хранении насыщенного дибутилового эфира более суток экстракции снижается, и растет вероятность образования третьей фазы.

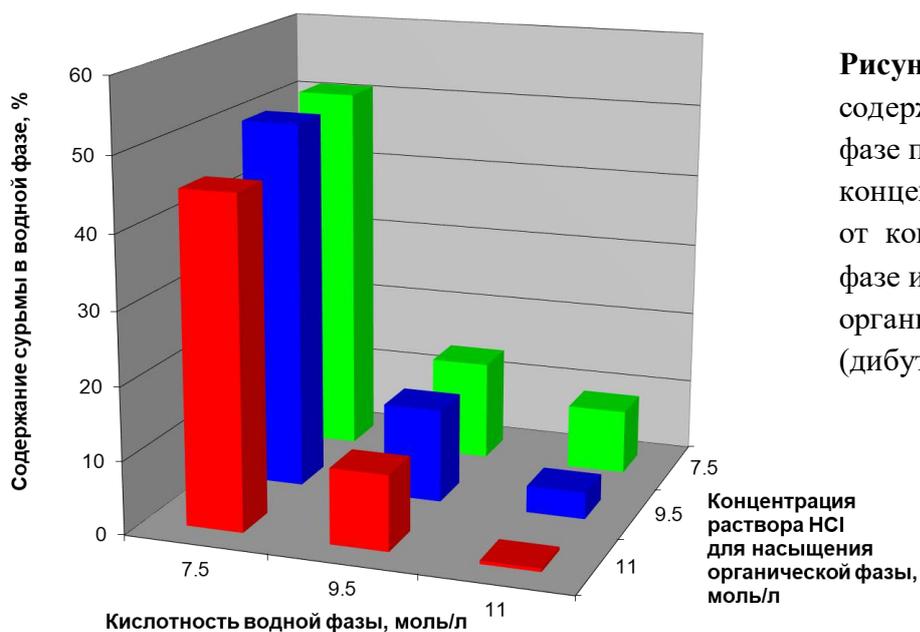


Рисунок 5. Зависимость содержания сурьмы в водной фазе после экстракции (исходная концентрация сурьмы 0.5 моль/л) от концентрации HCl в водной фазе и в растворе для насыщения органической фазы (дибутилового эфира).

После двух последовательных экстракций содержание сурьмы снижается в 400 раз, а после трех – примерно в 5000 раз, при этом потери радиоизотопов Sn и Te за счет соэкстракции находятся в пределах 2-4%. Полученные значения коэффициента распределения сурьмы D_{Sb} (табл. 2) зависят от оставшегося содержания сурьмы в водной фазе и связаны, по-видимому, с ассоциацией молекул экстрагируемой комплексной кислоты $H[SbCl_6]$ в дибутиловом эфире.

Таблица 2. Значения коэффициентов распределения сурьмы в зависимости от числа последовательных экстракций дибутиловым эфиром.

Число экстракций	1	2	3	4
D_{Sb}	29	15	13	12

При использовании интерметаллида TiSb в качестве мишенного материала отделение Sn(IV) от Ti(IV) оказалось возможным только после предварительного удаления сурьмы. Были изучены и опробованы различные экстракционные и хроматографические методы, в результате были выбраны два наиболее эффективных. Первый заключался в экстракции йодидных комплексов Sn(IV) бензолом, водная фаза содержала 4.7 М HClO₄ и 1 М H₂SO₄ и определенное количество KI. Влияние концентрации KI в диапазоне 0.2-1 моль/л на экстракцию радиоолова и оставшейся сурьмы иллюстрирует рисунок 6.

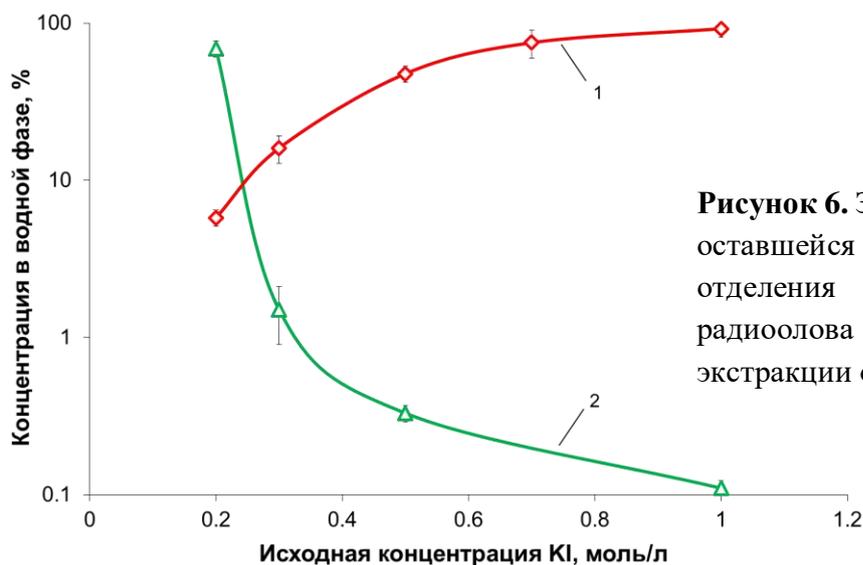


Рисунок 6. Зависимость доли сурьмы (1), оставшейся после предварительного отделения дибутиловым эфиром, и радиоолова (2) в водной фазе после экстракции от концентрации KI.

При низких концентрациях KI экстрагировалась сурьма, тогда как до 70% радиоолова оставалось в водной фазе. С ростом концентрации KI поведение элементов менялось, и происходило полное извлечение радиоолова из водной фазы; затем радиоолово реэкстрагировали из бензола раствором 1.5 М HCl. При остаточной концентрации Sb(V) в пределах 0.1 г/л более 98% Ti(IV) и радионуклидов теллура оставались после экстракции бензолом в водной фазе, повышение концентрации Sb(V) вело к ухудшению разделения Sn(IV) и Ti(IV).

Второй подход состоял в хроматографическом ионообменном разделении Sn(IV) и Ti(IV). В концентрированных солянокислых растворах Sn(IV) находится в виде комплексного аниона [SnCl₆]²⁻. В свою очередь, Ti(IV) в присутствии перекиси водорода образует положительно заряженные комплексы [TiO(H₂O₂)]²⁺, стабильные в кислых средах, включая растворы HCl. Разделение комплексных анионов Sn(IV) и катионов Ti(IV) возможно с помощью как катионообменных, так и анионообменных смол, при этом для отделения радиоолова от макроколичеств титана вторые оказались более эффективны. Как показано на рис. 7, при пропускании исходного раствора, содержащего избыток перекиси водорода по отношению к титану H₂O₂:Ti = 1.5:1 (моль/моль) и последующей промывке раствором 6 М HCl из колонки вымывались Ti(IV), In(III), Sc(III), а радиоолово, оставшаяся сурьма и радиоизотопы теллура удерживались сорбентом. При изменении элюента на раствор 2М HNO₃ анионные комплексы олова [SnCl₆]²⁻ и сурьмы [SbCl₆]⁻ разрушались, и эти элементы, а также частично теллур, десорбировались. Было установлено, что анионообменное разделение эффективно в присутствии Sb(V) вплоть до концентрации 1 г/л, что на порядок выше, чем в случае экстракции йодидов Sn(IV) бензолом. Это является преимуществом хроматографического метода, тогда как аргументом в пользу экстракции является быстрота, что может оказаться существенным при работе с большими объемами растворов.

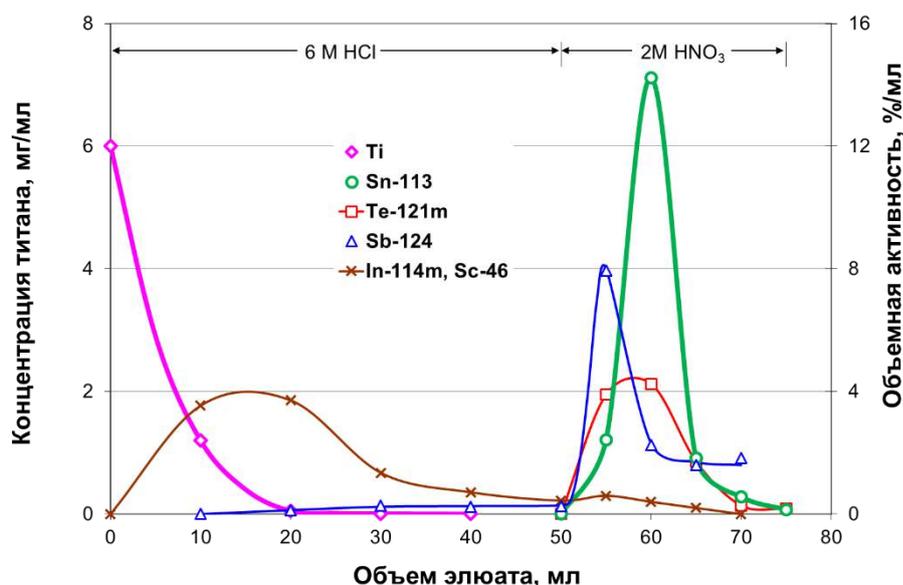


Рисунок 7. Хроматографическое отделение Ti(IV) с помощью анионообменной смолы AG 1×8 при выделении радиоолова из образца облученного TiSb.

Для окончательной очистки ^{117m}Sn от сурьмы и оставшихся радионуклидных примесей исследовали хроматографическое разделение на силикагеле из цитратных растворов, проявляющих маскирующее действие, главным образом, в отношении ионов Sb(V) (рис. 8). Определено, что при значении pH исходного раствора, равном 5.5±0.1, радиоолово удерживалось на колонке, а сурьма и радиоизотопы Te и In вымывались. Уменьшение pH приводило к проскоку ^{117m}Sn в элюате и промывке. С ростом pH выше 5.5 сурьма начинала заметно адсорбироваться на SiO₂, попадая затем вместе с ^{117m}Sn в десорбат. Десорбция эффективна при использовании раствора 6 М HCl.

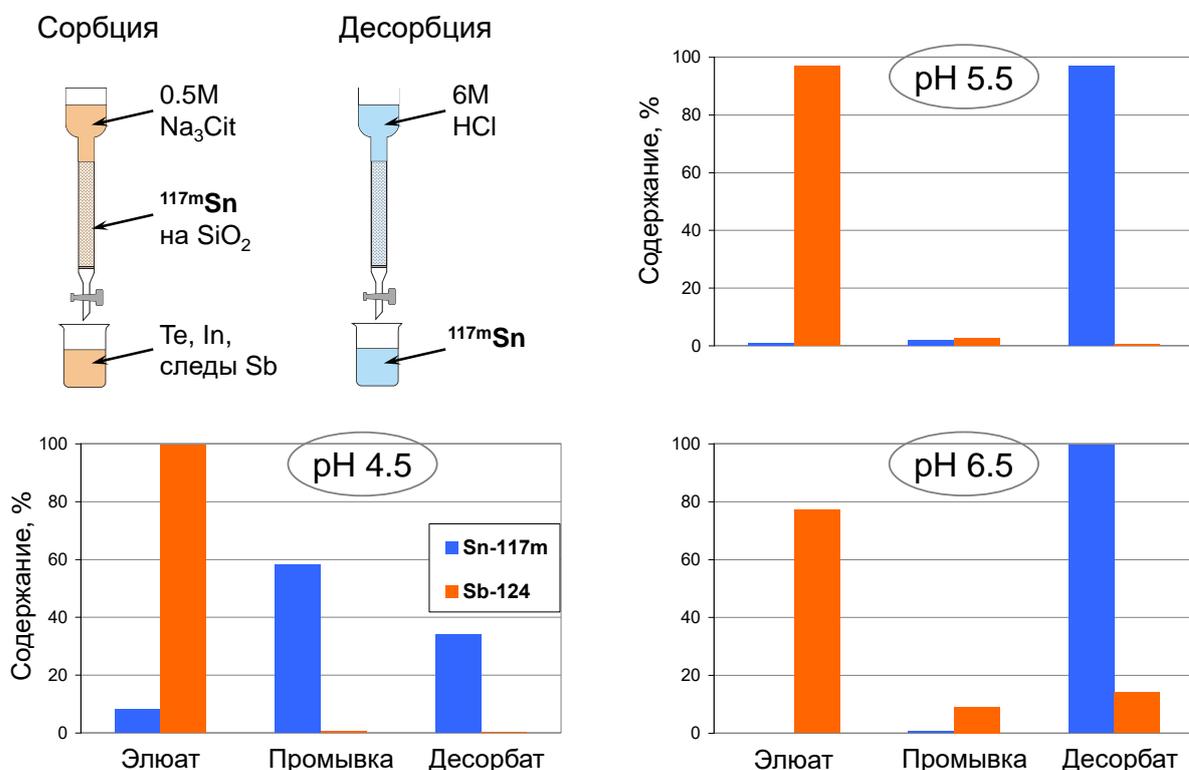


Рисунок 8. Влияние величины pH на хроматографическое разделение радиоолова и сурьмы на силикагеле из раствора 0.5 М Na₃Cit.

Важной для медицинского применения характеристикой является удельная активность ^{117m}Sn , в диапазоне средних энергий протонов составляющая ≥ 40 ГБк/мг (табл. 3).

Таблица 3. Удельная активность ^{117m}Sn , определенная экспериментально и теоретически.

Толщина металлической сурьмы, мм	Диапазон энергий протонов, МэВ	Удельная активность ^{117m}Sn (на окончание облучения), ГБк/мг Sn	
		расчетная (CEF)	экспериментальная
9	104 – 72	40	47±6
Сборка 3×3	123 – 105	60	42±5
	93 – 73	30	
	59 – 22	22	

В теоретических расчетах учитывали накопление в облучаемой протонами сурьме стабильных изотопов олова как в прямых ядерных реакциях, так и в результате распада предшественников.

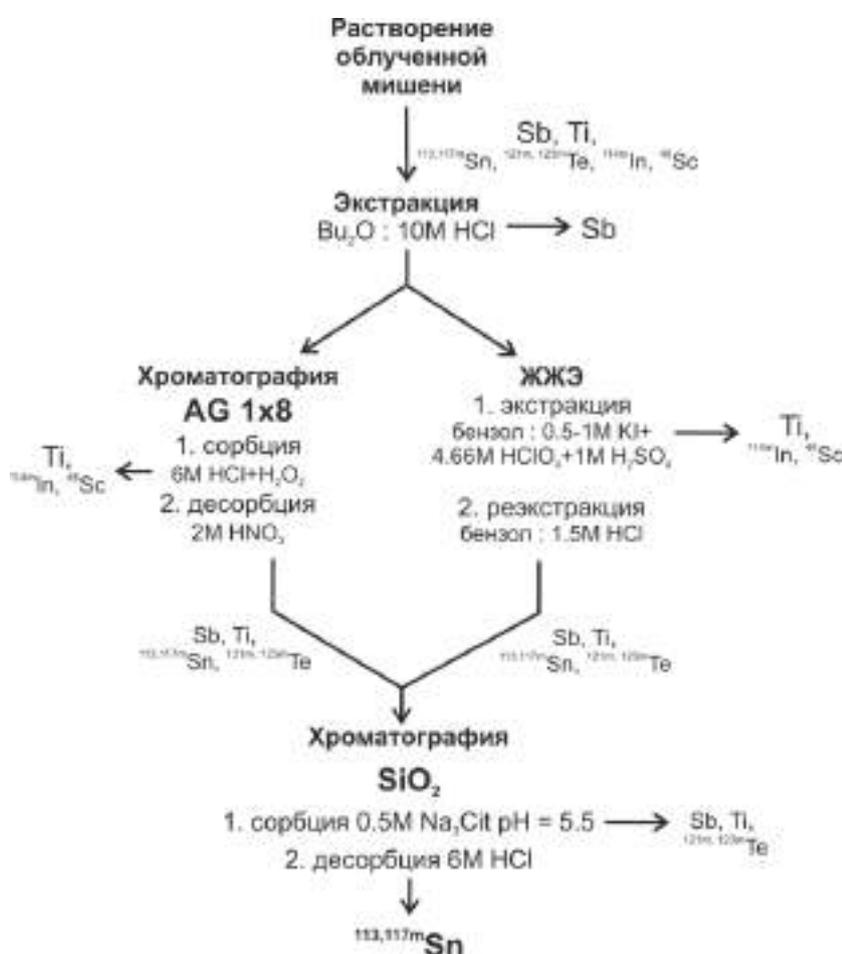


Рисунок 9. Схема выделения ^{117m}Sn из облученной мишени.

необходимой для дальнейшего медицинского применения, степень очистки от макрокомпонентов Sb и Ti превышала 10^6 . Образцы ^{117m}Sn активностью 2-5 ГБк, выделенные из мишеней металлической сурьмы были использованы в биологических и доклинических исследованиях, проведенных в BNL (США).

Результаты расчетов хорошо согласуются со значениями удельной активности ^{117m}Sn , определенными в выделенных образцах методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

Общая разработанная схема выделения ^{117m}Sn из облученной TiSb мишени представлена на рис. 9. При использовании металлической сурьмы в качестве мишенного материала схема выделения ^{117m}Sn сокращается, после отделения Sb экстракцией дибутиловым эфиром следует финишная очистка ^{117m}Sn на силикагеле.

Метод выделения ^{117m}Sn был успешно внедрен в горячих камерах ГНЦ РФ – ФЭИ им. А.И. Лейпунского, химический выход составлял 75-85%. Процедура обеспечивала получение продукта высокой радионуклидной (>99.7%, без учета ^{113}Sn) и химической чистоты,

Получение ^{225}Ac и одновременно ^{223}Ra и $^{230}\text{Ra}/^{230}\text{U}$ из тория, облученного протонами средних энергий

Терапевтическое воздействие α -излучения заключается в повреждении молекул ДНК за счет высоких значений линейной передачи энергии 50-230 кэВ/мкм в весьма ограниченном радиусе действия (~ 10 диаметров клетки). Перспективными для применения в ядерной медицине α -излучающими радионуклидами являются: ^{225}Ac ($T_{1/2}=9.9$ дн.)/ ^{213}Bi ($T_{1/2}=46$ мин.), ^{223}Ra ($T_{1/2}=11.4$ дн.)/ ^{211}Pb ($T_{1/2}=36$ мин.), ^{230}U ($T_{1/2}=20.8$ дн.)/ ^{226}Th ($T_{1/2}=31$ мин.), а также ^{211}At ($T_{1/2}=31$ мин.), ^{224}Ra ($T_{1/2}=3.7$ дн.)/ ^{212}Pb ($T_{1/2}=10.6$ ч.)/ ^{212}Bi ($T_{1/2}=60$ мин.), ^{149}Tb ($T_{1/2}=4.1$ ч.).

Основной используемый в настоящее время способ получения ^{225}Ac заключается в его выделении из ^{229}Th , который в свою очередь накапливают из оружейного ^{233}U , наработанного в значительных количествах в середине прошлого века. Суммарное годовое производство ^{225}Ac из ^{229}Th не превышает 60-70 ГБк (1.7-1.8 Ки) и не может быть увеличено до уровня, отвечающего сегодняшним потребностям.

^{229}Th может быть получен из ^{226}Ra в результате последовательного захвата трех тепловых нейтронов. Этот метод требует длительного облучения в высокопоточном реакторе, радиохимической переработки больших количеств облученного ^{226}Ra и пока находится в стадии разработки. Известны также способы непосредственного получения ^{225}Ac из ^{226}Ra в ядерных реакциях, индуцированных быстрыми нейтронами, протонами низких энергий и тормозным гамма-излучением, генерируемым при торможении ускоренных электронов. Общей проблемой способов, связанных с ^{226}Ra , является необходимость его регенерации после выделения ^{225}Ac и утилизация выделяющегося ^{222}Rn ($T_{1/2}=3.8$ дн.).

Перспективным методом на сегодняшний день представляется получение ^{225}Ac облучением тория протонами средних энергий, практическая осуществимость метода была продемонстрирована в ИЯИ РАН. Нами получены подробные экспериментальные данные по сечениям радионуклидов, образующихся в тории при облучении протонами с энергиями до 140 МэВ (более 80 радионуклидов 30 элементов с периодами полураспада от нескольких часов до нескольких десятков лет). Для улучшения точности измерения сечений часть облученных ториевых фольг химически перерабатывали. При этом в случае определения основной изотопной примеси ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21.8$ года) разделение радионуклидов достигалось с помощью экстракционно-хроматографической смолы TRU Resin (Triskem Int., Франция), содержащей экстрагент октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоилметилфосфин оксид, разбавленный трибутилфосфатом. Для определения ^{225}Ra ($T_{1/2}=14.8$ дн.), в результате распада которого можно получить ^{225}Ac без примеси ^{227}Ac , радиевую фракцию выделяли из облученной ториевой фольги газохимическим методом.

При взаимодействии ядер тория с протонами протекают ядерные реакции, приводящие к прямому образованию ^{225}Ac (основные $^{232}\text{Th} (p,\alpha 4n)$ и $^{232}\text{Th} (p,2p6n)$). Также накопление ^{225}Ac происходит вследствие распада предшественников, образующихся при облучении:

- через ^{225}Th : $^{232}\text{Th} (p,p7n) \rightarrow ^{225}\text{Th} (T_{1/2}=8 \text{ мин}, \alpha, 10\%) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$

- через ^{229}Ra : $^{232}\text{Th} (p,4n) \rightarrow ^{229}\text{Ra} (T_{1/2}=1.5 \text{ дн.}, \alpha, 0.48\%) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$

- через ^{225}Ra : $^{232}\text{Th} (p,\alpha p3n) \rightarrow ^{225}\text{Ra} (\beta^-, 100\%) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ и $^{232}\text{Th} (p,3p5n) \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$

Кумулятивные сечения образования ^{225}Ac , экспериментально определенные в данной работе, показаны на рис. 10а в сравнении с литературными данными и теоретическими расчетами.

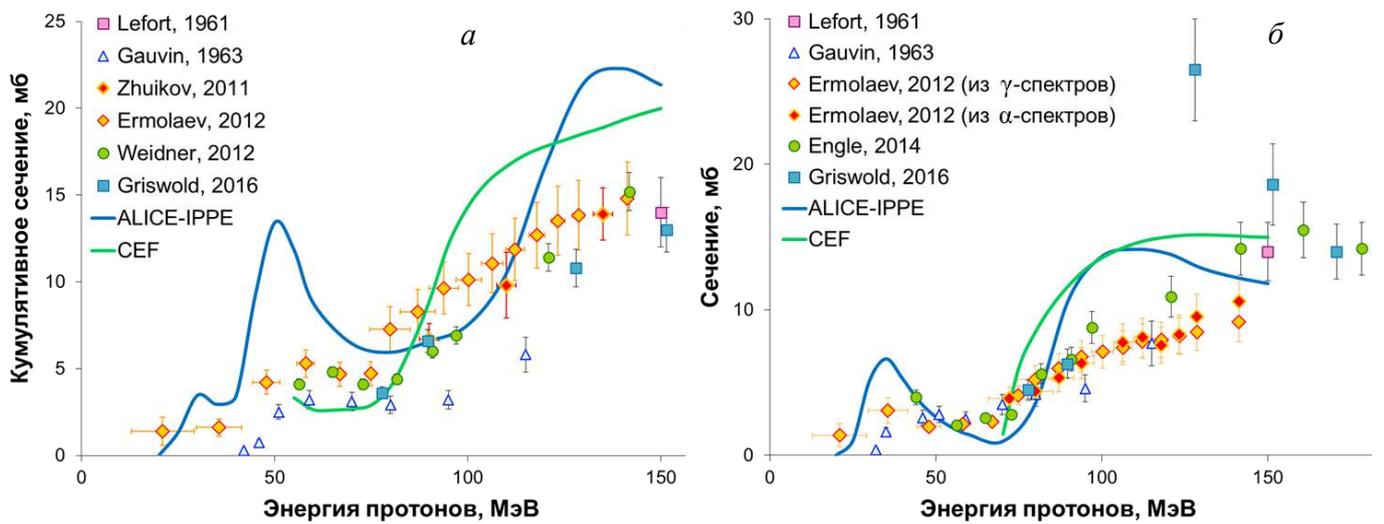


Рисунок 10. Экспериментальные и теоретические сечения образования ^{225}Ac (а) и ^{227}Ac (б) в тории, облученном протонами.

Образование долгоживущего примесного изотопа ^{227}Ac возможно только по прямым ядерным реакциям, основные из которых $^{232}\text{Th}(p,\alpha 2n)^{227}\text{Ac}$ и $^{232}\text{Th}(p,2p4n)^{227}\text{Ac}$. Экспериментальные и теоретические сечения образования ^{227}Ac приведены на рис. 10б. В одной серии измерений сечения ^{227}Ac были получены из γ -спектров образцов ториевых фольг,

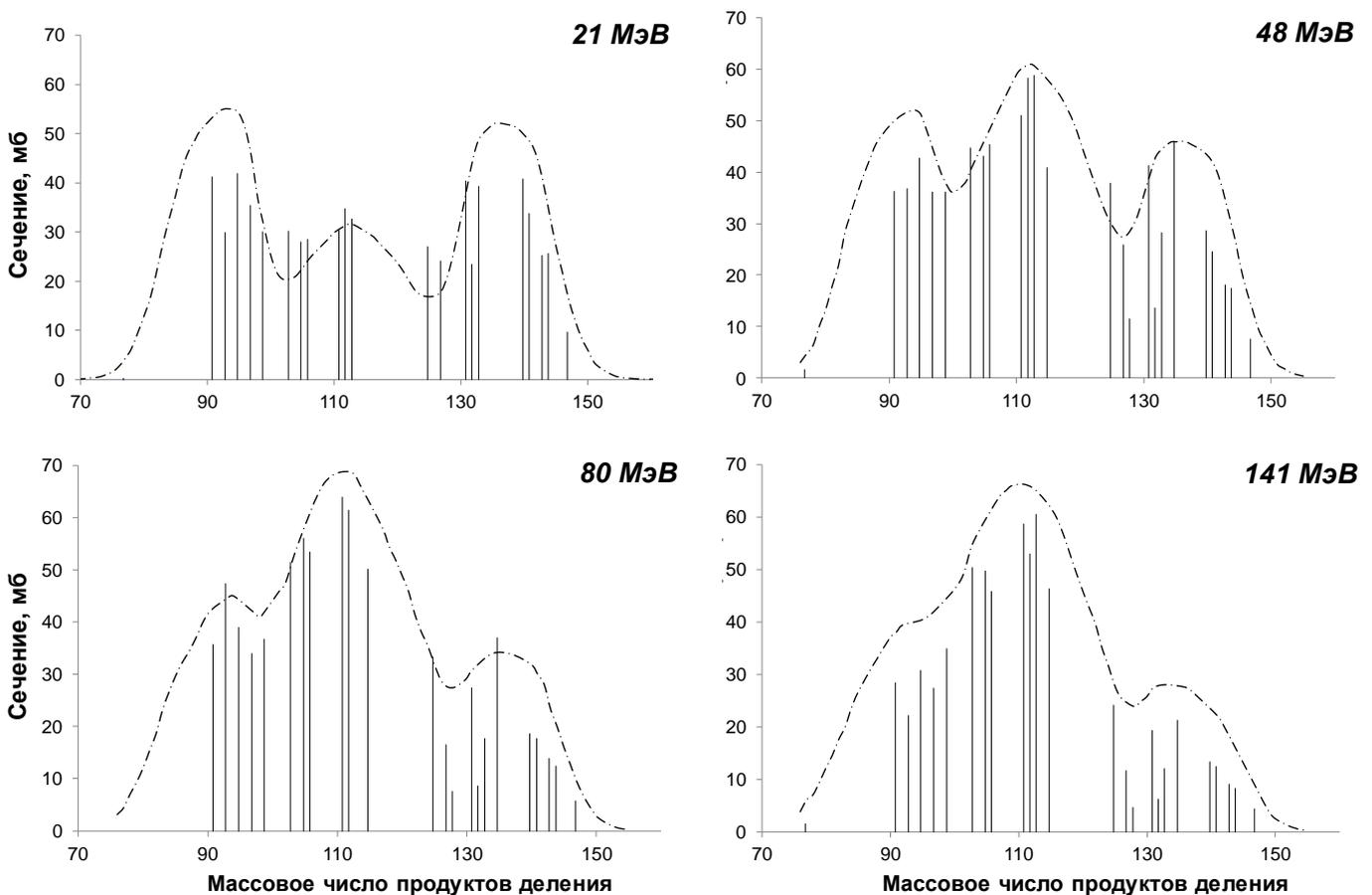


Рисунок 11. Массовое распределение продуктов деления, образующихся при взаимодействии ядер ^{232}Th с ускоренными протонами разных энергий. Вертикальные линии обозначают экспериментально полученные кумулятивные сечения, штрихпунктирные линии – расчет по модели CEF.

выдержанных около года для достижения подвижного равновесия в цепочке распада ^{227}Ac . В другой – из α -спектров образцов актиниевых фракций, выделенных хроматографически на смоле TRU Resin; результаты в обеих сериях показали хорошую сходимость.

Исходя из экспериментальных значений сечений ^{225}Ra , его вклад в образование ^{225}Ac не превышает 4% при энергии протонов менее 140 МэВ. Также получены сечения образования других продуктов ядерных реакций скалывания, в том числе ^{227}Th ($T_{1/2}=18.7$ дн.), ^{228}Th ($T_{1/2}=1.91$ г.) и ^{230}Pa ($T_{1/2}=17.4$ дн.), являющихся предшественниками перспективных для ядерной медицины α -излучающих радионуклидов ^{223}Ra , ^{224}Ra и ^{230}U .

В работе экспериментально изучена, наряду с реакциями скалывания, зависимость асимметричного и симметричного каналов деления тория (рис. 11) от энергии налетающего протона, представляющая интерес для физики делящихся ядер. Асимметричный канал деления доминирует для протонов с энергиями около 20 МэВ. Вклад симметричного канала деления увеличивается с ростом энергии протонов до 70-80 МэВ, причем даже при относительно высоких энергиях примерно треть ядер делится асимметрично, что отражает вероятностную природу ядерных процессов, протекающих в результате первичного взаимодействия ядра тория с протоном.

На основе экспериментально полученных сечений были рассчитаны выходы целевых и примесных радионуклидов. Значения физического выхода ^{225}Ac и примеси ^{227}Ac представлены на рис. 12. Выход ^{225}Ac рассчитан на 20-й день после начала облучения (первые 10 дней длится облучение, последующие 10 дней – выдержка, переработка мишени и доставка продукта) и показывает практическую возможность его наработки с учетом кумулятивного накопления. При входной энергии протонов в вещество мишени 140 МэВ, являющейся рабочей для установки радиоизотопного комплекса линейного ускорителя ИЯИ РАН, выход ^{225}Ac составляет около 4.4 МБк/(мкА·ч), а примесь ^{227}Ac – 0.23% (~ 0.1% в расчете на окончание облучения). При входной энергии 94 МэВ (максимальная энергия протонов на действующей конкурирующей установке производства радиоизотопов LANL, США) выход ^{225}Ac в три раза меньше. Дальнейшее снижение входной энергии до 70 МэВ приводит к уменьшению выхода ^{225}Ac на порядок, т.е. получение ^{225}Ac облучением тория протонами с энергией ниже 60-70 МэВ становится неэффективным.

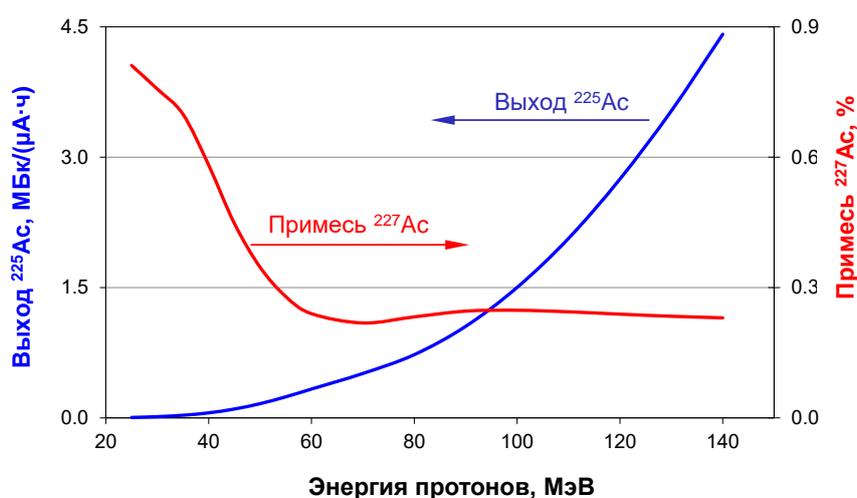


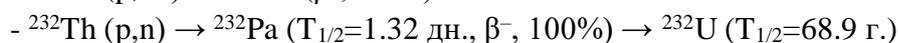
Рисунок 12. Зависимость выхода ^{225}Ac и примеси ^{227}Ac от энергии протонов, входящих в толстую ториевую мишень, при фиксированной выходной энергии, равной 20 МэВ (расчет для 10-дневного облучения и последующей 10-дневной выдержки).

Таким образом, облучение тория на ускорителе ИЯИ РАН целесообразно проводить в диапазоне энергий протонов 140-60 МэВ. При облучении под углом 26° , как это осуществляется на установке ИЯИ РАН, толщина пластины металлического тория будет

составлять 0.9 см. В результате облучения такой мишени током протонов 100 мкА в течение 10 дней и последующей 10-дневной выдержки возможно получить около 100 ГБк (2.6 Ки) ^{225}Ac , что превышает нынешнее суммарное годовое производство ^{225}Ac из ^{229}Th – основного метода получения.

Одновременно с ^{225}Ac при облучении тория протонами средних энергий образуются изотопы радия ^{223}Ra и ^{224}Ra , которые накапливаются, в основном, в результате распада ^{227}Th и ^{228}Th . При входной энергии протонов 140 МэВ выход ^{223}Ra достигает 7.3 МБк/(мкА·ч). С учетом того, что ^{223}Ra рассматривается сейчас как побочный продукт получения ^{225}Ac , процедура его выделения будет увязываться с выделением ^{225}Ac . Наличие более короткоживущего ^{224}Ra может оказаться приемлемым, поскольку ^{224}Ra также рассматривается как возможный α -излучающий радионуклид для терапии.

Также одновременно с ^{225}Ac в ториевой мишени образуются изотопы протактиния, три из которых распадаются в изотопы урана:



Для ядерной медицины в перспективе представляет интерес ^{230}U , его накопление из ^{230}Pa аналогично накоплению ^{223}Ra из ^{227}Th . При входной энергии протонов 140 МэВ физический выход ^{230}U достигает 0.48 МБк/(мкА·ч). В диапазоне 60-140 МэВ, оптимальном для образования ^{225}Ac , выход ^{230}U снижается до 0.18 МБк/(мкА·ч), поэтому получать ^{230}U целесообразнее на ускорителях протонов низких энергий.

Примесь ^{233}U , образующегося вследствие взаимодействия тория со вторичными нейтронами, составила $(2-7) \cdot 10^{-4} \%$. Примесь ^{232}U достигает 0.7%, ее можно снизить помощью выдержки после облучения и радиохимического отделения протактиния от урана (рис. 13). За счет более короткого периода полураспада ^{232}Pa (1.3 дня против 17.4 дней ^{230}Pa), примесь ^{232}U уменьшается в 50 раз, если провести разделение Pa и U фракций на 5-й день после окончания облучения. При этом примесь ^{233}U возрастает незначительно, а выход ^{230}U уменьшается примерно в 1.5 раза. Выдержка 4-5 дней и последующее накопление ^{230}U хорошо согласуются с получением основного радионуклида ^{225}Ac : после его выделения из той же ториевой мишени можно выделить до 3 ГБк ^{230}U с примесью 0.02% ^{232}U и 0.001% ^{233}U . Такого количества ^{230}U

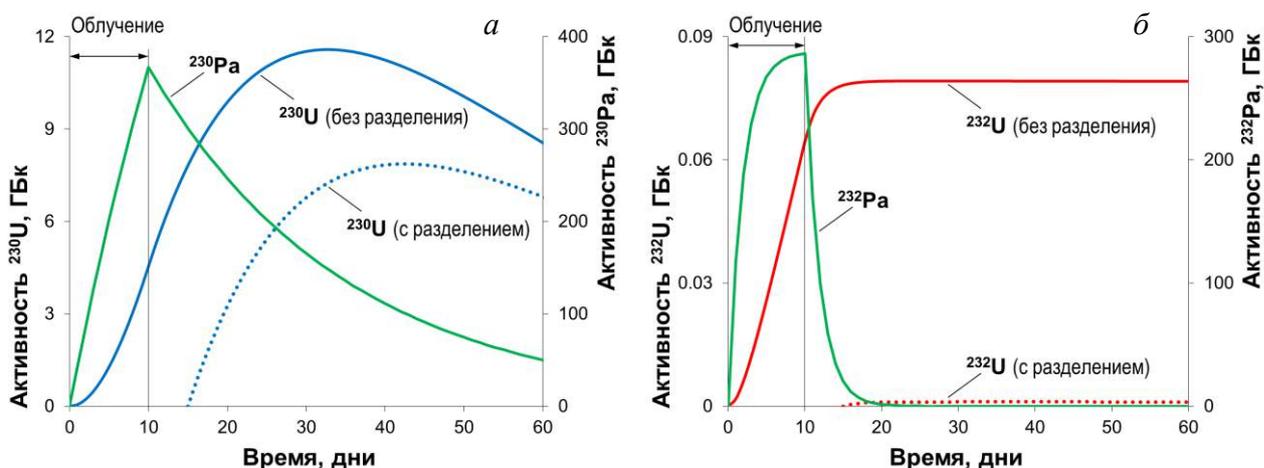


Рисунок 13. Накопление ^{230}U (а) и ^{232}U (б) при облучении тория в течение 10 дней током протонов 100 мкА с энергией протонов ниже 140 МэВ. Пунктирными линиями показано накопление ^{230}U и ^{232}U в протактиниевой фракции, отделенной от урановой фракции спустя 5 дней после окончания облучения.

вполне достаточно для разработки терапевтических препаратов, меченых ^{230}U или дочерним радионуклидом ^{226}Th , и проведения доклинических и клинических испытаний, в то же время наличие в цепочке распада ^{230}U долгоживущих ^{210}Pb (22 г.) и ^{210}Po (138 дн.) ограничивает возможности его применения.

Для получения больших количеств ^{225}Ac были разработаны и изготовлены мишени, выдерживающие длительное интенсивное облучение. Мишень представляет собой диск металлического тория диаметром 28 мм, вставленный в корпус из металлического ниобия (рис. 14). С обеих сторон торий и ниобиевый корпус закрыты фольгами из металлического ниобия, приваренными с помощью диффузионной сварки.

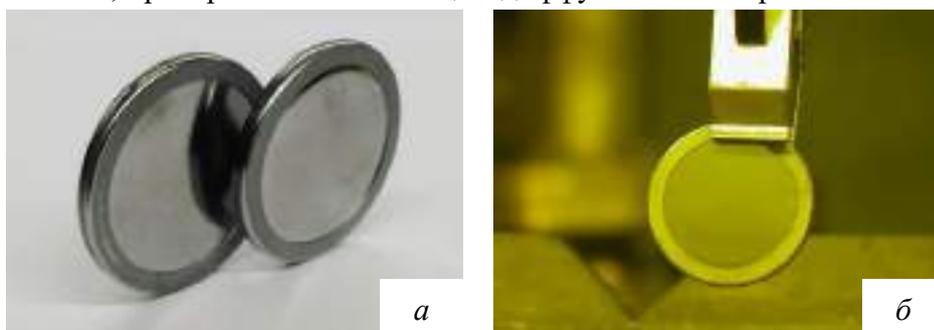


Рисунок 14. Мишень металлического тория в ниобиевой оболочке для наработки ^{225}Ac : *a* – до облучения; *б* – после облучения током протонов 50 мкА.

Диффузионная сварка создает контакт ниобиевых фольг и тория по всей поверхности соприкосновения, обеспечивая эффективный теплоотвод в процессе облучения. С помощью программного комплекса ANSYS были рассчитаны распределения температур (рис. 15), возникающих в облучаемых сборках мишеней двух конфигураций: а) одна мишень с торием толщиной 7 мм; б) две мишени по 3 мм тория с промежутком 4 мм между ними для охлаждения потоком воды. Для корректного сравнения обе конфигурации подобраны так, чтобы входная и выходная энергии протонов были одинаковы, то есть выход ^{225}Ac во второй конфигурации меньше из-за щели, оставленной для охлаждения.

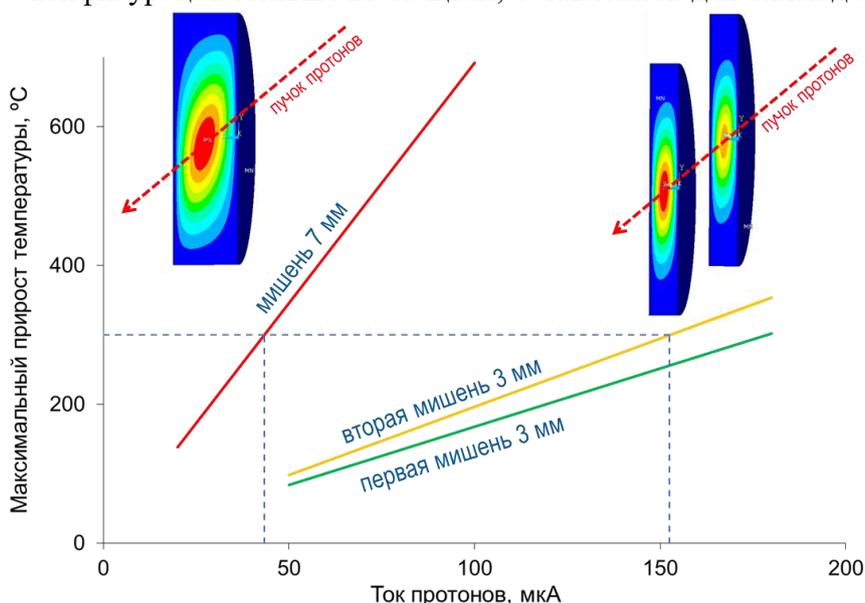


Рисунок 15. Распределения температур (расчет ANSYS) и зависимость максимального прироста температуры от интенсивности тока протонов для одной мишени с толщиной тория 7 мм и для сборки из двух мишеней 2×3 мм.

Согласно результатам расчета, приведенным на рис. 15, одинаковый максимальный прирост температуры в 300°C достигается для тория толщиной 7 мм при токе 43 мкА, а для сборки из двух мишеней 2×3 мм – при токе 152 мкА.

Таким образом, при сравнимой тепловой нагрузке производительность ^{225}Ac в мишени первой конфигурации (7 мм) составит 400 МБк/ч, а в сборке мишеней второй конфигурации

(2×3 мм) – 1260 МБк/ч, т.е. в три раза выше. Основные радионуклиды, дающие вклад в общую активность ториевой мишени, приведены в табл. 4 в расчете на ~ 1 Ки (38 ГБк) целевого ^{225}Ac .

Таблица 4. Радионуклидный состав облученной Th мишени. Начальная энергия протонов 158.4 МэВ, длительность облучения 200 часов, выдержка 4 дня.

Z	Радионуклид	$T_{1/2}$, дни	A, ГБк	%	Z	Радионуклид	$T_{1/2}$, дни	A, ГБк	%
40	^{95}Zr	64.03	37	2.3	54	^{127}Xe	36.41	1.7	0.11
41	^{95}Nb	34.98	6.1	0.39	55	^{134}Cs	752.42	0.61	0.04
42	^{99}Mo	2.75	143	9.0	55	^{136}Cs	13.16	33	2.1
44	^{103}Ru	39.25	81	5.1	55	^{137}Cs	11009	0.13	0.008
44	^{106}Ru	371.6	9.8	0.62	56	^{140}Ba	12.75	60	3.8
47	$^{110\text{m}}\text{Ag}$	249.9	0.37	0.02	57	^{140}La	1.68	69	4.4
47	^{111}Ag	7.45	285	18	58	^{139}Ce	137.7	0.51	0.03
48	^{115}Cd	2.23	126	8.0	58	^{141}Ce	32.5	31	1.9
48	$^{115\text{m}}\text{Cd}$	44.6	12	0.74	58	^{143}Ce	1.375	20	1.3
50	^{125}Sn	9.64	37	2.3	58	^{144}Ce	284.9	2.5	0.16
51	^{120}Sb	5.76	6.5	0.41	60	^{147}Nd	10.98	20	1.3
51	^{122}Sb	2.7	32	2.0	61	$^{148\text{m}}\text{Pm}$	41.3	0.47	0.03
51	^{124}Sb	60.2	16	1.0	89	$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	9.9	38	2.4
51	^{125}Sb	997.1	1.4	0.09	89	^{226}Ac	1.21	13	0.81
51	^{126}Sb	12.4	53	3.4	89	^{227}Ac	7951.5	0.10	0.006
51	^{127}Sb	3.85	68	4.3	90	$^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$	18.72	117	7.4
52	$^{129\text{m}}\text{Te}$	33.6	26	1.6	90	$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$	697.6	7.1	0.45
52	^{132}Te	3.26	32	2.0	91	$^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$	17.4	34	2.1
53	^{126}I	13.02	8.5	0.54	91	^{233}Pa	27	49	3.1
53	^{131}I	8.02	107	6.7		Сумма		~ 1600	

В рамках диссертационного исследования был разработан метод выделения ^{225}Ac и одновременно полезных побочных продуктов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из облученного тория. Первая стадия переработки мишени заключается в ее вскрытии, т.е. освобождении тория от

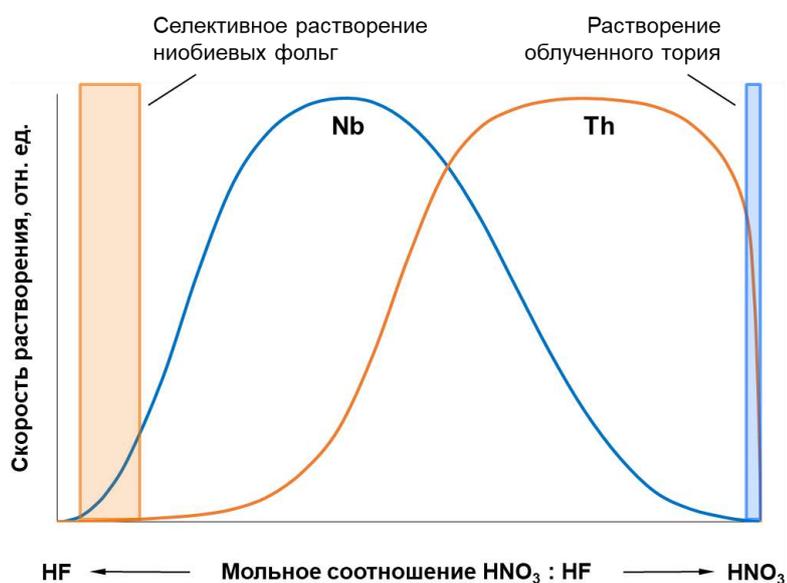


Рисунок 16. Иллюстрация селективного растворения ниобия и тория в смеси растворов HNO_3 и HF.

диффузионно приваренной к нему ниобиевой оболочки. Для этого была изучена возможность селективного растворения, основанная на том, что металлические ниобий и торий, нерастворимые в чистых плавиковой и азотной кислотах, растворяются в смесях этих кислот с разной скоростью (рис. 16). В результате, растворение ниобия осуществляли в растворе 20 М HF и 0.5-1.5 М HNO_3 (оранжевый прямоугольник на рис. 16), при этом торий пассивировался, покрываясь защитным слоем ThF_4 , и не растворялся. Для повышения скорости растворения ниобия раствор

нагревали до 50-80°C. Затем растворяли торий в 6-7 М HNO₃ с добавлением небольших количеств HF (до концентрации ~5·10⁻³ М, голубой прямоугольник на рис. 16).

Далее стояла задача извлечения из полученного раствора целевых радионуклидов. Как и в случае сурьмяных мишеней, масса тория в толстой мишени составляет несколько десятков грамм, поэтому на первом этапе работы целесообразнее использовать экстракционные методы. В литературе описаны методики разделения тория, урана, протактиния, других актинидов и продуктов деления с использованием различных экстрагентов, в том числе кислородсодержащих соединений (высшие спирты, кетоны) и фосфорорганических соединений. В связи с этим, в данной работе было изучено экстракционное разделение макроколичеств Th(IV), радиоизотопов Ra(II), Ac(III) и Pa(V) и других радионуклидов, образующихся при облучении тория протонами, с помощью следующих экстрагентов: метилизобутилкетон (МИБК), 1-октанол, фосфорорганические соединения трибутилфосфат (ТБФ), три-*n*-октилфосфиноксид (ТОФО) и ди-2-(этилгексил)фосфорная кислота (Д-2-ЭГФК).

Изучение экстракции Pa(V), Th(IV) и ряда продуктов облучения с помощью МИБК из растворов HCl показало (рис. 17), что с увеличением кислотности водной фазы степень экстракции Pa(V) растет, превышая значение 99% из растворов 5-6 М HCl. Вместе с Pa(V) соэкстрагируются радиоизотопы Sb, Nb, а также в некоторой степени Ru и Zr, при этом степень соэкстракции Th(IV) составляет 1-2%. В водной фазе остаются одно-, двух- и трехзарядные катионы, включая Ac(III) и Ra(II). То есть, экстракция из растворов 5-6 М HCl позволяет селективно отделять протактиниевую фракцию, содержащую ²³⁰Pa, от облученного тория, ²²⁵Ac и ²²³Ra. Согласно литературным данным, из азотнокислых растворов наблюдается соэкстракция Th(IV) вместе с Pa(V), причем степень соэкстракции значительно увеличивается с ростом концентрации HNO₃ выше 4 моль/л, в связи с этим растворы HNO₃ менее эффективны для селективного отделения Pa(V), чем растворы HCl. Похожее экстракционное поведение по

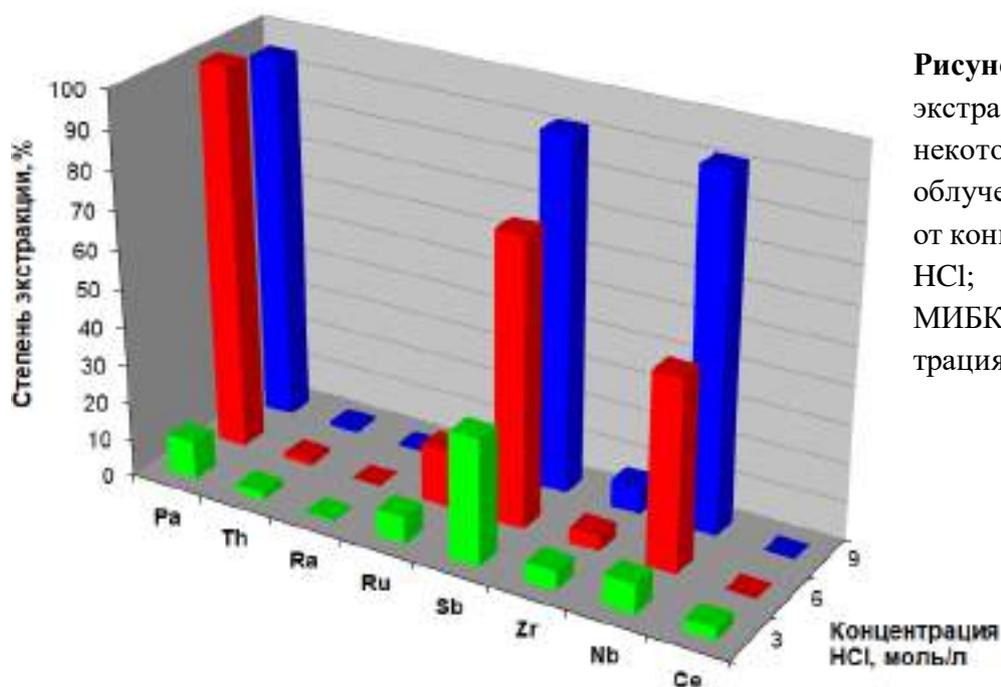


Рисунок 17. Степень экстракции Pa(V), Th(IV) и некоторых продуктов облучения в зависимости от концентрации растворов HCl; органическая фаза МИБК, исходная концентрация тория 0.3 М.

отношению к Pa(V) и Th(IV) из соляно- и азотнокислых растворов демонстрируют высокомолекулярные амины, извлекающие анионы и металлы в виде анионных комплексов и образующие растворимые в органических растворителях аммониевые соли:



комплексный анион (например, Cl^- , $[\text{Th}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$, PaCl_6^-). При использовании в качестве экстрагента раствора трикаприлметиламмония (Aliquat 336) в толуоле было обнаружено, что при концентрации HCl в водной фазе ≥ 3 М достигается селективное разделение $\text{Pa}(\text{V})$ и $\text{Th}(\text{IV})$, в то время как из растворов HNO_3 наблюдалась совместная экстракция этих элементов.

Применение 1-октанола для разделения $\text{Pa}(\text{V})$ и $\text{Th}(\text{IV})$ возможно из растворов как HCl , так и HNO_3 , при этом из азотнокислых растворов соэкстрагировалось меньше примесей, основные из которых Nb и Ru (рис. 18), соэкстракция $\text{Th}(\text{IV})$ не превышала 0.3%. Это оставляет больше возможностей для построения общей схемы выделения ^{225}Ac и одновременно ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из облученного тория. При экстракции $\text{Pa}(\text{V})$ из растворов с высоким содержанием тория (≥ 0.3 М) наблюдался высаливающий эффект, подтверждающий, что экстракция протекает по сольватному механизму. Особенно явно он проявлялся в разбавленных растворах кислот. Таким образом, экстракция раствором 1-октанола в додекане как из солянокислых, так и азотнокислых растворов ведет к селективному отделению $\text{Pa}(\text{V})$ от макроколичеств $\text{Th}(\text{IV})$ и радиоизотопов $\text{Ac}(\text{III})$ и $\text{Ra}(\text{II})$.

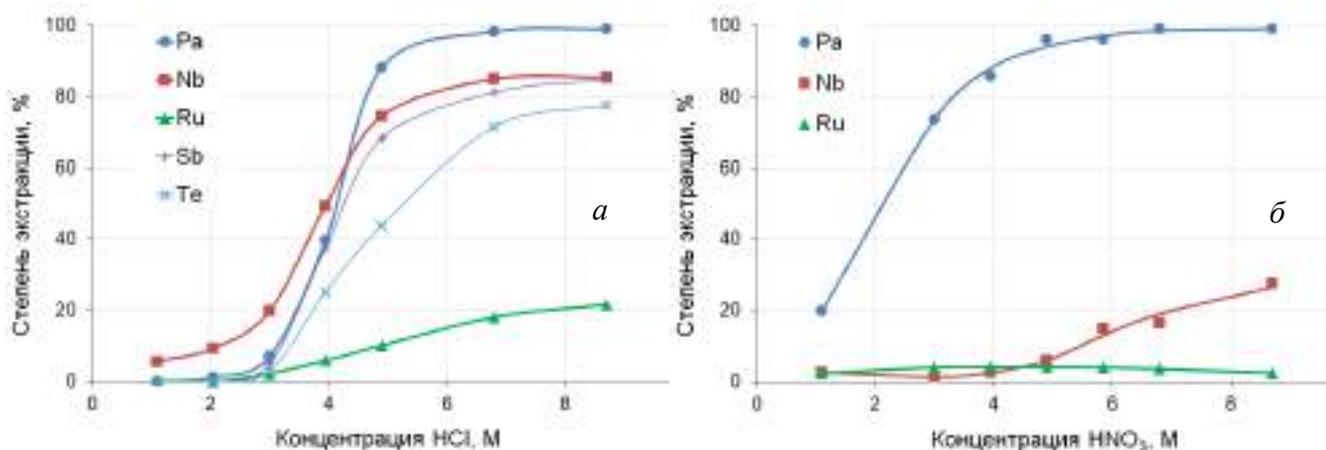


Рисунок 18. Степень экстракции $\text{Pa}(\text{V})$ и некоторых продуктов облучения в зависимости от концентрации растворов HCl (а) и HNO_3 (б); органическая фаза 1-октанол в додекане (1:1 об.), исходная концентрация тория $< 10^{-2}$ М.

Для дальнейшего разделения $\text{Th}(\text{IV})$, $\text{Ac}(\text{III})$ и $\text{Ra}(\text{II})$ исследовали их экстракцию фосфорорганическими соединениями ТБФ, ТОФО и Д-2-ЭГФК в зависимости от концентрации соляной азотной и хлорной кислот. При экстракции раствором ТБФ в толуоле в органическую фазу переходили $\text{Pa}(\text{V})$, частично $\text{Mo}(\text{VI})$, $\text{Nb}(\text{V})$, $\text{Ag}(\text{I})$, а также Sb , Te , I и Ru , ионы $\text{Zr}(\text{IV})$ частично экстрагировались из растворов HNO_3 и HClO_4 и не экстрагировались из растворов HCl . $\text{Ac}(\text{III})$ и трехзарядные катионы РЗЭ, такие как $\text{La}(\text{III})$, $\text{Ce}(\text{III})$, $\text{Nd}(\text{III})$, оставались в азотнокислых и солянокислых растворах, наиболее полное разделение $\text{Ac}(\text{III})$ и $\text{Th}(\text{IV})$ достигалось из раствора 7-9 М HNO_3 . Из растворов HClO_4 при концентрации кислоты ≥ 5 М наблюдалась значительная экстракция $\text{Ac}(\text{III})$, что делает хлорную кислоту непригодной для разделения актиния и тория с помощью ТБФ. Ионы щелочных и щелочноземельных элементов ($\text{Ba}(\text{II})$, $\text{Ra}(\text{II})$, $\text{Cs}(\text{I})$) оставались в водной фазе независимо от ее состава.

С повышением концентрации тория эффективность его экстракции снижается. Исследование извлечения $\text{Th}(\text{IV})$ серией из пяти последовательных экстракций из раствора 7 М HNO_3 с начальной концентрацией тория 0.4 М показало, что снижение степени извлечения тория в первом приближении линейно зависит от логарифма концентрации тория в растворе. При этом, после 5-й экстракции в растворе остается не менее 0.4% от исходного количества тория. Наличие неэкстрагируемого остатка $\text{Th}(\text{IV})$ при его высокой начальной концентрации

в водной фазе вероятнее всего связано с влиянием тория на гидролиз ТБФ, продукты которого также образуют комплексные соединения с Th(IV).

Механизм экстракции ТОФО аналогичен ТБФ, в обоих случаях ион металла координируется $-P=O$ группой, при этом алкильные группы ТОФО менее электроотрицательны, чем алкоксильные группы ТБФ. Отделение небольших количеств Th(IV) от Ac(III) и Ra(II) раствором 0.1 М ТОФО в толуоле протекало эффективно из растворов 2-7 М HNO_3 и 6-9 М HCl . Основным недостатком ТОФО по сравнению с ТБФ является низкая растворимость в органических растворителях и, как следствие, низкая емкость по отношению к торью. Так, при исходной концентрации тория 0.01 М достаточно двух стадий экстракции для полного удаления тория из раствора, при концентрации 0.08 М тория – четырех стадий. При исходной концентрации тория 0.8 М, т.е. при 8-кратном мольном избытке относительно ТОФО, за 4 последовательные экстракции в органическую фазу переходило около 40% тория.

При изучении экстракции тория и продуктов его облучения растворами Д-2-ЭГФК было обнаружено, что степень извлечения Th(IV) из растворов азотной, соляной и хлорной кислот в диапазоне концентраций 0.1-8 М близка к 100% при исходной концентрации тория в водной фазе ≤ 0.4 М. В органическую фазу переходили ионы Zr(IV), Nb(V), частично Mo(VI), Sb и I. Кроме того, из растворов хлорной кислоты в заметной степени экстрагируются также Се, Ru и Те. В отличие от нейтральных фосфорсодержащих ТБФ и ТОФО, для Д-2-ЭГФК при низких концентрациях кислот становится заметной соэкстракция ионов Ac(III) и РЗЭ, протекающая по ионообменному механизму.

Анализируя полученные результаты по разделению больших количеств Th(IV) и радиоизотопов Ra(II), Ac(III) и Pa(V), можно заключить, что растворы ТБФ и Д-2-ЭГФК в толуоле (1:1 об.) экстрагируют основное количество тория за 1-2 стадии экстракции. ТОФО пригоден для извлечения Th(IV) в малых концентрациях и при необходимости может быть использован для доочистки от следов тория после удаления его основного количества, однако из-за низкой растворимости в органических растворителях неэффективен для удаления десятков грамм тория. Сравнительный итог исследования разделения Ra(II), Ac(III), Th(IV) и Pa(V) фосфорорганическими экстрагентами приведен в табл. 5.

Таблица 5. Разделение тория и радионуклидов, образующихся при облучении протонами, экстракцией растворами фосфорорганических соединений ТБФ, ТОФО, Д-2-ЭГФК. Условия проведения разделения: исходная концентрация тория 0.4 М; две стадии экстракции.

Органическая фаза	ТБФ в толуоле (1:1 об.)	0.1 М ТОФО в толуоле	Д-2-ЭГФК в толуоле (1:1 об.)
Состав органической фазы	до 98.8% Th, > 99% Pa (+ Mo, Zr, Nb, Ru, I, Sb, Te)	$\leq 40\%$ Th, > 99% Pa (+ Mo, Zr, Nb, Ru, I, Sb, Te)	> 99% Th, > 99% Pa (+ Mo, Zr, Nb, Ru, I, Sb, Te)
Водная фаза	7-9 М HNO_3	2-7 М HNO_3 6-9 М HCl	1-8 М HNO_3 1-7 М HCl 0.5-5 М $HClO_4$
Состав водной фазы	> 98% Ac, > 99% Ra (+ La, Ce, Nd, Ba, Sr, Cs, Ag, Zr, Nb, Ru, I, Sb, Te)	> 98.5% Ac, > 99% Ra (+ La, Ce, Nd, Ba, Sr, Cs, Ag, Ru, I)	> 98.5% Ac, > 99% Ra (+ La, Ce, Nd, Ba, Sr, Cs, Ag, Ru, I, Sb, Te)
Недостатки	Присутствие неэкстрагируемого остатка Th(IV) в водной фазе	Низкая емкость раствора экстрагента по Th(IV)	—

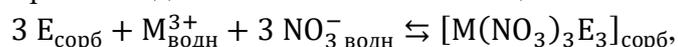
Таким образом, это исследование показало, что в переработку мишени, содержащей десятки грамм тория, целесообразно включить 2 стадии экстракции растворами Д-2-ЭГФК. Хотя доля Th(IV), оставшегося в водной фазе, составляет менее 1%, при большой исходной массе тория в мишени его количество в абсолютном выражении достаточно велико. Для удаления следов тория, концентрирования и выделения Ac(III) и Ra(II) в данной работе было исследовано разделение этих элементов как на ионообменных, так и на экстракционно-хроматографических смолах, сочетающих селективность жидкость-жидкостной экстракции и эффективность разделения колоночной хроматографии. В результате анализа литературы и предварительных экспериментов для подробного исследования выбрали сорбенты: Ln Resin (экстрагент Д-2-ЭГФК), DGA (экстрагент N,N,N',N'-тетра-*n*-октилдигликольамид, ТОДГА), TRU (экстрагент октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоил-метилфосфиноксид, КМФО) и Sr Resin (экстрагент 4,4'(5')-дитретбутилциклогексано-18-краун-6 эфир растворенный в октанол). Эти сорбенты производятся компанией Triskem Int. Известно, что первые три сорбента эффективно удерживают Th(IV) из растворов различных кислот. Из данных, представленных в табл. 6, следует, что статическая емкость Ln Resin и DGA по торью практически не зависит от концентрации азотнокислого раствора.

Таблица 6. Статическая и динамическая емкость экстракционно-хроматографических сорбентов Ln Resin, DGA и TRU по Th(IV) при сорбции из азотнокислых растворов.

Сорбент	Условия сорбции	Статическая емкость, мг/г	Теоретическая оценка, мг/г	Динамическая емкость, мг/г
Ln Resin	0.05 – 6 М HNO ₃	55±1	70 – 100	-
DGA	0.01 – 6 М HNO ₃	95±2		91±3
TRU	3 М HNO ₃	55±1		-

Значения статической емкости для DGA почти вдвое превосходили значения для двух других сорбентов, а значения динамической емкости для DGA составляли 93-96% от статической, что явилось решающим обстоятельством при выборе сорбента для удаления следов неэкстрагированного тория.

Определение условий для разделения и очистки Ac(III) и Ra(II) фракций потребовало подробного изучения сорбции радионуклидов элементов, остающихся в водной фазе после экстракции Th(IV). Наибольшую трудность представляло отделение актиния от близких по свойствам редкоземельных элементов, особенно лантана и церия. На начальном этапе были получены значения коэффициентов удерживания k' элементов смолами Ln Resin, DGA и TRU в широком диапазоне концентраций азотной, соляной и хлорной кислот. Зависимости k' Ac(III), La(III) и Ce(III) от концентрации HNO₃ показаны на рис. 19. Характер этой зависимости для смол DGA и TRU качественно похож: значения k' проходят через максимум, что говорит о сходном механизме сольватации ионов нейтральными молекулами экстрагента:



где M – Ac(III), La(III), Ce(III), E – ТОДГА, КМФО (экстрагент) в закрепленной фазе. Для Ln Resin наблюдалась обратная зависимость. В разбавленных растворах адсорбция протекает по ионообменному механизму. С ростом концентрации HNO₃ выше 1 М, когда диссоциация

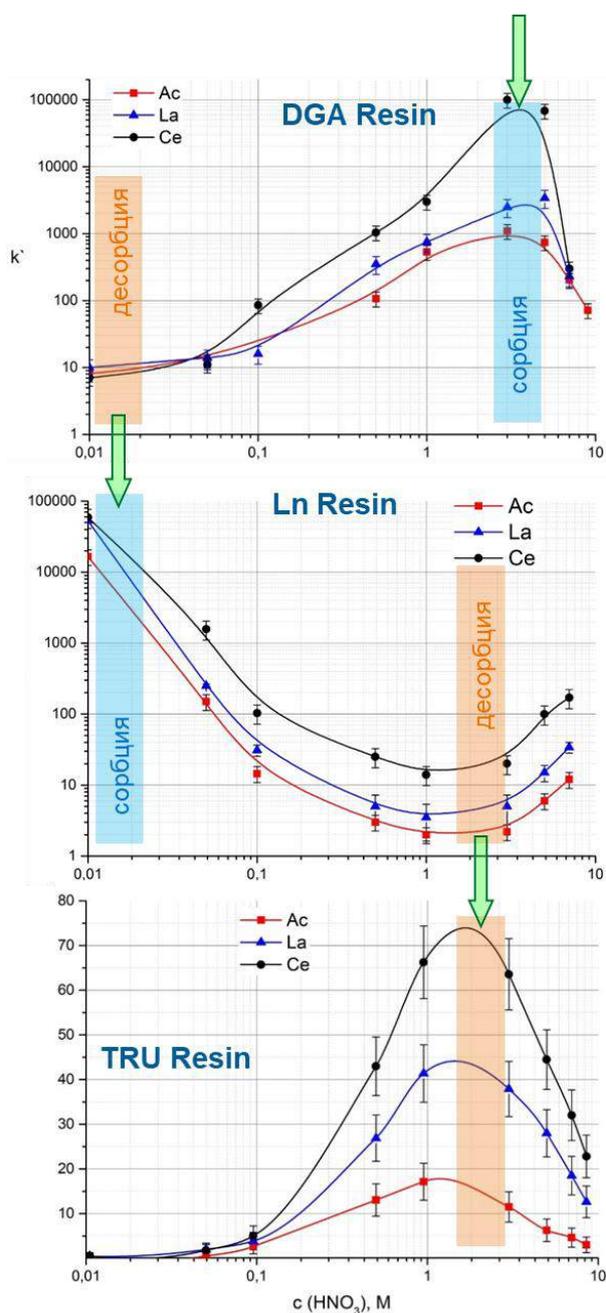
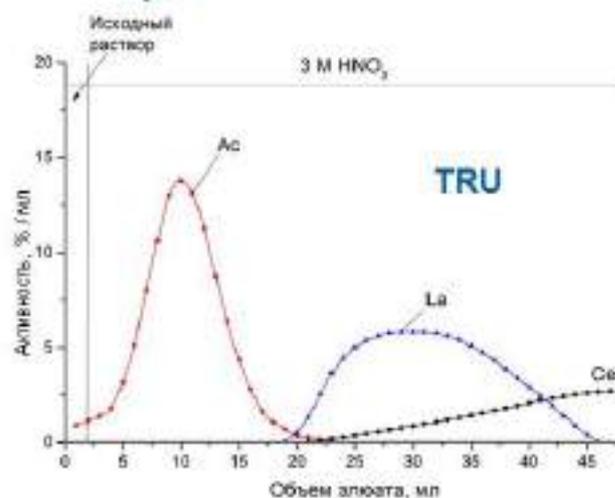
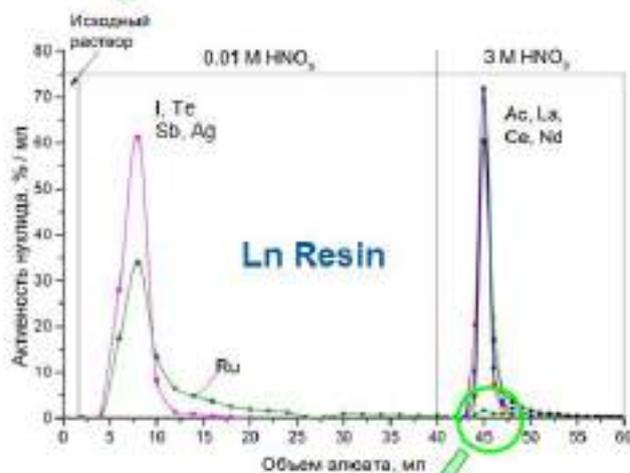
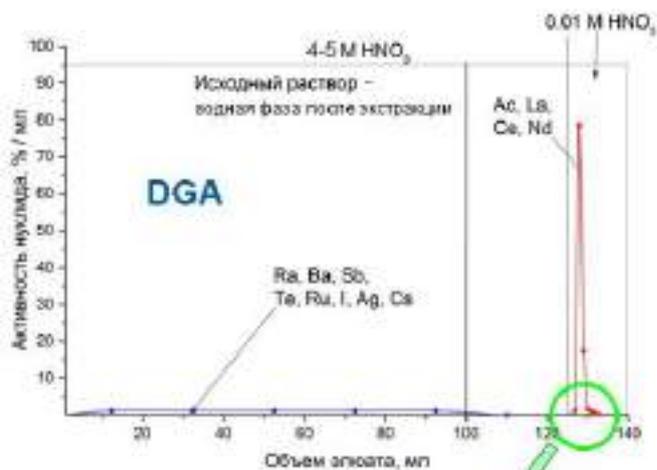


Рисунок 19. Иллюстрация метода сквозной хроматографической очистки Ac(III) на графиках зависимости коэффициента удерживания k' от концентрации HNO_3 для экстракционно-хроматографических сорбентов DGA, Ln Resin и TRU.

экстрагента подавляется, извлечение ионов протекает по механизму сольватации, и сорбция ионов Ac(III), La(III) и Ce(III) снова возрастает.

На основе изучения сорбции этих элементов в статических условиях была предложена процедура получения актиниевой фракции, организованная по методу "сквозного" протекания растворов, когда раствор, вытекающий из одного сорбента, служит входящим для следующего сорбента. Этот подход наглядно иллюстрирует рис. 19. Верхняя зеленая стрелка показывает зону максимальной сорбции (голубой прямоугольник) фракции Ac и РЗЭ на смоле DGA из растворов 4-5 М HNO_3 , что соответствует кислотности водной фазы после экстракции тория. Затем эта фракция может быть десорбирована разбавленным раствором HNO_3 (оранжевый прямоугольник – зона минимальной сорбции) и тут же адсорбирована смолой Ln Resin. Дальнейшую десорбцию актиний-лантанидной фракции со смолы Ln Resin целесообразно проводить правее минимума функции $k' = f([\text{HNO}_3])$, т.е. раствором 2-3 М HNO_3 , поскольку такая кислотность соответствует максимальной разнице в коэффициентах удерживания Ac(III), La(III) и Ce(III) и приводит к наилучшему разделению элементов.

Предложенная процедура была успешно реализована в динамических условиях колоночного разделения при переработке облученных ториевых мишеней (рис. 20). Азотнокислый раствор водной фазы непосредственно после



Малый объем (2-4 мл) раствора 3 M HNO₃, достаточный для десорбции с Ln Resin, благоприятствует качеству завершающего разделения Ac(III) и РЗЭ и получению чистой актиниевой фракции на третьей колонке, заполненной смолой TRU.

Рисунок 20. Концентрирование и очистка Ac фракции, реализованные последовательным элюированием chromatографических колонок, заполненных смолами DGA, Ln Resin и TRU, по методу "сквозного" протекания растворов.

Такая организация chromatографической очистки не только способствует получению высокой радионуклидной чистоты продукта, но и удобна для реализации в горячих камерах, т.к. позволяет избежать дополнительных стадий выпаривания и растворения. Процедура может быть автоматизирована на основе стандартных, промышленно выпускаемых картриджей и реализована в виде радиохимического модуля, что также является преимуществом при адаптации к условиям горячих камер.

При экстракции облученного тория из исходного раствора радиоизотопы радия остаются в водной фазе. Затем, как показано на верхнем графике рис. 20, на колонке со смолой DGA происходит разделение Ac(III) и Ra(II). Элюат DGA содержит, помимо ионов Ra(II), радионуклидные примеси однозарядных (Cs(I), Ag(I)), двухзарядных (Ba(II), Cd(II)) катионов и элементов, существующих в различных формах и степенях окисления (Te, Sb, I, Ru). Кроме того, из ^{140}Ba в элюате накапливается ^{140}La . Анализ литературы и самостоятельные исследования сорбции в статических условиях помогли установить, что эффективное разделение достигается комбинацией катионообменной и экстракционной хроматографии.

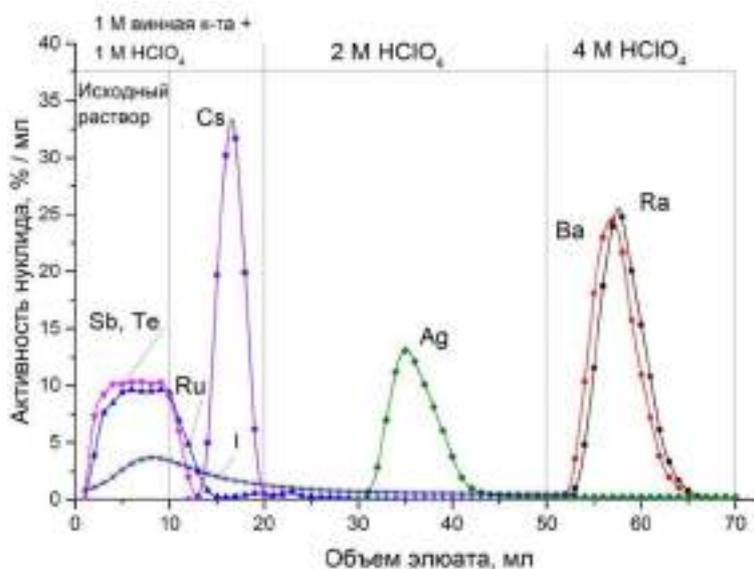


Рисунок 21. Профили элюирования радия и радионуклидных примесей из колонки Dowex 50×8.

Предварительное отделение большей части примесных радионуклидов осуществляли с помощью сильноокислой катионообменной смолы Dowex 50×8. Для глубокой очистки от Sb использовали маскирующий агент винную кислоту, образующую комплексы с Sb, не удерживаемые сорбентом даже в сильноокислых растворах. Наилучший результат достигается при переводе элюата DGA в раствор, содержащий 1 М винную кислоту и 1 М HClO₄ (рис. 21). Раствор загружали на колонку, заполненную Dowex 50×8, и последовательно элюировали

тремя растворами: 1 М винная кислота + 1 М HClO₄, 2 М и 4 М HClO₄. Ba-Ra фракция, десорбированная раствором 4 М HClO₄, содержала ^{140}La и ~ 1% радионуклидных примесей Ru и Ag.

Для разделения близких по свойствам Ra(II) и Ba(II) была изучена сорбция этих элементов экстракционно-хроматографической смолой Sr Resin из растворов азотной и хлорной кислот. Обнаружено, что наиболее полное разделение Ra и Ba и очистка радиевой фракции от оставшихся радионуклидных примесей достигается в два этапа (рис. 22а).

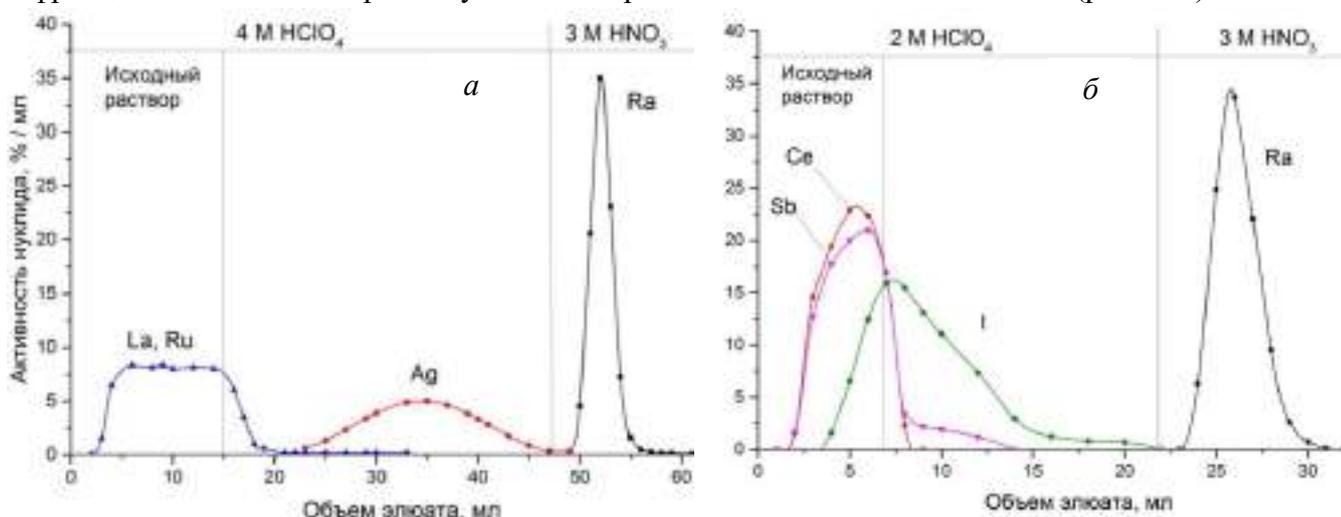


Рисунок 22. Очистка Ra от радионуклидных примесей с помощью Sr Resin. Исходный раствор: а – элюат Dowex 50×8 в 4 М HClO₄; б – реэкстракт Д-2-ЭГФК в толуоле (1:1 об.) в 2 М HClO₄.

Сначала ионы Ra(II) и Ba(II) адсорбируются на Sr Resin из растворов хлорной кислоты. Максимум сорбции лежит в области 1-4 М HClO₄, поэтому на колонку, заполненную Sr Resin, подается непосредственно Ba-Ra фракция, десорбируемая с Dowex 50×8. Затем Ra(II) вымывается раствором 3 М HNO₃, в этой среде Ba(II) удерживается смолой Sr Resin в десятки раз сильнее.

Другим источником изотопов радия является органическая фаза, содержащая вместе с мишенным ²³²Th образующиеся в нем при облучении ²²⁷Th и ²²⁸Th. Из них после экстракции тория начинают накапливаться дочерние ²²³Ra и ²²⁴Ra. Реэкстракция накопившегося радия из раствора Д-2-ЭГФК в толуоле (1:1 об.) растворами азотной, соляной и хлорной кислот протекает практически полностью. Реэкстракты содержали менее 1% тория в диапазоне 0.1-9 М растворов кислот. В водную фазу также переходят радиоизотопы церия, частично сурьмы и йода. Для реэкстракции удобно использовать раствор 2-4 М HClO₄, подавая реэкстракт напрямую на колонку, заполненную Sr Resin, и получая чистую радиевую фракцию, как показано на рис. 22б.

На основании результатов проведенных исследований была выработана схема получения целевого радионуклида ²²⁵Ac из облученной мишени металлического тория в ниобиевой оболочке (рис. 23).

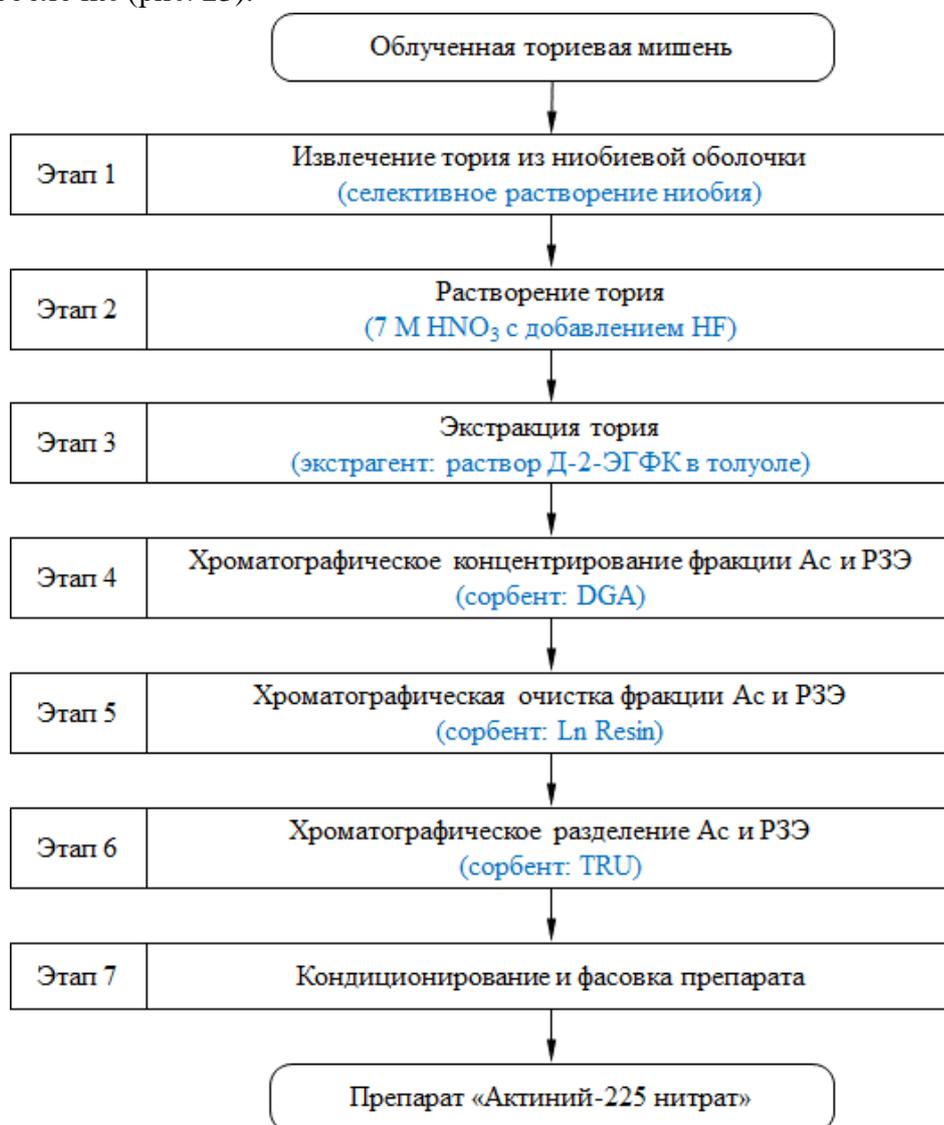


Рисунок 23. Схема получения ²²⁵Ac из ториевой мишени в ниобиевой оболочке, облученной протонами средних энергий.

Химический выход актиниевой фракции, выделяемой по данной схеме, составлял $87 \pm 7\%$. Радионуклидная чистота ^{225}Ac (без учета ^{227}Ac) превышала 99.8%, содержание ^{227}Ac составляло $\sim 0.1\%$ на момент окончания облучения, что совпадает с оценками, сделанными на основе сечений образования. Анализ содержания стабильных примесей и тория (мишенного материала), выполненный методом атомно-эмиссионного анализа ICP-AES, показал наличие в пробе продукта элементов, входящих в состав конструкционных и защитных материалов: Al, Fe, Cr, Mn, Pb. Концентрация каждого из них находилась в пределах нескольких мг/л, суммарное содержание стабильных примесей не превышало 50 мг/л, что является приемлемым для последующего применения в ядерной медицине. Концентрация тория в продукте находилась ниже предела обнаружения 0.1 мг/л (степень очистки $> 10^7$). Апробация метода проходила в горячих камерах НИФХИ им. Л.Я. Карпова (Обнинск), получены образцы ^{225}Ac активностью 0.2 и 0.8 ГБк.

Кроме того, нами разработаны процедуры выделения из облученного тория полезных побочных продуктов $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$, ^{223}Ra без снижения выхода основного радионуклида ^{225}Ac .

Показано, что наиболее эффективный путь выделения ^{230}Pa включает его экстракцию раствором 1-октанола в додекане (1:1 об.) из исходного раствора облученного тория (перед этапом 3 на рис. 23), при этом Th(IV), Ac(III), Ra(II), а также U(VI) ($^{230,232,233}\text{U}$) остаются в водной фазе. Для снижения основной изотопной примеси ^{232}U в конечном ^{230}U важен момент отделения ^{230}Pa . Как показано на рис. 13, при экстракции протактиниевой фракции спустя 5 дней после окончания облучения примесь ^{232}U снижается в 50 раз. Этот срок хорошо согласуется с временными рамками переработки мишени для выделения ^{225}Ac . Затем ^{230}Pa реэкстрагировали из 1-октанола раствором, содержащим 7 М HCl и 0.1 М HF (7 М HCl + 0.1 М HF) и оставляли для накопления активности ^{230}U . В этих условиях Pa(V) находится в форме устойчивых анионных комплексов, предотвращающих его потери вследствие гидролиза, адсорбции или образования псевдоколлоидов. Основной примесью в реэкстракте являлись радиоизотопы Nb (главным образом, ^{95}Nb – продукта деления тория; до 20% от исходного количества) и следы радиоизотопов Ru. Выделение накопившегося ^{230}U осуществляли с помощью двух экстракционно-хроматографических сорбентов. Сначала ^{230}U отделяли от ^{230}Pa и большей части радиоизотопов Nb и Ru на смоле TEVA адсорбцией из материнского раствора 7 М HCl + 0.1 М HF и последующей десорбцией раствором 0.1 М HCl. Окончательную очистку ^{230}U проводили на смоле DGA.

Выделение ^{223}Ra также увязывалось со схемой получения ^{225}Ac . На стадии экстракции тория раствором Д-2-ЭГФК происходило отделение $^{223,224}\text{Ra}$ от материнских радионуклидов $^{227,228}\text{Th}$, с этого момента в органической фазе заново начиналось накопление радия (рис. 24). На стадии концентрирования фракции Ac и РЗЭ (Этап 4 на рис. 23) происходило отделение Ra(II) от Ac(III), т.к. радий не удерживался смолой DGA. Получение чистой радиевой фракции из элюата DGA включало две стадии хроматографической очистки с использованием катионообменной смолы Dowex 50×8 (рис. 21) и экстракционно-хроматографической смолы Sr Resin (рис. 22а). ^{223}Ra , выделенный из элюата DGA, содержал изотопные примеси ^{224}Ra ~ 20% (от активности ^{223}Ra) и ^{225}Ra ~ 0.8%.

Накопившиеся в органической фазе радионуклиды $^{223,224}\text{Ra}$ реэкстрагировали раствором 2 М HClO₄ и доочищали на колонке со смолой Sr Resin (рис. 22б). В результате первой реэкстракции из раствора Д-2-ЭГФК соотношение ^{223}Ra и ^{224}Ra в радиевой фракции составляет примерно 3:1. Во втором реэкстракте доля ^{224}Ra возрастает до 50%. В дальнейшем, после распада ^{227}Th , раствор Д-2-ЭГФК может быть использован как экстракционный генератор чистого ^{224}Ra , также обладающего альфа-терапевтическим потенциалом.

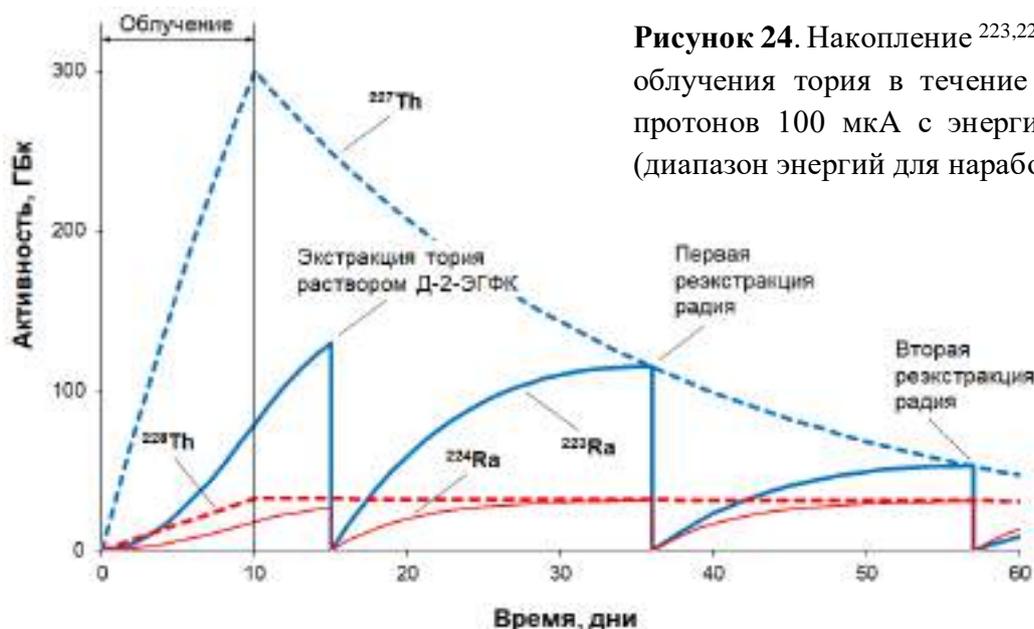


Рисунок 24. Накопление $^{223,224}\text{Ra}$ в результате облучения тория в течение 10 дней током протонов 100 мкА с энергией 60-140 МэВ (диапазон энергий для наработки ^{225}Ac).

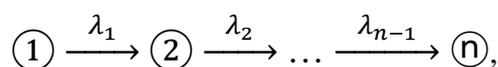
Таким образом, выделяемые из тория, облученного протонами, целевой ^{225}Ac и полезные побочные радионуклиды ^{230}U и ^{223}Ra содержат радиоизотопные примеси – ^{227}Ac в ^{225}Ac , $^{232,233}\text{U}$ в ^{230}U , $^{224,225}\text{Ra}$ в ^{223}Ra , поэтому возможность их непосредственного медицинского применения требует дополнительных исследований.

В то же время, эти радионуклиды могут быть использованы в виде генераторов короткоживущих α -излучателей $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$, $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ при условии достижения необходимой чистоты дочернего продукта.

Изучение различных генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов

Действие большинства радионуклидных генераторов ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$) подразумевает, что выделение пришедшего в равновесие дочернего радионуклида происходит быстро, и его потери из-за распада в процессе выделения невелики. В то же время, благодаря развитию ускорительной техники, для медицины становятся доступными генераторные пары, например, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ (75 с), $^{118}\text{Te}/^{118\text{g}}\text{Sb}$ (3.6 мин.), в которых длительность отделения дочернего радионуклида сопоставима с периодом его полураспада. Другими словами, равновесное количество дочернего радионуклида, накопленное к началу отделения, сопоставимо с количеством, образующимся в ходе самого отделения. Кроме того, в цепочках радиоактивных превращений $^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{221}\text{Fr}$ (4.9 мин.) $\rightarrow ^{217}\text{At}$ (32 мс) $\rightarrow ^{213}\text{Bi}$; $^{223}\text{Ra} \rightarrow ^{219}\text{Rn}$ (4.0 с) $\rightarrow ^{215}\text{Po}$ (2 мс) $\rightarrow ^{211}\text{Pb}$; $^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{220}\text{Rn}$ (55.6 с) $\rightarrow ^{216}\text{Po}$ (0.15 мс) $\rightarrow ^{212}\text{Pb}$, присутствует короткоживущий интермедиат (периоды полураспада ^{217}At , $^{215,216}\text{Po}$ настолько малы, что они всегда находятся в подвижном равновесии с предшественниками в условиях хроматографического разделения). За счет его отделения и распада можно получать целевой радионуклид более высокой чистоты, чем в случае прямого отделения целевого от материнского.

Радиоактивные превращения являются частным случаем последовательных реакций 1-го порядка:



где \textcircled{i} – i -ое вещество, λ_i – константа скорости i -ой реакции (постоянная распада i -ого

радионуклида), $i = 1 \div n$. Скорости изменения количества веществ, зависящие от самих количеств в первой степени, определяются системой дифференциальных уравнений $\frac{dN_i}{dt} = \lambda_{i-1}N_{i-1} - \lambda_i N_i$, решение которой сводится к уравнению Бейтмана:

$$N_i(t) = \sum_{j=1}^i \left[N_j^0 \cdot \left(\prod_{k=j}^{i-1} \lambda_k \right) \cdot \left(\sum_{k=j}^i \frac{e^{-\lambda_k t}}{\prod_{l \neq k} (\lambda_j - \lambda_l)} \right) \right] \quad (1),$$

где N_j^0 – количества веществ в начальный момент времени. При $\lambda_1 \ll \lambda_i, i = 2 \div n - 1$ цепочка распада является генераторной, в этом случае спустя определенное время достигается состояние:

$$N_i = N_1^0 \cdot \left(\prod_{j=1}^{i-1} \lambda_j \right) \cdot \frac{e^{-\lambda_1 t}}{\prod_{j=2}^i (\lambda_j - \lambda_1)} = N_1 \frac{\prod_{j=1}^{i-1} \lambda_j}{\prod_{j=2}^i (\lambda_j - \lambda_1)} \text{ или } A_i = A_1 \frac{\prod_{j=2}^i \lambda_j}{\prod_{j=2}^i (\lambda_j - \lambda_1)} \approx A_1 \quad (2),$$

называемое подвижным равновесием, в котором активности всех радионуклидов в цепочке радиоактивных превращений становятся близки.

Уравнения (1) описывают N_i только как функцию времени, а для создания и оптимизации генераторных систем, в которых период полураспада дочернего радионуклида соизмерим с длительностью его разделения, требуется знать не только количества веществ в разные моменты времени, но и их распределение в системе. В данной работе предложен подход к **кинетики радиоактивных превращений, протекающих в условиях хроматографического разделения**. Предложена математическая модель, описывающая движение материнского и дочерних веществ в сорбенте с различными скоростями на основе следующих предпосылок.

i) Под хроматографической средой понимается колонка (с сорбентом или без него), в которой под действием подвижной фазы, движущейся с объёмной скоростью Q , движется i -ое вещество ($i = 1 \div n$) со скоростью q_i , причем $0 \leq q_i \leq Q$. Движение происходит в режиме идеального вытеснения. Хроматографическая система состоит из одной или более сред.

ii) В хроматографической среде рассматривается дифференциальный элемент dV , ($dx \cdot S$, где S – поперечное сечение колонки) содержащий некоторое количество dN_i вещества \textcircled{i} и

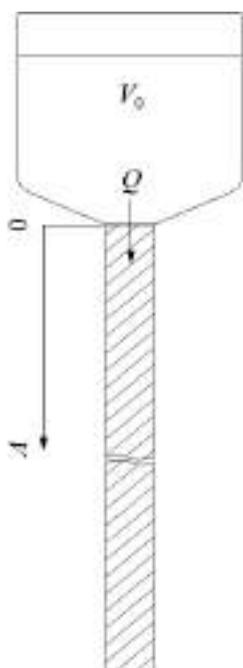


Рисунок 25. Сосуд, соединенный с хроматографической колонкой бесконечной длины.

движущийся со скоростью q_i ($dV\textcircled{i} = q_i dt$). Таким образом, в некотором месте V в произвольный момент t окажутся n дифференциальных элементов $dV\textcircled{i}$.

iii) Изменение концентрации $\frac{dN_i}{dV}$ в этом месте в этот момент определяется уравнением материального баланса в виде:

$$\frac{d^2 N_i}{dV dt} = \lambda_{i-1} \frac{dN_{i-1}}{dV} - \lambda_i \frac{dN_i}{dV} \quad (3)$$

Решением уравнения (3) является распределение или профиль концентрации вещества \textcircled{i} как функция времени, общие закономерности формирования которого были рассмотрены на примере системы, состоящей из сосуда и бесконечно длинной колонки, заполненной сорбентом (рис. 25). В сосуде находится раствор объемом V_0 , где протекают последовательные реакции $\textcircled{1} \rightarrow \textcircled{2} \rightarrow \textcircled{3} \rightarrow \dots$. При условии $\lambda_1 \ll \lambda_2, \lambda_3$ в растворе со временем устанавливается подвижное равновесие, в котором концентрации веществ равны $c_1 = \frac{N_1}{V_0}$, $c_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} c_1$ и $c_3 = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)} c_1$. Раствор в

сосуде граничит с сорбентом, сечение их контакта принято за начало оси V .

В исходный момент времени начинается движение раствора, он поступает в колонку с объёмной скоростью Q . Вещества с начальными концентрациями c_1^0 , c_2^0 и c_3^0 поступают в сорбент, где движутся со скоростями $q_1, q_2, q_3 \leq Q$. В этот момент при входе в хроматографическую колонку ($t_e = 0, V = 0$) их концентрации равны $\frac{dN_i^0}{dV} = c_i^0 \frac{Q}{q_i}, i = 1 \div 3$.

Спустя некоторое время элюирования $t_e \leq t_L = \frac{V_0}{Q}$ объем раствора в сосуде станет меньше на Qt_e , т.е. фронт раствора пройдет в сорбенте $V_e = Qt_e$, а фронты веществ пройдут: $V_{ei} = q_i t_e$. Движение веществ удобно рассматривать с помощью диаграмм в координатах $V-t$, т.к. концентрация движущегося вещества является в общем случае функцией этих переменных. На рис. 26а приведены $V-t$ диаграммы движения фронтов двух первых веществ в цепочке последовательных реакций для случая $q_1 \geq q_2$. Видно, что область существования вещества ② занимает объем $0 \div V_{e1}$ и разделяется на два диапазона: $0 \div V_{e2}$ и $V_{e2} \div V_{e1}$.

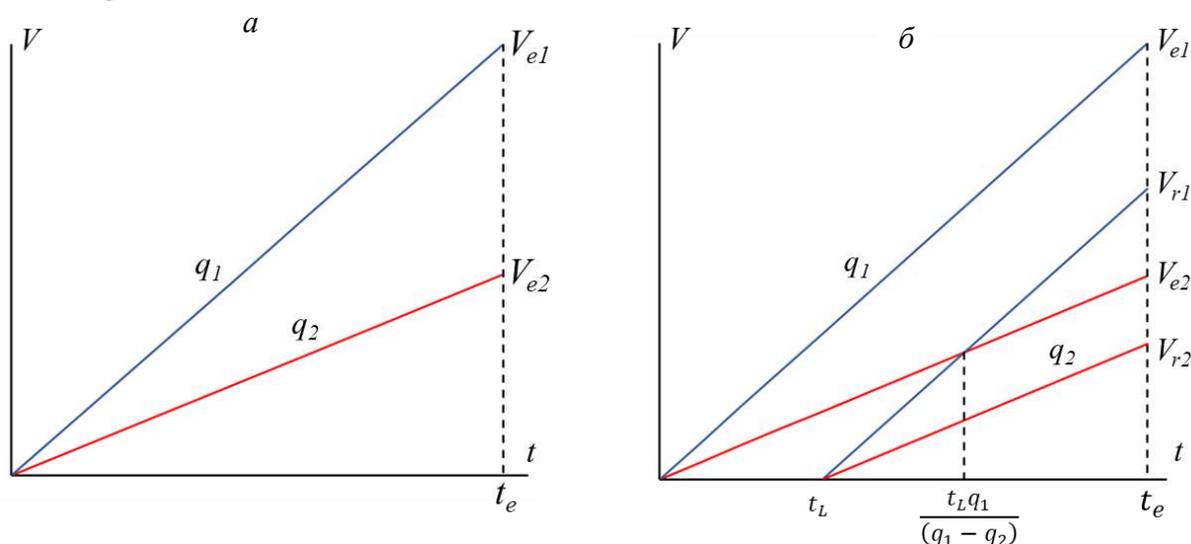


Рисунок 26. $V-t$ диаграммы движения в хроматографической колонке веществ ① и ② (синие и красные линии, $q_1 \geq q_2$) во временных интервалах: а – $t_e \leq t_L$; б – $t_e > \frac{t_L q_1}{(q_1 - q_2)}$.

В момент t_L в сосуде заканчивается раствор с веществами ① и ②, далее в хроматографическую колонку поступает чистый элюент с той же скоростью Q . Тылы веществ V_{r1} и V_{r2} отдаляются от начала колонки со скоростями q_1 и q_2 , линии фронта и тыла образуют коридоры веществ ① и ② (рис. 26б). Во временном интервале $t_L \leq t_e \leq \frac{t_L q_1}{(q_1 - q_2)}$ вещество ② заключено в объеме хроматографической колонки $V_{r2} \div V_{e1}$, состоящем из трех диапазонов: $V_{r2} \div V_{r1}$, $V_{r1} \div V_{e2}$ и $V_{e2} \div V_{e1}$. В момент $t_L \frac{q_1}{q_1 - q_2}$ тыл V_{r1} вещества ① обгоняет фронт V_{e2} вещества ② (рис. 26б), после этого коридоры веществ расходятся, а границы диапазонов меняются: $V_{r2} \div V_{e2}$, $V_{e2} \div V_{r1}$ и $V_{r1} \div V_{e1}$.

Нахождение $\frac{dN_2}{dV}$ в каждом диапазоне каждого временного интервала путем решения уравнения (3) материального баланса дает профиль концентрации вещества ② во всей области его существования в зависимости от времени (рис. 27). Интересно заметить, что в целом сохраняется подвижное равновесие дочернего вещества, тогда как его распределение меняется во времени и пространстве.

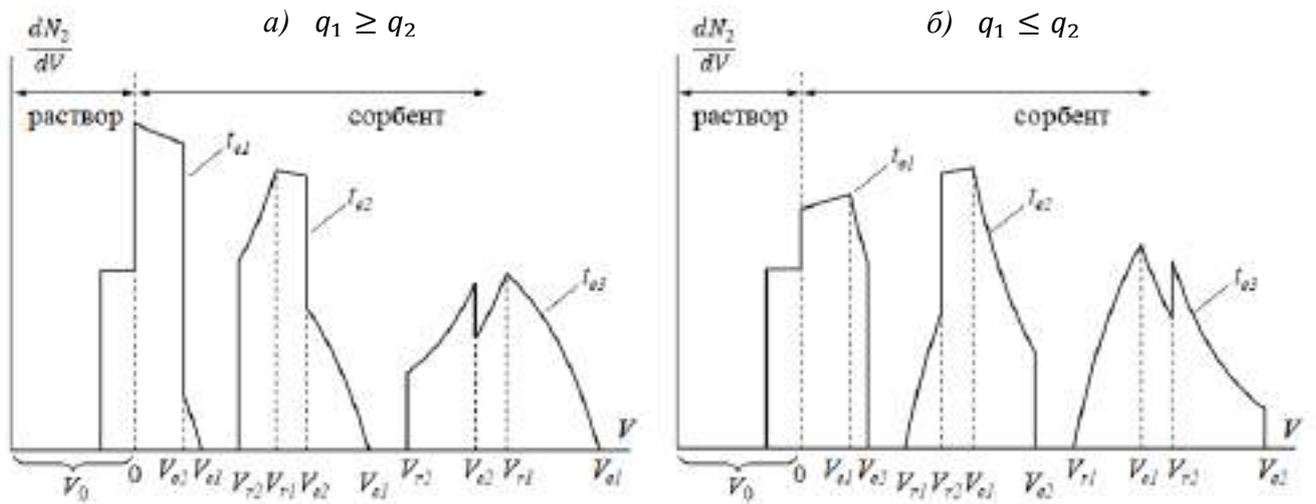


Рисунок 27. Распределения вещества (2), возникающие в разные моменты t_e элюирования: $a - q_1 \geq q_2$, $0 \leq t_{e1} \leq t_L$, $t_L \leq t_{e2} \leq t_L \frac{q_1}{q_1 - q_2}$ и $t_{e3} \geq t_L \frac{q_1}{q_1 - q_2}$; $b - q_1 \leq q_2$, $0 \leq t_{e1} \leq t_L$, $t_L \leq t_{e2} \leq t_L \frac{q_2}{q_2 - q_1}$ и $t_{e3} \geq t_L \frac{q_2}{q_2 - q_1}$ ($V_0 = 10$ мл, $t_L = 2.5$ мин, $t_{e1} = 1.8$ мин, $t_{e2} = 6.3$ мин, $t_{e3} = 12.5$ мин, $\lambda_1 = 7.7 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$, $\lambda_2 = 2.4 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$; $a - q_1 = 3$ мл/мин, $q_2 = 2.2$ мл/мин; $b - q_1 = 2.2$ мл/мин, $q_2 = 3$ мл/мин).

Подобным образом в работе рассмотрено изменение распределения вещества (3) в хроматографической колонке в зависимости от времени элюирования. Проанализированы закономерности появления определенных величин в уравнениях $\frac{dN_i}{dV} = f(t_e, V)$, $i = 1 \div 3$ (в их выражениях участвуют те же счетчики $j = 1 \div i$, $k = j \div i$, что и в уравнении (1)):

1. Величина $\Delta_0^k = \lambda_1 t_e + (\lambda_i - \lambda_1) \frac{V}{q_k}$ появляется, когда точка (t_e, V) на $V-t$ диаграмме лежит внутри коридора вещества (K) $((t_e, V) \in 0(V_{rk}) \div V_{ek})$.
2. Величина $\Delta_m^k = \lambda_m t_e + (\lambda_k - \lambda_m) \frac{V_{em} - V}{q_m - q_k}$, $m = j \div k - 1$ появляется при пересечении пути дифференциального элемента $dV(K)$ с фронтом V_{em} вещества (M) $(\text{path } dV(K) \cap V_{em})$.
3. Величина $\Delta_m^k + r_m^k$, где $r_m^k = -\left(\lambda_m - \lambda_1 + (\lambda_k - \lambda_m) \frac{q_m}{q_m - q_k}\right) t_L$, $m = j \div k - 1$ появляется при пересечении пути $dV(K)$ с тылом V_{rm} вещества (M) $(\text{path } dV(K) \cap V_{rm})$.

Сведение уравнений $\frac{dN_i}{dV} = f(t_e, V)$ к общему виду оказалось возможным в рамках структуры уравнения (1), в котором вместо $e^{-\lambda_k t}$ и $\prod_{j \neq k}^i (\lambda_j - \lambda_k)$ использовали функционалы b и $\Pi(\lambda_{k,j})$, т.е. по аналогии:

$$\frac{dN_i}{dV}(t_e, V) = \sum_{j=1}^i \left[\frac{dN_j^0}{dV} \cdot \left(\prod_{k=j}^{i-1} \lambda_k \right) \cdot \left(\sum_{k=j}^i \frac{b}{\Pi(\lambda_{k,j})} \right) \right] \quad (4)$$

Функционал b содержит величины Δ_0^k , Δ_m^k , $\Delta_m^k + r_m^k$ при выполнении условия их появления, а $\Pi(\lambda_{k,j})$ представляет собой произведение разностей постоянных распада и комбинированных констант: $\Lambda_0 = \lambda_1 + k_0(\lambda_2 - \lambda_1)$, где $k_0 = \frac{q_3}{q_2}$, $\Lambda_1 = \lambda_1 + k_1(\lambda_2 - \lambda_1)$, где $k_1 = \frac{q_1 - q_3}{q_1 - q_2}$. Выражения для входящих в уравнение (4) членов b и $\Pi(\lambda_{k,j})$ представлены в табл. 7.

Таблица 7. Составляющие уравнения (4) нахождения концентрации $\frac{dN_i}{dV}(t_e, V)$ в произвольный момент t_e элюирования в координате V хроматографической колонки.

i	j	$\frac{dN_j^0}{dV} \left(\prod_{k=j}^{i-1} \lambda_k \right)$	k	$\Pi(\lambda_{k,j})$	b	условие появления в уравнении (4)
1	1	$\frac{dN_1^0}{dV}$	1	1	$e^{-\Delta_1^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r1}) \div V_{e1}$
2	1	$\frac{dN_1^0}{dV} \lambda_1$	1	$\lambda_2 - \lambda_1$	$e^{-\Delta_1^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r1}) \div V_{e1}$
			2	$\lambda_1 - \lambda_2$	$e^{-\Delta_2^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r2}) \div V_{e2}$
					$\text{sgn}(q_1 - q_2)e^{-\Delta_1^2}$	path $dV(2) \cap V_{e1}$
				$-\text{sgn}(q_1 - q_2)e^{-\Delta_1^2 - r_1^2}$	path $dV(2) \cap V_{r1}$	
	2	$\frac{dN_2^0}{dV}$	2	1	$e^{-\Delta_2^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r2}) \div V_{e2}$
3	1	$\frac{dN_1^0}{dV} \lambda_1 \lambda_2$	1	$(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)$	$e^{-\Delta_1^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r1}) \div V_{e1}$
				$(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \Lambda_0)$	$e^{-\Delta_2^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r2}) \div V_{e2}$
			2	$(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \Lambda_1)$	$\text{sgn}(q_1 - q_2)e^{-\Delta_1^2}$	path $dV(2) \cap V_{e1}$
					$-\text{sgn}(q_1 - q_2)e^{-\Delta_1^2 - r_1^2}$	path $dV(2) \cap V_{r1}$
			3	$(\lambda_1 - \lambda_3)(\Lambda_0 - \lambda_3)$	$k_0 e^{-\Delta_3^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r3}) \div V_{e3}$
					$\text{sgn}(q_1 - q_3)k_1 e^{-\Delta_1^3}$	path $dV(3) \cap V_{e1}$
				$(\lambda_1 - \lambda_3)(\Lambda_1 - \lambda_3)$	$-\text{sgn}(q_1 - q_3)k_1 e^{-\Delta_1^3 - r_1^3}$	path $dV(3) \cap V_{r1}$
				$(\Lambda_0 - \lambda_3)(\Lambda_1 - \lambda_3)$	$\text{sgn}(q_2 - q_3)(k_0 - k_1)e^{-\Delta_2^3}$	path $dV(3) \cap V_{e2}$
					$-\text{sgn}(q_2 - q_3)(k_0 - k_1)e^{-\Delta_2^3 - r_2^3}$	path $dV(3) \cap V_{r2}$
	2	$\frac{dN_2^0}{dV} \lambda_2$	2	$\lambda_3 - \Lambda_0$	$e^{-\Delta_2^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r2}) \div V_{e2}$
					$e^{-\Delta_3^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r3}) \div V_{e3}$
			3	$\Lambda_0 - \lambda_3$	$\text{sgn}(q_2 - q_3)e^{-\Delta_2^3}$	path $dV(3) \cap V_{e2}$
				$-\text{sgn}(q_2 - q_3)e^{-\Delta_2^3 - r_2^3}$	path $dV(3) \cap V_{r2}$	
3	$\frac{dN_3^0}{dV}$	3	1	$e^{-\Delta_3^0}$	$(t_e, V) \in 0(V_{r3}) \div V_{e3}$	

В практически важном случае, когда сорбция материнского вещества сорбентом велика, и его подвижностью в хроматографической колонке можно пренебречь ($R_1 = q_1/Q \rightarrow 0$), предложенная модель описывает работу радионуклидного генератора, в котором материнский радионуклид удерживается в тонком начальном слое сорбента, а дочерние радионуклиды непрерывно отделяются. Если подвижность вещества (3) в колонке также стремится к нулю, единственным диапазоном его существования остается $0 \div V_{e2}$, в котором его концентрация описывается уравнением:

$$\frac{dN_3}{dV} = \frac{\lambda_2 \lambda_1}{(\lambda_3 - \lambda_1) q_2} N_1^0 \left(e^{-\lambda_1 t_e - (\lambda_2 - \lambda_1) \frac{V}{q_2}} - e^{-\lambda_3 t_e - (\lambda_2 - \lambda_3) \frac{V}{q_2}} \right) \quad (5)$$

В колонке устанавливается подвижное равновесие, когда член уравнения (5), содержащий $e^{-\lambda_3 t_e}$, становится пренебрежимо мал. Равновесные распределения веществ (2) и (3), выраженные в виде объемной активности, становятся близки независимо от соотношения постоянных распада дочерних веществ: $\frac{dA_3}{dV} \approx \frac{dA_2}{dV} = \frac{\lambda_2}{q_2} A_1^0 e^{-\lambda_1 t_e - (\lambda_2 - \lambda_1) \frac{V}{q_2}}$.

Экспериментальное изучение распределений веществ, образующихся в достаточно длинной колонке при соотношении скоростей $q_2 > q_3 \approx q_1 \rightarrow 0$, проводили с помощью $^{223,224}\text{Ra} \rightarrow ^{219,220}\text{Rn} \rightarrow ^{211,212}\text{Pb}$ генератора (рис. 28).

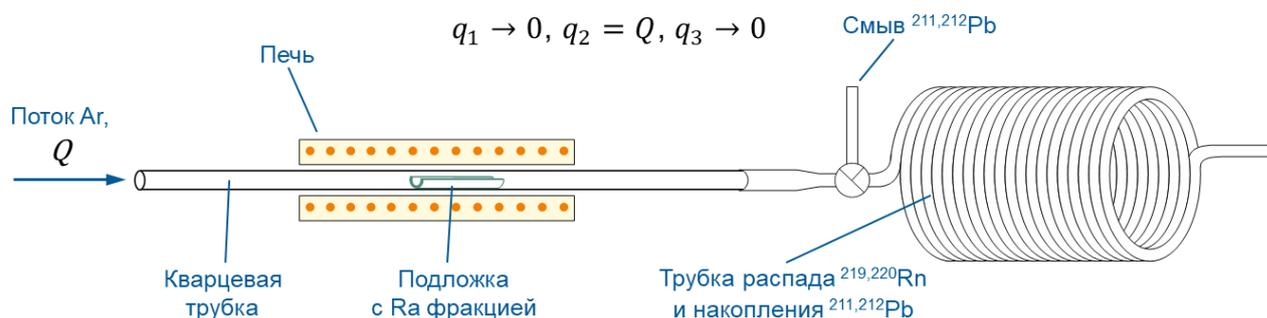


Рисунок 28. Схема $^{223,224}\text{Ra} \rightarrow ^{219,220}\text{Rn} \rightarrow ^{211,212}\text{Pb}$ генератора.

Радиевую фракцию, выделенную из облученного протонами тория, выпаривали на кварцевой подложке, которую затем помещали в кварцевую трубку, нагревали в трубчатой печи и сдували радон потоком аргона в полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 2.4 мм. Степень возгонки радона достигала максимума $\sim 90\%$ при температуре около 800°C . Пустой объем от стартовой позиции до трубки распада составлял 0.20-0.25 см^3 , при скорости Q потока аргона 50 мл/мин потери ^{219}Rn из-за распада по пути к трубке не превышали 5%.

Двигаясь в трубке в потоке аргона, изотопы радона $^{219,220}\text{Rn}$ распадались в изотопы свинца $^{211,212}\text{Pb}$. На рис. 29а показано распределение ^{211}Pb для разной длительности разделения в виде зависимости общей активности ^{211}Pb , накопленной в трубке, от ее длины. Расчетные кривые получены интегрированием уравнения (5), т.е. в предположении, что радон движется в трубке со скоростью аргона ($q_2 = Q$), а образующиеся изотопы свинца оседают на стенках трубки ($q_3 = 0$). Распределение ^{211}Pb по длине трубки становится равновесным и практически не меняется спустя 5-7 периодов полураспада (~ 4 ч.).

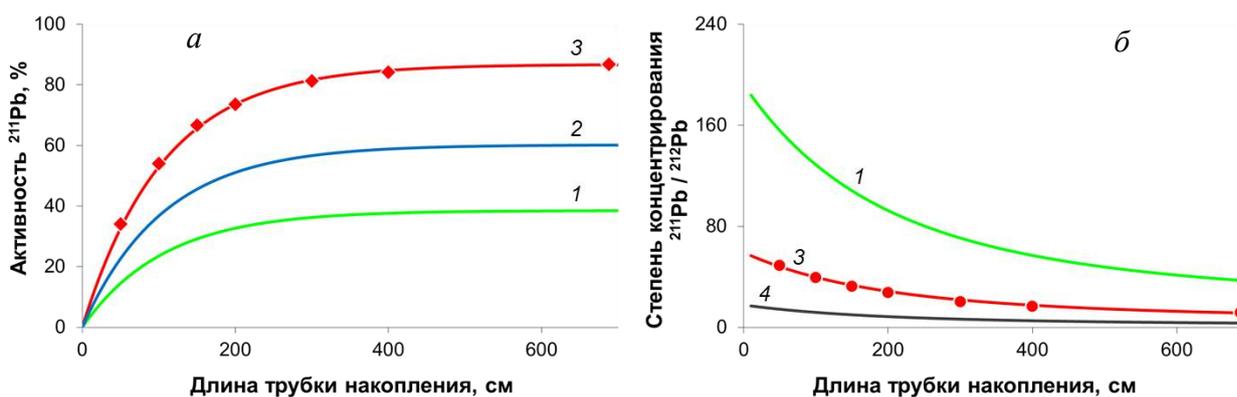


Рисунок 29. Общая активность ^{211}Pb (а) и степень концентрирования ^{211}Pb относительно ^{212}Pb (б) в зависимости от длины трубки накопления для разной длительности разделения, ч: 1 – 0.5; 2 – 1; 3 – 4.15; 4 – 30. Температура 800°C , расход аргона 50 мл/мин.

Цепочки $^{223}\text{Ra} \rightarrow ^{219}\text{Rn} \rightarrow ^{211}\text{Pb}$ и $^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{220}\text{Rn} \rightarrow ^{212}\text{Pb}$ подобны, однако вследствие того, что $\lambda(^{219}\text{Rn}) \gg \lambda(^{220}\text{Rn})$, распределение ^{211}Pb в трубке получается более компактным, сжатым, чем распределение ^{212}Pb , а из-за того, что $\lambda(^{211}\text{Pb}) \gg \lambda(^{212}\text{Pb})$, распределение ^{211}Pb быстрее становится равновесным. Следовательно, за счет разницы в постоянных распада

возможно сконцентрировать ^{211}Pb относительно ^{212}Pb . Устремляя в уравнении (5) длительность t_e разделения и объем V трубки к нулю: $\lim_{t_e, V \rightarrow 0} \left(\frac{dA_3}{dV} \right) = \frac{\lambda_3 \lambda_2}{Q} A_1^0 \left(t_e - \frac{V}{Q} \right)$, находим

$$K_{\max}(^{211}\text{Pb}) = \lim_{t_e, V \rightarrow 0} \left(\frac{dA(^{211}\text{Pb})/A^0(^{224}\text{Ra})}{A^0(^{223}\text{Ra})/dA(^{212}\text{Pb})} \right) = \frac{\lambda(^{211}\text{Pb})\lambda(^{219}\text{Rn})}{\lambda(^{212}\text{Pb})\lambda(^{220}\text{Rn})} \approx 250$$

Другими словами, в начальный момент разделения на начальном участке трубки активность ^{211}Pb будет в ~ 250 раз выше относительно ^{212}Pb , чем перед разделением. На рис. 296 представлены зависимости степени концентрирования ^{211}Pb от длины трубки накопления для разной длительности разделения. Экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами расчетов.

По достижении равновесного распределения ^{211}Pb его смывали со стенок трубки тремя порциями по 1 мл раствора 0.1 М НСl. Время извлечения ^{211}Pb составляло 5-6 минут, общий выход – не менее 80%, радионуклидная чистота превышала 99.9% (без учета ^{212}Pb).

На практике хроматографическая система состоит из элементов конечного объема, например, колонка с сорбентом и элюат, или соединенные последовательно колонки с разными сорбентами. Для хроматографического разделения обычно используют смену элюента. Применение предложенного подхода к системам более сложным, чем колонка бесконечной длины, продемонстрировано на примере цепочки $^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{221}\text{Fr} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ (рис. 30).

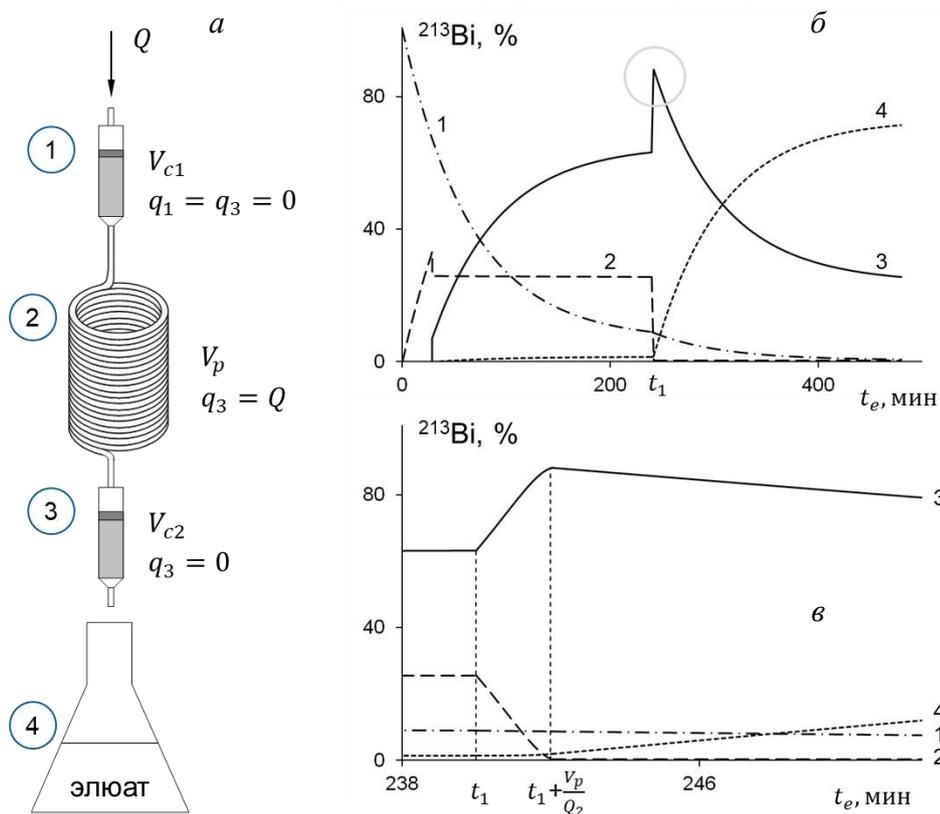


Рисунок 30. Распределение ^{213}Bi в элементах прямоточного двух-колоночного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора (а) до и после момента t_1 повышения скорости элюента $Q_1 \rightarrow Q_2$; б – общий график; в – район момента t_1 (1 – первая колонка $V_{c1} = 0.34$ мл; 2 – трубка $V_p = 20$ мл; 3 – вторая колонка $V_{c2} = 0.2$ мл; 4 – элюат; $Q_1 = 0.7$ мл/мин; $Q_2 = 10$ мл/мин; $t_1 = 240$ мин; общее время элюирования $t_e = 480$ мин).

Первая колонка заполнена сорбентом со свободным объемом V_{c1} , в начальном слое которого адсорбирован ^{225}Ac ($q_1 = 0$). Она соединена со второй колонкой, содержащей сорбент со свободным объемом V_{c2} , посредством трубки объемом V_p . В некоторый момент начинается движение элюента с объемной скоростью Q , при этом ^{221}Fr движется везде со скоростью элюента ($R_2 = q_2/Q = 1$), подвижность ^{213}Bi в трубке также равна единице, а в обеих колонках – нулю. На рис. 30б показано, как меняется распределение ^{213}Bi в элементах хроматографической системы со временем. Общее количество ^{221}Fr и ^{213}Bi в хроматографической системе в любой момент времени равно $N_2^0 e^{-\lambda_1 t_e}$ и $N_3^0 e^{-\lambda_1 t_e}$, соответственно. То есть, система в целом

остается в состоянии подвижного равновесия, тогда как в ее элементах происходит перераспределение веществ. Спустя 5-6 периодов полураспада ^{213}Bi (~240 мин.) после начала движения элюента количества ^{213}Bi в элементах системы становятся практически постоянными, т.е. достигается первое равновесное распределение ^{213}Bi . При малом объеме колонок количество ^{213}Bi , накопленного на второй колонке, зависит от времени $\frac{V_p}{Q}$ его нахождения в трубке, соединяющей обе колонки. Максимум **равновесного** накопления соответствует $\frac{V_p}{Q} = \frac{\ln(\lambda_2/\lambda_3)}{(\lambda_2 - \lambda_3)}$, а его величина составляет немногим более 70% и объясняется тем, что при заданном объеме V_p трубки пропускание элюента с низкой скоростью ведет к высокому содержанию ^{213}Bi в первой колонке и в трубке (рис. 30а), а с ростом скорости увеличивается доля ^{213}Bi в элюате, поскольку время пребывания ^{221}Fr в трубке (т.е. степень его распада в ^{213}Bi) уменьшается. Накопить больше ^{213}Bi на второй колонке можно в **неравновесных** условиях, увеличив скорость элюента $Q_1 \rightarrow Q_2$ (момент t_1 на рис. 30б, в). После этого наблюдается резкий рост количества ^{213}Bi до ~ 90% на второй колонке и практически зеркальное падение содержания ^{213}Bi в трубке. Фактически происходит вытеснение из трубки во вторую колонку более концентрированного раствора ^{213}Bi менее концентрированным. В момент $t_1 + \frac{V_p}{Q_2}$ концентрированный раствор в трубке заканчивается, и рост количества ^{213}Bi на второй колонке прекращается. Далее хроматографическая система стремится ко второму равновесному распределению, характерному для скорости Q_2 , и спустя еще ~ 4 часа достигает его (рис. 30б). Таким образом, чтобы извлечь из второй колонки ~ 90% ^{213}Bi , надо закончить пропускание элюента в момент $t_1 + \frac{V_p}{Q_2}$.

Реализация генераторных систем получения ^{213}Bi , основанных на длительном отделении ^{221}Fr от ^{225}Ac , подразумевает пропускание больших объемов элюента, т.е. в первую очередь требуются сорбенты с высокой адсорбцией ^{225}Ac и слабым удерживанием ^{221}Fr . С этой целью в работе испытаны различные катионообменные, неорганические, экстракционно-хроматографические сорбенты, часть из которых представлены выше. В большинстве экспериментов использовали смолу Actinide Resin (экстрагент ди-(2-этилгексил)метандифосфоновая кислота) демонстрирующую высокое сродство к Ac(III) , значения коэффициентов удерживания k' Ac(III) при сорбции из разбавленных растворов минеральных кислот превышают 10^5 .

Трудность исследования свойств ионов Fr(I) связана с отсутствием у этого элемента долгоживущих изотопов, поэтому на основе разработанной математической модели был предложен способ изучения хроматографического поведения дочерних короткоживущих радионуклидов, образующихся в генераторных парах, таких как $^{225}\text{Ac}/^{221}\text{Fr}$. Способ применялся в двух вариантах.

В первом варианте определялись подвижность R и коэффициент удерживания $k' = \frac{1-R}{R}$ дочернего радионуклида в том же сорбенте, на котором адсорбирован материнский, из кривой элюирования, состоявшей в общем случае из двух частей (рис. 31). На начальном участке кривой элюирования общее количество ^{221}Fr складывалось из ^{221}Fr , находившегося к началу элюирования в подвижном равновесии с ^{225}Ac , и из ^{221}Fr , образующегося и смываемого непосредственно в ходе элюирования, или в потоке. Первый из упомянутых вымывался хроматографическим пиком в небольшом объеме раствора, или болюсом. Определяя объем V_{max} элюата, соответствующий максимуму пика, находили подвижность болюсного ^{221}Fr :

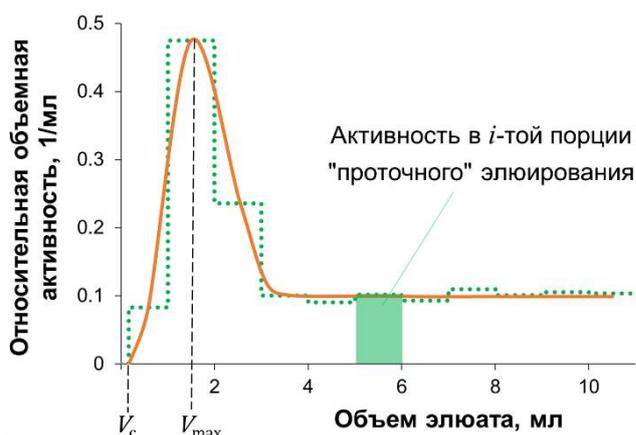


Рисунок 31. Кривая элюирования ^{221}Fr из колонки со смолой Actinide Resin раствором 0.0025 M NH_4Cl (pH 6.8).

активности ^{221}Fr давал более точные и воспроизводимые результаты. Полученные значения коэффициентов удерживания $k' \text{ Fr(I)}$ на смоле Actinide Resin из растворов кислот HCl , HClO_4 и HNO_3 различной концентрации и из нейтральных растворов NH_4Cl и NaCl свидетельствуют о слабом удерживании ионов франция в сорбенте даже в разбавленных растворах (табл. 8).

Поэтому во втором варианте колонку с сорбентом Actinide Resin, содержащим ^{225}Ac , использовали как источник непрерывно вымываемого ^{221}Fr для изучения его сорбции в других сорбентах. К выходу из колонки с Actinide Resin присоединяли одну или несколько последовательно соединенных колонок, заполненных исследуемым сорбентом. При непрерывном пропускании элюента в течение достаточно долгого времени в хроматографической системе устанавливалось радиоактивное равновесие, и в колонках формировалось равновесное распределение ^{221}Fr и ^{213}Bi . Измеряя активность радионуклидов в колонках и используя предложенную математическую модель, вычисляли коэффициенты удерживания этих элементов исследуемым сорбентом. Описанным способом была изучена сорбция ^{221}Fr и ^{213}Bi на катионообменных смолах Dowex 50×8 и AG MP-50, на неорганическом сорбенте T-35 («Термоксид», г. Заречный, Россия) на основе гидратированного оксида циркония, модифицированного ферроцианидом никеля-калия, и на композитном сорбенте AMP-PAN (Triskem), содержащем фосфоромолибдат аммония, внедренный в гранулы полиакрилонитрила (табл. 8). Способ применим в широком диапазоне $k' \text{ Fr(I)}$ ($10^{-1} - 10^3$).

Таблица 8. Значения коэффициентов удерживания $k' \text{ Fr(I)}$ и Bi(III) для различных сорбентов.

Стационарная фаза (сорбент)	Подвижная фаза (элюент)	$k' \text{ Fr(I)}$	$k' \text{ Bi(III)}$
Actinide Resin	0.01-3 M HNO_3 , HClO_4 , HCl	0.2-5	-
	0.002-0.1 M NaCl , NH_4Cl	1-10	-
	0.25 M HNO_3	0.4	$4 \cdot 10^3$
Dowex 50×8	0.25 M HNO_3	10^2	$> 6 \cdot 10^4$
AG MP-50	0.25 M HNO_3	$4 \cdot 10^2$	$> 5 \cdot 10^4$
	0.2 M HCl	$5 \cdot 10^2$	-
	0.017 M NaCl , pH 6	10^3	$> 5 \cdot 10^4$
AMP-PAN	0.25 M HNO_3	$2.5 \cdot 10^2$	$> 3 \cdot 10^4$
T-35	1 M NH_4Cl , pH 6.8	$5 \cdot 10^2$	$> 5 \cdot 10^4$

$$R^b = V_c / V_{\text{max}} \quad (b - \text{bolus}). \text{ Затем}$$

кривая элюирования достигала плато, и в последующих порциях наблюдали только "проточную" активность ^{221}Fr (объемная активность ^{221}Fr в i -той порции показана на рис. 31 зеленым прямоугольником). Высота плато зависит от распада ^{221}Fr за время движения по колонке, из которого определяли подвижность "проточно" образующегося ^{221}Fr : $R^f = q^2 / Q$ (f – flow).

Для ^{221}Fr , чей период полураспада меньше пяти минут, способ определения подвижности ионов из "проточной"

Опубликованных данных по свойствам Fr(I) крайне мало, тогда как сорбция ионов остальных щелочных металлов изучена хорошо. Поэтому интересно сравнить результаты по

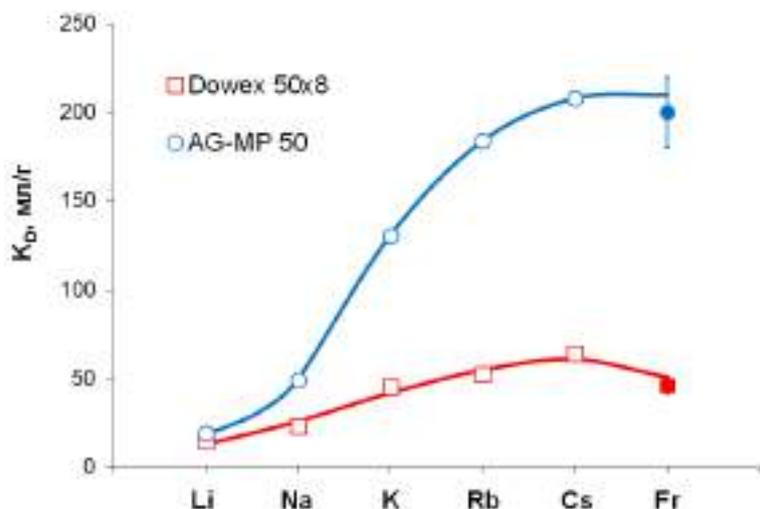


Рисунок 32. Массовые коэффициенты распределения ионов щелочных металлов при сорбции на Dowex 50×8 и AG MP-50 из растворов 0.25 М HNO₃ или HCl.

²²¹Fr, полученные в настоящей работе, с данными для других щелочных металлов. На рис. 32 представлены массовые коэффициенты распределения K_D в ряду щелочных металлов при сорбции смолами Dowex 50×8 и AG MP-50. Учитывая, что данные для ионов всех металлов, кроме Fr(I), получены в статических экспериментах, а значения K_D Fr(I) определены в динамических условиях проточного элюирования, сходимость результатов можно считать удовлетворительной, а

данные для Fr(I) – укладывающимися в общую тенденцию.

Как правило, величины подвижности ионов Fr(I) в изученных сорбентах, определенные из болюсной и "проточной" активности совпадали, т.е. свойства равновесного ²²¹Fr, накопленного к началу элюирования, и ²²¹Fr, образующегося и смываемого непосредственно в ходе элюирования, не различались. Исключение составил неорганический сорбент на основе гидратированного диоксида титана (марка Т-5(100) «Термоксид»), демонстрирующий прочное удерживание As(III) в нейтральных и слабокислых растворах. Из рис. 33а следует, что подвижность R^b равновесного ²²¹Fr, оцененная по вымыванию хроматографического пика, является функцией только концентрации элюента: для вымывания максимума пика требуется одинаковое количество раствора независимо от его скорости. В то же время, подвижность R^f "проточного" ²²¹Fr снижается с ростом скорости элюента (рис. 33б). Видно, что $R^f < R^b$, и только для малых скоростей элюента и малых концентраций раствора NH₄Cl значения R^f приближаются к значениям R^b . Также было обнаружено, что подвижность "проточного" ²²¹Fr снижается с уменьшением длины хроматографической колонки.

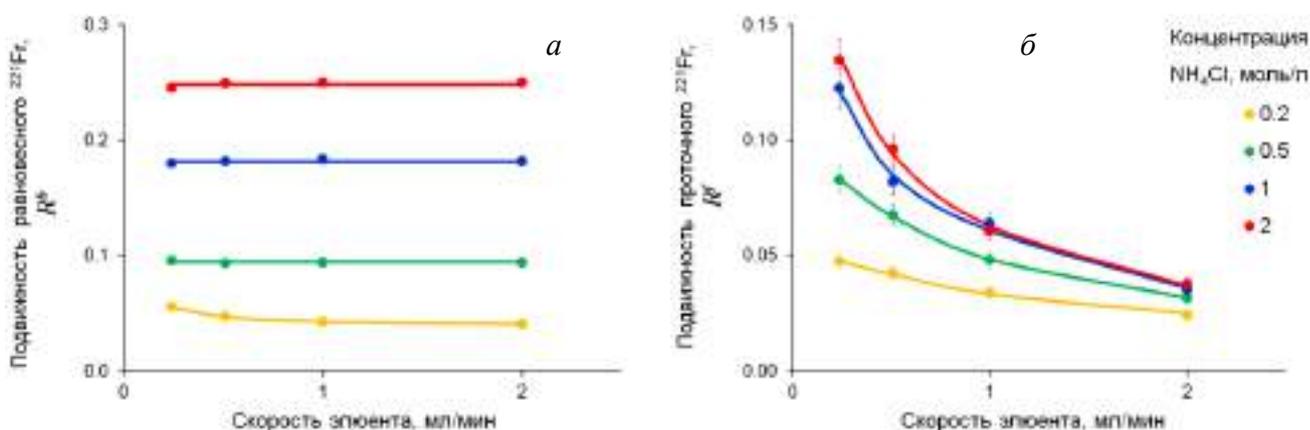
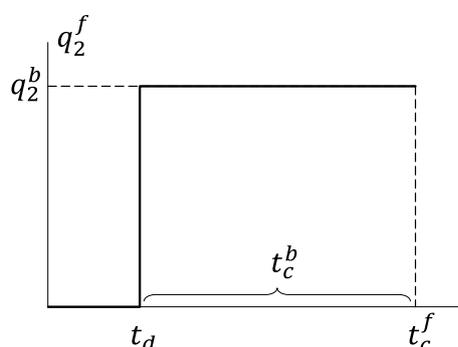


Рисунок 33. Подвижность равновесного (а) и "проточного" (б) ²²¹Fr в сорбенте Т-5(100) в зависимости от скорости пропускания раствора NH₄Cl (рН 6.8) и его концентрации.

Такое поведение "проточного" ^{221}Fr можно объяснить, предположив, что скорость его движения непостоянна. После образования из ^{225}Ac в начальной части колонки "горячий" ^{221}Fr некоторое время движется медленно, а затем постепенно ускоряется и к выходу из колонки набирает максимальную скорость, в пределе – скорость равновесного ^{221}Fr , который к началу элюирования имел достаточно времени, чтобы "остыть", превратиться из "горячего" ^{221}Fr во



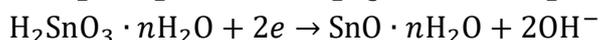
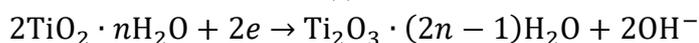
$\text{Fr}(\text{I})$. В первом приближении, зависимость скорости q_2^f движения проточного ^{221}Fr можно представить в виде Θ -функции, как показано на схеме: его скорость равна нулю в течение некоторого времени t_d с момента его образования (d – delay), а затем скачкообразно становится равной скорости q_2^b равновесного ^{221}Fr , т.е. $t_d = t_c^f - t_c^b$, где t_c^b, t_c^f – время нахождения в колонке равновесного и "проточно" образующегося ^{221}Fr . Величина t_d , определенная из экспериментальных данных, составила

196 ± 31 секунд и в пределах ошибки эксперимента не зависела ни от скорости пропускания раствора NH_4Cl , ни от его концентрации, ни от длины хроматографической колонки.

Подобное поведение наблюдали и при отделении дочернего ^{82}Rb (75 с) от материнского ^{82}Sr , адсорбированного на неорганическом сорбенте на основе гидратированного диоксида олова в форме α -оловянной кислоты $\text{H}_2\text{SnO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (Keeling & Walker, Великобритания). Полученное значение t_d являлось постоянной величиной равной 18.1 ± 4.1 секунд в исследованном диапазоне концентраций элюента 0.05-0.5 М NaCl (рН 6) и скорости его пропускания 0.24-7.5 мл/мин и не зависело от длины колонки.

Оба случая разделения – $^{225}\text{Ac}/^{221}\text{Fr}$ с помощью сорбента на основе TiO_2 и $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ с помощью сорбента на основе SnO_2 – имеют общие черты: i) неорганическим сорбентом служит оксид металла, обладающего двумя устойчивыми степенями окисления ($\text{Ti}^{4+}/\text{Ti}^{3+}$ и $\text{Sn}^{4+}/\text{Sn}^{2+}$); ii) дочерний радионуклид является щелочным металлом.

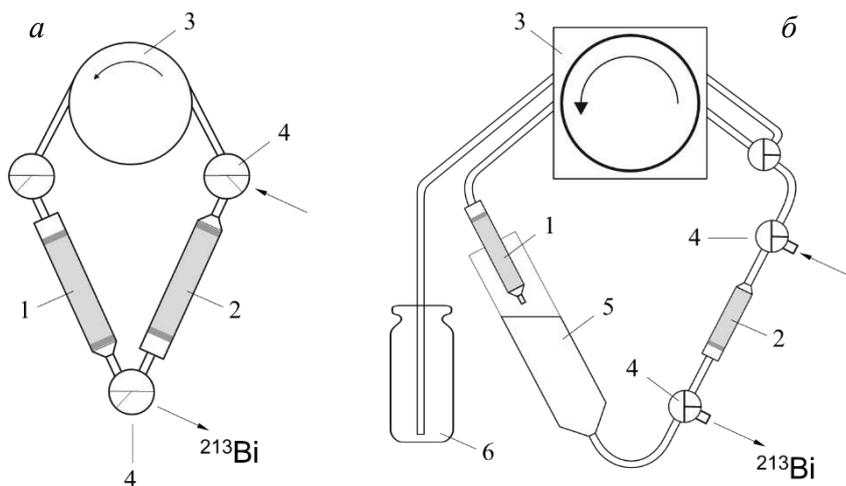
Вероятное объяснение наблюдаемого поведения ^{221}Fr и ^{82}Rb заключается в том, что радиоактивные превращения $^{225}\text{Ac} \xrightarrow{\alpha} ^{221}\text{Fr}$ и $^{82}\text{Sr} \xrightarrow{\beta} ^{82}\text{Rb}$ сопровождаются вылетом определенного количества конверсионных и оже-электронов. В случае, когда материнский радионуклид адсорбирован на неорганическом сорбенте на основе диоксида титана или олова, вылетающие электроны восстанавливают ближайшие ионы металла до низших степеней окисления $\text{Ti}^{4+} \rightarrow \text{Ti}^{3+}$ и $\text{Sn}^{4+} \rightarrow \text{Sn}^{2+}$. Протекающие окислительно-восстановительные реакции, формально записываемые в виде:



сопровождаются образованием гидроксил-ионов, что приводит к возникновению временной локальной щелочной среды в месте образования дочернего радионуклида. Подвижность ионов щелочных металлов в катионообменных сорбентах резко падает с ростом рН среды, т.е. величина t_d отражает время, за которое раствор элюента, протекающий через сорбент, восстанавливает подвижность дочернего радионуклида. В случае органических сорбентов, не проявляющих окислительно-восстановительных свойств, такого эффекта не наблюдалось. Данный пример иллюстрирует возможности предложенного подхода к кинетике радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения для изучения

свойств дочерних короткоживущих радионуклидов и процессов, протекающих непосредственно после их образования.

Полученные результаты по сорбции Ac(III), Fr(I) и Bi(III) послужили основой для разработки систем генерирования ^{213}Bi , в которых ^{221}Fr выступает в роли транспортного агента. При использовании в качестве сырья ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac такие системы позволяют получать ^{213}Bi с низким содержанием изотопов актиния $^{225,227}\text{Ac}$ и относительно долгоживущих продуктов распада $^{227}\text{Ac} - ^{227}\text{Th}$ и ^{223}Ra . С помощью прямоточной генераторной схемы (рис. 30), реализованной в виде лабораторного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора были изучены основные закономерности формирования распределений ^{221}Fr и ^{213}Bi . Для удобства практического использования исследовали замкнутые генераторные схемы с циркулирующей подвижной фазы. На рис. 34 представлены два варианта схем, в которых раствор, вытекающий из второй колонки, направляется на вход первой, образуя замкнутый контур.



Один цикл получения ^{213}Bi состоял из двух этапов. На первом в режиме циркуляции происходило непрерывное отделение ^{221}Fr от ^{225}Ac , адсорбированного на первой колонке, в течение ~ 4 часов. В результате система достигала состояния, когда ^{213}Bi , находясь в равновесии с материнским ^{225}Ac , пространственно был от него отделен и сконцентрирован на второй колонке. Подвижной фазой служили слабокислые (0.1-0.3 М HNO_3) или нейтральные солевые (0.05-0.15 М NaCl) растворы. В генераторе на схеме рис. 34а ^{221}Fr поступал непосредственно на вторую колонку. Параметры хроматографической системы были оптимизированы таким образом, что практически весь ^{221}Fr распадался в ^{213}Bi . В качестве сорбентов, в достаточной степени удерживающих ^{221}Fr , хорошо зарекомендовали себя катионообменная макропористая смола AG MP-50 и композитные сорбенты, содержащие специфичные к ионам тяжелых щелочных металлов соединения ферроцианид никеля-калия (Т-35, «Термоксид») и фосфомолибдат аммония (AMP-PAN, Triskem).

В генераторе, показанном на схеме рис. 34б, между двумя колонками помещали промежуточный сосуд с раствором для распада основной части ^{221}Fr . В этом случае роль второй колонки сводилась к концентрированию ^{213}Bi , который проявляет склонность к гидролизу в разбавленном растворе циркулирующей фазы и может быть удержан на большом числе сорбентов, обеспечивающих $k' \text{Bi(III)} \geq 10^3$. Оптимальные скорость циркуляции и объем раствора в промежуточном сосуде, вначале рассчитанные, а затем проверенные экспериментально, составили 1-1.5 мл/мин и 10-15 мл, соответственно. По достижении равновесного распределения около 70% ^{213}Bi накапливалось на второй колонке и 25% – в

промежуточном растворе. Применяя описанный выше (рис. 30) прием быстрого прокачивания этого раствора, довели долю ^{213}Bi на второй колонке до 90%.

На втором этапе извлекали ^{213}Bi из генератора. Объем сорбента во второй колонке составлял всего 0.3 мл, поэтому для десорбции ^{213}Bi требовалось небольшое количество раствора (рис. 35а), а процесс извлечения занимал 2-3 минуты. В работе исследовали десорбцию ^{213}Bi растворами хлористо- и йодистоводородной кислот, растворами ДТПА, ДОТА и их производных. Вообще говоря, можно использовать раствор любого десорбента, поскольку первая колонка с материнским ^{225}Ac не затрагивается, т.е. нет риска его потери или проскока в раствор извлекаемого ^{213}Bi . Представляется перспективной десорбция ^{213}Bi напрямую раствором биоконъюгата (белок + хелатор), в этом случае мечение биоконъюгата будет происходить непосредственно на второй колонке генератора, что значительно снизит время приготовления препарата. Кроме того, вторая колонка может быть сменной.

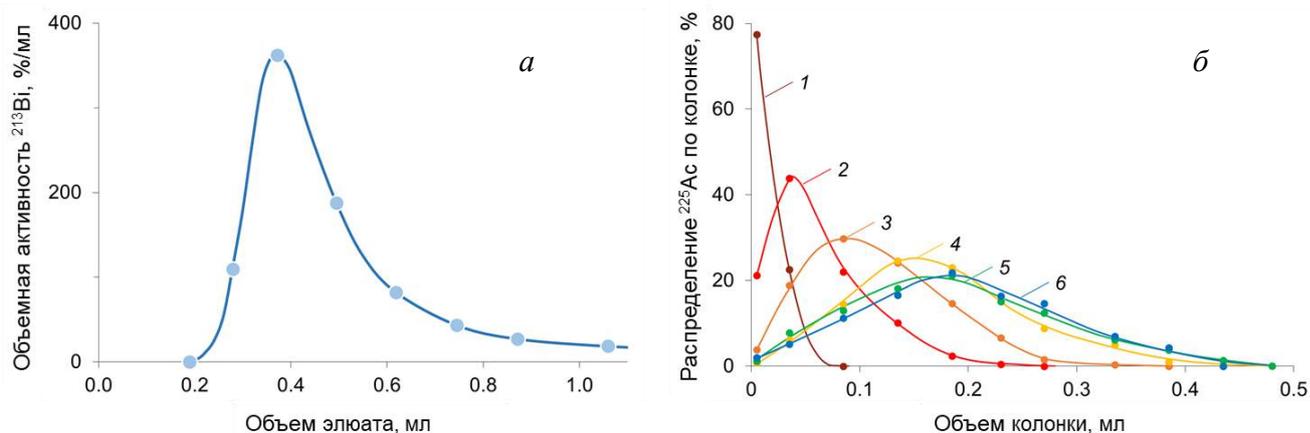


Рисунок 35. Типичная кривая вымывания ^{213}Bi из второй колонки (а) и распределение ^{225}Ac в первой колонке в зависимости от объема пропущенного раствора 0.25 М HNO_3 (б): 1 – 0 л; 2 – 1.5 л; 3 – 3 л; 4 – 4 л; 5 – 5 л; 6 – 6 л.

Длительность работы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, лимитируемая распадом материнского ^{225}Ac , составляла 4-6 недель. За это время через первую колонку проходило до 10 литров раствора. Как видно из рис. 35б, исходно узкое распределение ^{225}Ac размывается и постепенно стабилизируется, что способствует более равномерной радиационной нагрузке на сорбент. Доля ^{225}Ac , перешедшего с первой колонки на вторую, не превышала 0.2%.

Эффективность циркулирующего двухколоночного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, в котором ^{225}Ac содержался на колонке, заполненной смолой Actinide Resin, а ^{213}Bi концентрировали на колонке со смолой AG MP-50, сопоставили с эффективностью одноколоночного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора на основе смолы AG MP-50, разработанного в исследовательском центре Joint

Таблица 9. Результаты испытаний циркулирующего двухколоночного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора и одноколоночного генератора, разработанного JRC (Karlsruhe, Germany).

$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератор	Эффективность извлечения ^{213}Bi , % (0.1 М $\text{HCl}/0.1$ М KI)	Примесь (0.5 мл элюата), %			
		^{225}Ac	^{227}Ac	^{227}Th	^{223}Ra
Actinide Resin – AG MP-50 (данная работа)	73 ± 2 (0.5 мл)	$<10^{-6}$	$<10^{-8}$ *	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$
Одноколоночный AG MP-50 (JRC, Germany)	67 ± 2 (0.5 мл) 76 ± 3 (0.6 мл)	$2 \cdot 10^{-5}$	$<10^{-6}$ *	$<10^{-6}$	$10^{-4} - 10^{-3}$

* - расчетная оценка

Research Centre of the European Commission (JRC, Karlsruhe, Germany) и применяемого в большинстве клинических исследований (табл. 9). В оба генератора было загружено одинаковое сырье - ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac , выделенный из тория, облученного протонами средних энергий. Сравнительные испытания показали, что по стабильности и эффективности получения ^{213}Bi предложенный генератор не уступает наиболее распространенному сейчас генератору, а по содержанию в элюате ^{213}Bi долгоживущих примесей (изотопов актиния $^{225,227}\text{Ac}$ и продуктов распада $^{227}\text{Ac} - ^{227}\text{Th}$ и ^{223}Ra) значительно превосходит немецкий аналог.

Для терапии некоторых злокачественных опухолей требуется высокая активность ^{213}Bi – до 6 ГБк в препарате, вводимом пациенту. С увеличением активности ^{225}Ac в генераторе возрастает радиационная нагрузка на сорбент. Поскольку преимуществом неорганических сорбентов перед органическими является высокая радиационная стойкость, в данной работе была рассмотрена применимость первых в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе, в частности, сорбента Т-39 («Термоксид»), содержащего 96% ZrO_2 и 4% Y_2O_3 . В результате изучения кинетики сорбции Bi(III) в статических и динамических условиях было предложено использовать сорбент Т-39 в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе обратного действия (рис. 36), когда из раствора адсорбируется дочерний ^{213}Bi , а удерживание материнского ^{225}Ac пренебрежимо мало. Наилучшее разделение ^{213}Bi и ^{225}Ac было достигнуто в среде 0.1 М HNO_3 , в которой переход ионов Bi(III) из слабосвязанного

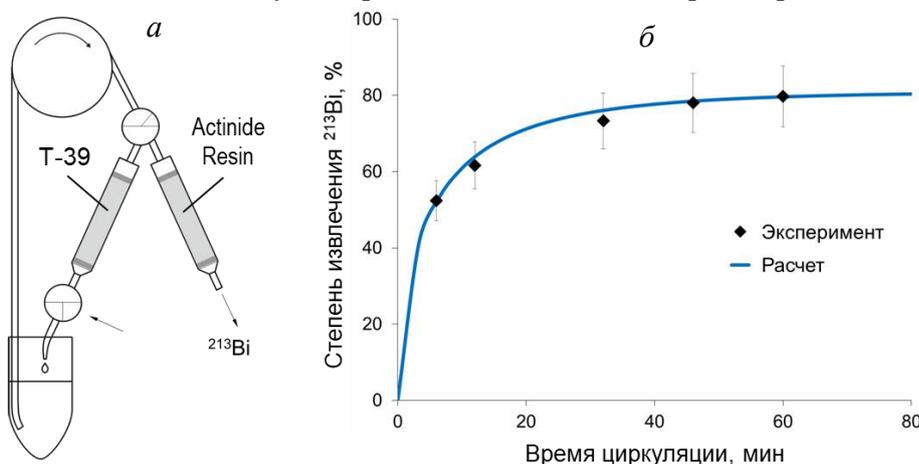


Рисунок 36. Схема обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, работающего в режиме циркуляции (а), и зависимость степени извлечения ^{213}Bi от времени циркуляции (б).

в сильносорбируемое состояние происходил сравнительно медленно. Росту общего количества адсорбированных ионов Bi(III) способствовало увеличение времени контакта раствора с сорбентом за счет циркуляции раствора.

Цикл получения ^{213}Bi так же состоял из двух стадий. На стадии его концентрирования материнский раствор объемом 4-5 мл циркулировал по замкнутому контуру (рис. 36а) в течение времени, достаточного для достижения плато сорбции ^{213}Bi (рис. 36б) в колонке, содержащей 0.1-0.2 г сорбента Т-39. После промывки десорбировали ^{213}Bi раствором 1 М HCl , причем десорбат пропускали через колонку со смолой Actinide Resin объемом 0.1-0.15 мл для доочистки ^{213}Bi от радиоактивных и стабильных (в основном, ионов Zr^{4+} и Y^{3+} - продуктов растворения сорбента Т-39) примесей. Выход ^{213}Bi в первых 0.5 мл элюата составлял около 80%, примеси ^{225}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra в элюате ^{213}Bi не превышали 10^{-6} % (предел обнаружения).

Эффективность циркулирующих $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов, исследованных в данной работе, и качество получаемого ^{213}Bi были подтверждены лабораторными и предварительными биологическими испытаниями, проведенными совместно с Национальным медицинским исследовательским центром радиологии (НМИЦ радиологии, г. Обнинск) Министерства здравоохранения РФ.

Заключение

На примере ^{117m}Sn и ^{225}Ac изучены закономерности получения радионуклидов, предназначенных для медицинского использования, из мишеней, облученных протонами средних (70-200 МэВ) энергий. Получены сечения ядерных реакций, определяющие оптимальный диапазон энергий протонов и количество мишенного материала, масса которого составляет десятки грамм. Нагрев массивной мишени при интенсивном облучении определяет допустимую величину тока протонов, выбор материала оболочки мишени и ее конструкцию, что влияет на последующую переработку. Предложены методы химического отделения целевого радионуклида, образующегося в состоянии без носителя, от мишенного материала и радионуклидных примесей, состоящего из двух основных этапов: а) первичного разделения методом жидкость-жидкостной экстракции; б) концентрирования и очистки от примесей с помощью хроматографических методов. Разработанные методы выделения ^{117m}Sn и ^{225}Ac обеспечивают высокий химический выход и необходимую чистоту продуктов (табл. 10).

Таблица 10. Основные характеристики выделения ^{117m}Sn и ^{225}Ac .

Радионуклид	^{117m}Sn	^{225}Ac
Химический выход	75-85%	$\geq 85\%$
Радионуклидная чистота	$> 99.7\%$ (без ^{113}Sn)	$> 99.8\%$ (без ^{227}Ac)
Радиоизотопная примесь	$^{113}\text{Sn} < 0.3\%$	$^{227}\text{Ac} \sim 0.1\%$
Примесь мишенного материала	Sb, Ti < 1 мг/л	Th < 0.1 мг/л

Наличие радиоизотопных примесей является характерной чертой получения радионуклидов облучением протонами средних энергий. Содержание примеси ^{113}Sn в ^{117m}Sn зависит от изотопного состава мишенного материала и начальной энергии: при облучении ^{123}Sb протонами с энергией ≤ 70 МэВ образования ^{113}Sn не происходит. Поскольку регулировать подобным образом примесь ^{227}Ac в ^{225}Ac невозможно, наиболее вероятно использование ^{225}Ac в виде $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов. В работе предложены эффективные схемы генераторного получения ^{213}Bi , обеспечивающие необходимую чистоту дочернего продукта.

Выводы

1. Экспериментально определены сечения образования радионуклидов ^{117m}Sn , а также ^{113}Sn , $^{120m},^{122}\text{Sb}$, $^{118},^{119m},^{119g},^{121m},^{121g},^{123m}\text{Te}$ и $^{111},^{114m}\text{In}$ в реакциях протонов с энергией до 145 МэВ с сурьмой природного изотопного состава и со стабильными изотопами сурьмы ^{121}Sb и ^{123}Sb .
2. Разработан метод радиохимического выделения ^{117m}Sn высокой удельной активности из облученных мишеней, содержащих металлическую сурьму или интерметаллид TiSb , включающий экстракционное отделение мишенного материала и хроматографическую очистку продукта с помощью ионообменных смол. Получены образцы ^{117m}Sn активностью 2-5 ГБк и удельной активностью около 40 ГБк/мг Sn, использованные для проведения биологических и доклинических исследований.
3. Экспериментально определены сечения образования продуктов ядерных реакций скалывания $^{225},^{227}\text{Ac}$, $^{227},^{228}\text{Th}$ и ^{230}Pa , а также большого количества продуктов деления в тории, облученном протонами с энергией до 141 МэВ.
4. Разработан метод радиохимического выделения ^{225}Ac из облученных мишеней металлического тория, включающий экстракционное отделение мишенного материала и трехстадийную хроматографическую очистку, построенную на непрерывном движении

растворов, когда выходящий раствор предыдущей стадии служит входящим для следующей стадии. Получены образцы ^{225}Ac активностью 0.2 и 0.8 ГБк, обосновано применение метода для получения ^{225}Ac большой активности (до 100 ГБк).

5. Разработан метод выделения полезных побочных продуктов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$, интегрированный в процедуру получения целевого ^{225}Ac .

6. Изучены закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, изменения подвижной и неподвижной фаз и циркуляции раствора в замкнутом контуре. Разработан математический аппарат для определения концентрации дочерних веществ, движущихся в хроматографической системе. С помощью разработанного подхода определены коэффициенты удерживания $\text{Fr}(\text{I})$ различными сорбентами. Исследован процесс задержки проточно образующихся ^{221}Fr и ^{82}Rb в сорбентах на основе гидратированных оксидов металлов TiO_2 и SnO_2 .

7. Разработаны циркулирующие схемы прямого и обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов, обеспечивающих высокие выход и радионуклидную чистоту ^{213}Bi . Прямой генератор основан на непрерывном отделении и распаде промежуточного ^{221}Fr , обратный генератор, работающий на неорганическом сорбенте на основе $\text{ZrO}_2/\text{Y}_2\text{O}_3$, оптимизирован с учетом кинетики сорбции ^{213}Bi . Полученный ^{213}Bi использован в синтезе различных соединений, потенциально применимых в ядерной медицине.

8. Предложена газохимическая схема получения ^{211}Pb за счет непрерывного отделения короткоживущего ^{219}Rn от ^{223}Ra .

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях.

Статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus, RSCI:

1. **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, S.C. Srivastava. Production Yields of $^{117\text{m}}\text{Sn}$ from Natural Antimony Target in Proton Energy Range 145–35 MeV. // J. Labelled Comp. Radiopharm., 2007, v. 50, p. 611-612 (WoS, Scopus, Q2, импакт-фактор 1.9), 45%.

2. **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, A.A. Abramov, N.R. Togaeva, S.V. Khamianov, S.C. Srivastava. Production of no-carrier-added $^{117\text{m}}\text{Sn}$ from Proton Irradiated Antimony. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2009, v. 280, p. 319-324 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 60%.

3. Б.Л. Жуйков, С.Н. Калмыков, **С.В. Ермолаев**, Р.А. Алиев, В.М. Коханюк, В.Л. Матушко, И.Г. Тананаев, Б.Ф. Мясоедов. Получение актиния-225 и радия 223 при облучении тория ускоренными протонами. // Радиохимия, 2011, т. 53, с. 66-72, перевод статьи на английский язык: B.L. Zhuikov, S.N. Kalmykov, **S.V. Ermolaev**, R.A. Aliev, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov. Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by Irradiation of Th with Accelerated Protons. // Radiochemistry, 2011, v. 53, p. 73-80 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 35%.

4. **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, S.N. Kalmykov, R.A. Aliev, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov. Production of actinium, thorium and radium isotopes from natural thorium irradiated with protons up to 141 MeV. // Radiochim. Acta, 2012, v. 100, p. 223-229 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 2.1), 70%.

5. В.М. Чудаков, Б.Л. Жуйков, **С.В. Ермолаев**, В.М. Коханюк, М.И. Мостова, В.В. Зайцев, С.В. Шатик, Н.А. Костеников, Д.В. Рыжкова, Л.А. Тютин. Исследование характеристик генератора рубидия-82 для ПЭТ-исследований. // Радиохимия, 2014, т. 56, с. 455-461, перевод статьи на английский язык: V.M. Chudakov, B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk, M.I. Mostova, V.V. Zaitsev, S.V. Shatik, N.A. Kostenikov, D.V. Ryzhkova, L.A. Tyutin. Characterization of a ^{82}Rb Generator for Positron Emission Tomography. // Radiochemistry, 2014, v. 56, p. 535-543 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 20%.

6. R.A. Aliev, **S.V. Ermolaev**, A.N. Vasiliev, V.S. Ostapenko, E.V. Lapshina, B.L. Zhuikov, N.V. Zakharov, V.V. Pozdeev, V.M. Kokhanyuk, B.F. Myasoedov, S.N. Kalmykov. Isolation of medicine-applicable actinium-225 from thorium targets irradiated by medium-energy protons. // Solv. Extr. Ion Exch., 2014, v. 32, p. 468-477 (WoS, Scopus, Q2, импакт-фактор 2.8), 50%.

7. V. Ostapenko, A. Vasiliev, E. Lapshina, **S. Ermolaev**, R. Aliev, Yu. Totksiy, B. Zhuikov, S. Kalmykov. Extraction chromatographic behavior of Ac and REE on DGA, Ln and TRU resins in nitric acid solutions. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2015, v. 306, p. 707-711 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 45%.
8. A.N. Vasiliev, V.S. Ostapenko, E.V. Lapshina, **S.V. Ermolaev**, S.S. Danilov, B.L. Zhuikov, S.N. Kalmykov. Recovery of Ra-223 from natural thorium irradiated by protons. // Radiochim. Acta, 2016, v. 104, p. 539-547 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 2.1), 35%.
9. V. Ostapenko, I. Sinenko, E. Arefyeva, E. Lapshina, **S. Ermolaev**, B. Zhuikov, S. Kalmykov. Evaluation of Pa(V) sorption on extraction chromatographic resins from nitric and hydrochloric solutions. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2017, v. 311, p. 1545-1550 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 33%.
10. A.N. Vasiliev, A.V. Severin, E.V. Lapshina, E. Chernykh, **S.V. Ermolaev**, S.N. Kalmykov. Hydroxyapatite particles as carriers for ^{223}Ra . // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2017, v. 311, p. 1503-1509 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 10%.
11. О.Н. Либанова, Е.С. Голубева, **С.В. Ермолаев**, В.Л. Матушко, А.С. Ботвина. Экспериментальные сечения образования продуктов деления тория-232 при облучении протонами средних энергий. // Письма в ЭЧАЯ, 2018, т. 15, с. 234-251, перевод статьи на английский язык: O.N. Libanova, E.S. Golubeva, **S.V. Ermolaev**, V.L. Matushko, A.S. Botvina. Experimental Cross Sections of Fission Fragments of Thorium-232 Irradiated with Medium-Energy Protons. // Physics of Particles and Nuclei Letters, 2018, v. 15, p. 284-297 (WoS, Scopus, Q4, импакт-фактор 0.5), 80%.
12. A.N. Vasiliev, **S.V. Ermolaev**, E.V. Lapshina, B.L. Zhuikov, N.D. Betenkov. $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generator based on inorganic sorbents. // Radiochim. Acta, 2019, v. 107, p. 1203-1211 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 2.1), 40%.
13. I.L. Sinenko, T.P. Kalmykova, D.V. Likhoshesterova, B.V. Egorova, A.D. Zubenko, A.N. Vasiliev, **S.V. Ermolaev**, E.V. Lapshina, V.S. Ostapenko, O.A. Fedorova, S.N. Kalmykov. ^{213}Bi production and complexation with new picolinate containing ligands. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2019, v. 321, p. 531-540 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 20%.
14. E. Lapshina, B. Zhuikov, A. Vasiliev, V. Ostapenko, **S. Ermolaev**. Production of ^{230}Pa from Proton-irradiated Thorium and Developing $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ Tandem Generator. // J. Med. Imaging Radiat. Sci., 2019, v. 50, p. S16 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.5), 60%.
15. **С.В. Ермолаев**, А.К. Скасырская. Изучение движения генетически связанных радионуклидов ^{221}Fr и ^{213}Bi в хроматографической среде. // Радиохимия, 2019, т. 61, с. 41-50, перевод статьи на английский язык: **S.V. Ermolaev**, А.К. Skasyrskaya. Motion of Genetically Related ^{221}Fr and ^{213}Bi Radionuclides in a Chromatographic Medium. // Radiochemistry, 2019, v. 61, p. 44-54 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 95%.
16. Н.Д. Бетенков, Е.И. Денисов, А.Н. Васильев, **С.В. Ермолаев**, Б.Л. Жуйков. Перспективы создания генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ с использованием гидроксидных неорганических сорбентов. // Радиохимия, 2019, т. 61, с. 159-167, перевод статьи на английский язык: N.D. Betenkov, E.I. Denisov, A.N. Vasiliev, **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov. Prospects for the Development of an $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ Generator Using Inorganic Hydroxide Sorbents. // Radiochemistry, 2019, v. 61, p. 211-219 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 50%.
17. A. Vasiliev, **S. Ermolaev**, E. Lapshina, N. Betenkov, E. Denisov, B. Zhuikov. Various Chromatographic Schemes for Separation of ^{213}Bi from ^{225}Ac . // J. Med. Imaging Radiat. Sci., 2019, v. 50, p. S21 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.5), 50%.
18. **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, S.C. Srivastava. Cross sections and production yields of $^{117\text{m}}\text{Sn}$ and other radionuclides generated in natural and enriched antimony with protons up to 145 MeV. // Radiochim. Acta, 2020, v. 108, p. 327-351 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 2.1), 75%.
19. O.N. Libanova, **S.V. Ermolaev**, E.S. Golubeva, V.L. Matushko. Experimental cross sections and mass distribution of fission products of thorium-232 irradiated with protons in energy range 20-140 MeV. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2020, v. 324, p. 1435-1454 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 1.3), 85%.
20. Н.Д. Бетенков, **С.В. Ермолаев**, А.К. Скасырская. Разработка $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора с использованием двух неорганических сорбентов. Процессы, происходящие с участием радионуклидов подсемейства ^{225}Ac . // Радиохимия, 2020, т. 62, с. 337-344, перевод статьи на английский язык: N.D. Betenkov, **S.V. Ermolaev**, А.К. Skasyrskaya. Development of a $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ Generator with Two Inorganic Sorbents. Processes Involving Radionuclides of the ^{225}Ac Subfamily. // Radiochemistry, 2020, v. 62, p. 524-531 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 90%.

21. B. Zhuikov, **S. Ermolaev**. Adsorption from liquid metals: an approach for recovery of radionuclides from irradiated targets. // *Radiochim. Acta*, 2021, v. 109, p. 99-107 (WoS, Scopus, Q3, импакт-фактор 2.1), 40%.
22. **S. Ermolaev**, A. Skasyrskaya, A. Vasiliev. A radionuclide generator of high-purity Bi-213 for instant labeling. // *Pharmaceutics*, 2021, v. 13, p. 914 (WoS, Scopus, Q1, импакт-фактор 7.2), 77%.
23. Б.Л. Жуйков, **С.В. Ермолаев**. Радиоизотопные исследования и разработки на линейном ускорителе ИЯИ РАН. // *УФН*, 2021, т. 191, с. 1387-1400, перевод статьи на английский язык: B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**. Radioisotope research and development at the Linear Accelerator of the Institute for Nuclear Research of RAS. // *Physics-Uspekhi*, 2021, v. 64, p. 1311-1322 (WoS, Scopus, Q2, импакт-фактор 2.9), 35%.
24. Е.В. Лапшина, **С.В. Ермолаев**, Б.Л. Жуйков. Выделение ^{117m}Sn из облученного протонами интерметаллида титан-сурьма. // *Радиохимия*, 2021, т. 63, с. 559-571, перевод статьи на английский язык: E.V. Lapshina, **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov. Isolation of ^{117m}Sn from Proton-irradiated Titanium-Antimony Intermetallic Compound. // *Radiochemistry*, 2021, v. 63, p. 788-800 (RSCI, Scopus, Q3, импакт-фактор 0.54), 80%.
25. A.N. Vasiliev, **S.V. Ermolaev**, E.V. Lapshina, M.G. Bravo, A.K. Skasyrskaya. Production of ^{230}Pa as a Source for Medical Radionuclides ^{230}U and ^{226}Th Including Isolation by Liquid-liquid Extraction. *Solv. Extr. Ion Exch.*, 2022, DOI: 10.1080/07366299.2022.2088059, published online (WoS, Scopus, Q2, импакт-фактор 2.8), 50%.

Иные публикации (патенты):

26. Б.Л. Жуйков, С. Сривастава, **С.В. Ермолаев**, Н.А. Коняхин, С.В. Хамьянов, Н.Р. Тогаева, В.М. Коханюк. Способ получения радиоолова в состоянии без носителя и мишень для его осуществления (варианты). Патент РФ № 2313838 (2007), 40%.
27. S. Srivastava, B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**, N.A. Konyakhin, V.M. Kokhanuyk, S.V. Khamyanov, N.R. Togaeva. Process and targets for production of no-carrier-added radiotin. US patent # 8,705,681 B2 (2014), 40%.
28. **С.В. Ермолаев**, Н.Р. Тогаева, Е.В. Лапшина, Б.Л. Жуйков, С. Сривастава. Способ выделения радиоолова в состоянии без носителя из интерметаллида Ti-Sb (варианты). Патент РФ № 2398296 (2010), 65%.
29. **S.V. Ermolaev**, B.L. Zhuikov, E.V. Lapshina, N. R. Togaeva, S.C. Srivastava. Methods for chemical recovery of non-carrier-added radioactive tin from irradiated intermetallic Ti-Sb targets. US Patent # 8,097,064 (2012), 60%.
30. Б.Л. Жуйков, **С.В. Ермолаев**, В.М. Коханюк. Способ получения радиостронция (варианты). Патент РФ №2356113 (2009), 50%.
31. B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk. Method for producing radiostrontium. European Patent EP 2 259 269 B1 (2013), 50%.
32. B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk. Method for producing radiostrontium. Canadian Patent CA 2,719,347, (2014), 50%.
33. B.L. Zhuikov, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk. Method for producing radiostrontium. US Patent # 8,929,503 B2, (2015), 50%.
34. Б.Л. Жуйков, С.Н. Калмыков, Р.А. Алиев, **С.В. Ермолаев**, В.М. Коханюк, Н.А. Коняхин, И.Г. Тананаев, Б.Ф. Мясоедов. Способ получения актиния-225 и изотопов радия и мишень для его осуществления (варианты). Патент РФ № 2373589, (2009), 55%.
35. B.L. Zhuikov, S. N. Kalmykov, R.A. Aliev, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk, N. A. Koniakhin, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov. Method for producing actinium-225 and isotopes of radium and target for implementing same. Canadian patent CA 2,738,308 C, (2014), 50%.
36. B.L. Zhuikov, S. N. Kalmykov, R.A. Aliev, **S.V. Ermolaev**, V.M. Kokhanyuk, N. A. Koniakhin, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov. Method for producing actinium-225 and isotopes of radium and target for implementing same. US Patent # 9,058,908 B2 (2015), 55%.
37. **С.В. Ермолаев**, А.Н. Васильев, Е.В. Лапшина, Б.Л. Жуйков. Способ получения актиния-225. Патент РФ № 2725414 С1, (2020), 70%.
38. **С.В. Ермолаев**, А.К. Скасырская, А.Н. Васильев. Способ генераторного получения висмута-213 через отделение и распад франция-221. Патент РФ № 2778249 С1, (2022), 80%.