

РАДИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ

*Д. В. Философов¹, А. Е. Баймуханова^{1,2,3},
Е. С. Куракина^{1,3}, Д. В. Караиванов^{1,4}, А. И. Величков¹,
В. И. Радченко⁵, Е. А. Якушев¹*

¹ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

² Институт ядерной физики, Алма-Ата, Казахстан

³ Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва

⁴ Институт ядерных исследований и ядерной энергетики, София

⁵ The University of British Columbia, Ванкувер, Канада

В последнее время радиофармацевтические препараты находят все большее применение для диагностики и терапии раковых заболеваний. Современный радиофармпрепарат помимо биологического вектора включает в себя хелатор, связывающий радионуклид, а также линкер для связи вектора и хелатора. Развитие такого подхода требует совершенствования методов получения и очистки радионуклидов, развития методов синтеза радиофармпрепаратов — препаративное направление. Также необходимо вести поиск новых векторов и хелаторов, что предполагает развитие методов анализа свойств радиофармпрепаратов в целом, а также их прекурсоров — аналитическое направление. В данном обзоре описаны предпосылки успешного решения широкого круга задач этих двух направлений ядерной медицины в научно-экспериментальном отделе ядерной спектроскопии и радиохимии Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Джелепова Объединенного института ядерных исследований (НЭОЯСиРХ ЛЯП ОИЯИ), обусловленные богатым опытом получения широчайшего круга радионуклидов и их применения для различных спектрометрических исследований. Описаны работы по радиофармацевтической тематике, проводимые в отделе как в прошлом, так и в настоящее время, намечены пути развития.

Radiopharmaceuticals for targeted radionuclide diagnostics and therapy play a crucial role in modern cancer treatment. It is based on selective delivery systems (e.g., antibody or peptides) combined with radionuclide suitable for imaging or therapy. To broaden the spectrum of radionuclides (e.g., radiometals) that can be applied, bifunctional chelators are used, which can form the strong complex with radionuclide and also can be attached to delivery biomolecule via the linker. For efficient incorporation of radionuclides into radiopharmaceuticals, radionuclidic and radiochemical purities are very important, and therefore production and radiochemical purification play a central role in the synthesis of agents for targeted imaging and therapy. Among the designing production and radiochemical purification

methods for emerging radionuclides, it is also important to increase the available arsenal of selective chelators to allow a wider range of radionuclides and higher specific activities. Radiochemistry group of the Dzhelapov Laboratory of Nuclear Problems of the Joint Institute for Nuclear Research (DLNP JINR) is actively involved and often works at the forefront of development for production and radiochemical purification of the most important medical radionuclides. Our group also uses unique multidisciplinary expertise and available equipment to provide better characterization in chelator development aspects and testing fundamental trends for advancements in the design of radiopharmaceuticals. In this paper, we provide some general trends and the state-of-the-art methods and techniques for radionuclides production and further synthesis of radiopharmaceuticals as well as an overview of achievements of our radiochemistry group and some future perspectives.

PACS: 87.58.–b; 87.64.–t

ВВЕДЕНИЕ

Раковые заболевания являются одной из лидирующих причин глобальной смертности населения, ежегодно уносящие жизни почти 10 млн человек [1]. Прогнозируемое увеличение количества заболеваний почти вдвое к 2040 г. [2] обуславливает необходимость разработки новых более совершенных путей диагностики и терапии. Мишенная радионуклидная диагностика и терапия являются передовыми технологиями, позволяющими обнаруживать раковые заболевания на ранних стадиях и селективно проводить последующую терапию [3, 4].

Основным принципом мишенной диагностики, а также терапии является использование селективных систем доставки радиоизотопов, основанных на биомолекулах (например антителах или пептидах), которые способны найти и доставить радиоизотоп к раковой клетке, не затрагивая окружающие ткани. Современный радиофармпрепарат (РФП) состоит из нескольких составляющих (рис. 1):

- радионуклид (α -, β^- -, β^+ -, γ -, оже-излучающий),
- линкер,
- бифункциональный хелатор,
- биологический вектор.

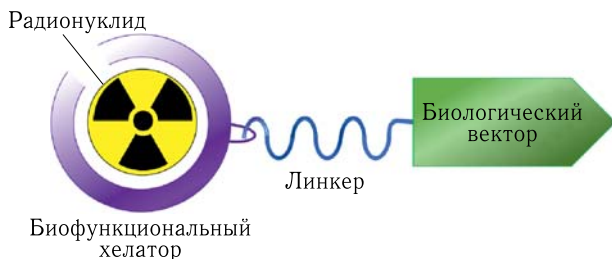


Рис. 1. Структура современного типа радиофармпрепарата

Каждая из составляющих несет свою определенную функцию: хелатор обеспечивает надежное удержание радионуклида, линкер соединяет радионуклид и биомолекулу, биологический вектор обеспечивает адресную доставку. Разработка такого типа РФП является весьма сложной задачей, важно учитывать термодинамическую стабильность и кинетические характеристики комплексов металлов, характеристики радионуклидов для соответствующих биологических векторов, обеспечивающих адресную доставку. С другой стороны, уже сам синтез РФП, непосредственное мечение радионуклидом, должен при рутинном использовании осуществляться как раз просто и обычно автоматически. При данной системе доставки радионуклид транспортируется непосредственно к месту опухоли или к ее микросреде, при этом уменьшается дозовая нагрузка на окружающие здоровые клетки.

В зависимости от выбора радиоизотопа может быть осуществлена диагностика, т.е. оценка количества и нахождения раковых клеток. Для этого применяются излучения фотонов (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)) и позитронов (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)). Основными примерами клинического применения мишенной диагностики являются радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6,01$ ч) для ОФЭКТ и ^{18}F ($T_{1/2} = 109,77$ мин) для ПЭТ [5]. В то же время активно проводятся исследования с целью расширения доступной палитры радионуклидов для диагностики параллельно с разработкой более селективных систем доставки. Особенно стоит отметить радиофармпрепараты на основе ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ мин) и ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78,41$ ч) [6, 7], нашедшие широкое применение в современной диагностике. В молекулярной визуализации имеется набор доступных радионуклидов, как гамма-излучающих (^{99m}Tc), так и позитрон-излучающих (^{18}F , ^{68}Ga). В основном производство данных радионуклидов отработано, а синтез РФП на их основе автоматизирован.

В последующем на основании полученных данных могут применяться терапевтические излучения (β -, α -частицы или оже-электроны) с идентичными системами доставки для удаления раковых опухолей. Основным преимуществом мишенной терапии по сравнению с другими методами лечения раковых заболеваний, таких как хирургия и лучевая терапия, является ее селективность, что позволяет применять этот метод для лечения метастатических опухолей на поздних стадиях и наносить минимальный вред здоровым тканям пациента. Помимо выбора биомолекул селективность мишенной терапии обуславливается также выбором излучения радиоизотопов. Так, β -частицы, обладая относительно высокими энергиями, а также низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) (0,2 кэВ/мкм), являются эффективными для достаточно больших опухолей, в то время как α -частицы (50–230 кэВ/мкм) и оже-электроны (4–26 кэВ/мкм) благодаря высокой линейной передаче энергии эффективны для небольших опухолей, и терапевтическое воздействие может оцениваться на клеточном уровне. Для оже-электронов их короткий

пробег (2–500 нм) ограничивает их эффект в пределах отдельных клеток, даже ДНК, поэтому требуется, чтобы радионуклид был доставлен в клетку и размещался вблизи ДНК. Они также могут убивать раковые клетки, повреждая клеточную мембрану. Альфа-частицы имеют относительно короткий пробег (40–100 мкм). Они теряют в 1000 раз больше энергии на единицу длины пути, чем β -частицы. Достаточно нескольких α -частиц, пересекающих ядро клетки, чтобы убить клетку, тогда как для достижения того же биологического эффекта необходимо более 10 000 β -частиц [8].

В зависимости от длины пробега и величины линейной передачи энергии заряженные частицы производят различные радиобиологические эффекты в организме. Излучение с низкой линейной передачей энергии приводит к более диффузному и однородному дозированию. Напротив, излучение с высокой ЛПЭ вызывает достаточно плотную ионизацию вдоль трека частицы, что способствует локализованному повреждению ДНК (рис. 2). С радиобиологической точки зрения α -частицы более эффективны из-за высокой вероятности разрыва двойной цепочки ДНК, при котором блокируется способность клеток делиться и пролиферировать. Важно отметить, что летальность от излучения с высокой ЛПЭ не зависит от клеточного цикла или оксигенации.

Значительные успехи были достигнуты в последнее десятилетие в области мишенной терапии. Особенно стоит отметить ^{177}Lu ($T_{1/2} = 6,64$ сут) (для β) и ^{225}Ac ($T_{1/2} = 9,92$ сут) (для α), которые показали свою эффективность для лечения нескольких типов раковых заболеваний, включая опухоли простаты и поджелудочной железы [9–13].

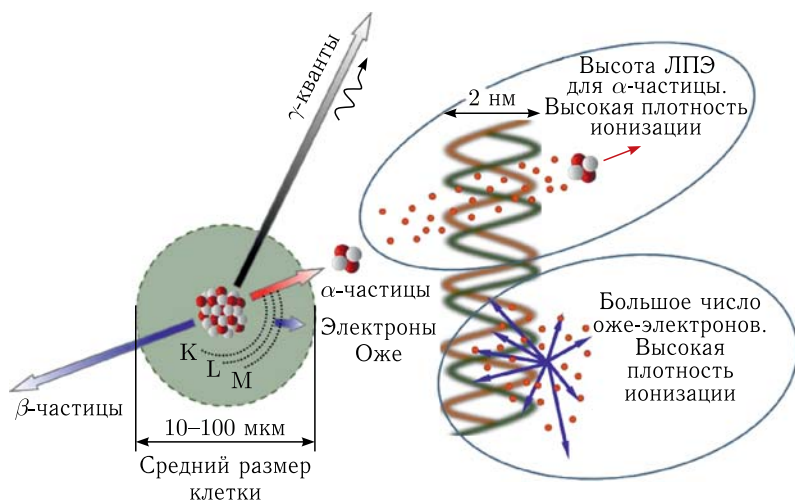


Рис. 2. Пробеги и удельная ионизация разных видов излучений в условных масштабах клетки и ДНК

Подбирая ядерно-физические характеристики радионуклида, можно проводить терапию и наблюдать за ее эффективностью. Такая концепция терапии и диагностики получила название *тераностика*. Тераностика возможна с использованием радионуклидов одного и того же элемента ($^{131}\text{I}/^{124,122}\text{I}$, $^{67}\text{Cu}/^{62}\text{Cu}$, $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$, $^{47}\text{Sc}/^{44}\text{Sc}$) или с элементами-аналогами (^{225}Ac , ^{177}Lu , $^{90}\text{Y}/^{68}\text{Ga}$, ^{44}Sc). Удачной тераностической парой считается $^{177}\text{Lu}/^{68}\text{Ga}$ с молекулами DOTA-5G для рака поджелудочной железы, PSMA — для рака простаты, DOTA-FAPI — для различных видов рака [14–16]. Есть клинические исследования с молекулами PSMA и DOTATOC: при раке простаты с лимфатическими и костными метастазами и функциональной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с метастазами в печени, в которых эффективно использовалась пара $^{225}\text{Ac}/^{68}\text{Ga}$ [17].

Для разработки и производства радиофармпрепаратов необходимо тесное сотрудничество специалистов нескольких областей науки и технологии, включая ядерную физику (для наработки радионуклидов), радиохимию (для выделения радионуклидов из материала мишени), физику, радиобиологию и опять радиохимию (для оценки первичных, вторичных и т. п. процессов радиационного разрушения молекул и тканей под действием ионизирующего излучения от радионуклидов, дозиметрии и микродозиметрии), биохимию, органическую химию и опять же радиохимию (для создания радиофармпрепаратов) и, конечно, прежде всего медицину (для клинического применения). На практике роль сотрудничества различных дисциплин для развития ядерной медицины нельзя переоценить, так как необходимо, скорее, даже проникновение в смежные области. Например, радиохимик помимо выделения радионуклида должен участвовать как в наработке радионуклидов, выбирая для успешного выделения вид и качество мишени да и сам радионуклид, так и в синтезе радиофармпрепаратов, обуславливая физико-химическую форму радионуклида и процесс мечения радиофармпрепарата. Соответствующие примеры можно привести для других специальностей, необходимых в ядерной медицине.

Сектор радиохимии в НЭОЯСиРХ ЛЯП ОИЯИ на протяжении нескольких десятилетий является одним из немногих мировых кластеров развития радиохимии для ядерной медицины. Как уже было обозначено выше, расширение количества доступных радионуклидов, путей их наработки и методик радиохимического разделения является необходимым звеном развития ядерной медицины в области мишенной диагностики и терапии. Сотрудники отдела принимали участие в разработке таких передовых исследований, как методика «быстрого» мечения диагностического радиофармпрепарата ^{68}Ga из генераторной системы ($^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$) [18], реакторная наработка и выделение ^{177}Lu из мишеней обогащенного иттербия [19], а также выделение ^{225}Ac из облученных протонами высоких энергий ториевых мишеней [20, 21]. Также сотрудники отдела активно вовлечены в исследовательскую деятельность, направленную на

изучение новых кандидатов для мишенной диагностики (например, ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,97$ ч) и ^{90}Nb ($T_{1/2} = 14,60$ ч)) [22–26] или мишенной терапии (^{119}Sb ($T_{1/2} = 38,19$ ч)) [27] и множество других задач [28, 29]. Наряду с многолетним опытом разработки методик радиохимического выделения медицинских изотопов сектор радиохимии активно занимается исследованиями в области процессов, сопровождающих распад радиоизотопов в составе радиофармпрепаратов с помощью метода возмущенных угловых корреляций (ВУК) [30–33].

Все это стало возможным в том числе из-за доступа к наработке практически любого радионуклида, применяемого в ядерной медицине на ядерных установках ОИЯИ, а именно фазотроне (ЛЯП), реакторе ИБР (ЛНФ), У-200 (ЛЯР) и др. Такого широкого круга разнотипных ядерных машин, наверное, не было ни в одном ядерном центре мира. Хотя наработка возможна в количествах немного меньших, чем необходимо для применения в клинической практике (в некоторых случаях возможно наработать и необходимые количества, но не очень практично с точки зрения стоимости), однако этих количеств вполне достаточно для отработки методики получения радиоизотопа в необходимом качестве. Стоит отметить, что отработка методики для «нового», вводимого в практику ядерной медицины, радионуклида на высокопоточных ядерных машинах практически нереальна (либо сильно затруднена), ее лучше проводить в исследовательских центрах. Это обусловлено вопросами радиационного воздействия на мишень и персонал, а также гибкостью исследовательских машин и наличием в ОИЯИ большого количества высококвалифицированных специалистов в различных областях физики и химии. Отсюда вторым важным фактором успеха при предложении новых методик в ядерной медицине явился международный статус ОИЯИ, а коллектив НЭОЯСиРХ по степени интернациональности был и сейчас находится в передовиках. Что, в свою очередь, обусловлено интересом во многих странах к исследованиям с радионуклидами в целом и ядерной медицине в частности.

1. ИСТОРИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ В ЯДЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И ИХ ПРОЕКЦИЯ НА ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Вначале нам хотелось бы раскрыть предпосылки достижения сотрудниками отдела или с их участием ряда ценных результатов и разработки продуктивных методик для ядерной медицины.

Основной целью коллектива изначально было исследование свойств атомного ядра методами (ядерной) спектроскопии и радиохимии. С учетом уникальной возможности облучения мишеней на фазотроне (синхроциклотроне) ЛЯП и получения практически любых радионуклидов (рис. 3) с зарядом ядра в области урана–плутония и ниже это обусловило колоссальное количество работ (более 500) по исследованию

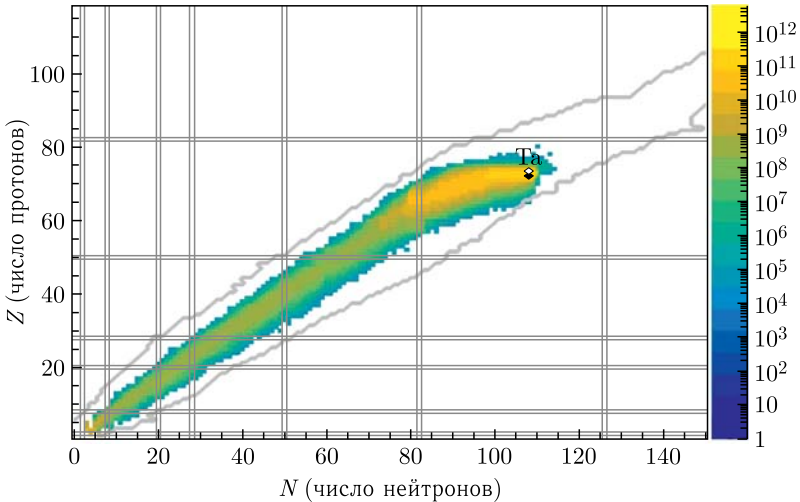


Рис. 3. Теоретический расчет Geant4 выходов радионуклидов при облучении танталовой мишени (толщина мишени 0,184 моль/см²) протонами с энергией 660 МэВ, ток 5 мкА

соответствующих радионуклидов, с максимально возможной чистотой по отношению к другим радиоизотопам. *Это первая параллель с ядерной медициной, где для создания радиофармпрепарата необходима максимальная радионуклидная чистота радиопрепарата.*

На первом этапе (конец 1950-х – конец 1960-х гг.) основным методом при выделении тех или иных радионуклидов для спектрометрии являлась радиохимия. Это обусловило минимальный период исследуемых изотопов — порядка одного часа (доли часа), а также повлияло на «парк» используемых спектрометрических методик. «Калориметрические» исследования проводились в основном с использованием сцинтилляционных детекторов (полупроводниковые детекторы стали применяться немного позднее), активно применялись методы β - α -спектрометрии с использованием магнитных полей для анализа излучений (впоследствии и электрических полей). Последние методы потребовали приготовления уникальных источников: со значимой радиоактивностью, при этом в идеале мономолекулярных или по крайней мере толщиной менее 1 мкг/см². С помощью методов радиохимии и электромагнитной сепарации удалось приготовить такие источники. Для достижения этих целей ключевым фактором явилась разработка методик получения радиоактивных препаратов с высочайшей удельной активностью: в идеале — атомы только радиоактивного изотопа или на практике минимальное соотношение примесных атомов и радиоактивных атомов. *Это уже вторая важная параллель с ядерной медициной, где для создания радиофармпрепарата*

та также необходима высочайшая удельная активность исходного радиопрепарата.

В самом конце 1960-х гг. полученные препараты радиолантаноидов начали разделять по массам с помощью off-line масс-сепарации электромагнитным способом. Здесь как раз и была реализована в полной мере максимально возможная чистота спектрометрических источников широкого круга исследуемых изотопов по отношению к другим радиоизотопам.

С точки зрения радиохимии для спектрометрии в эти времена ключевой методикой стало выделение и разделение радиолантаноидов из танталовой мишени, облученной на внутреннем пучке синхроциклотрона (фазотрона) протонами с энергией 660 МэВ.

Это можно считать примером использования лучших технических и научных достижений того времени и при этом чрезвычайно простых, эффективных и продуктивных. Только основные достоинства:

1) на внутреннем пучке плотность облучения выше в 500 раз, чем на выведенном — масса мишени всего 5 г тантала и более 10 Ки всех радиолантаноидов за 1 ч облучения;

2) горячая камера для быстрого выделения радиолантаноидов и автоматизированная система позволяли проводить хроматографические разделения 15 лантаноидов за время менее 2 ч (рис. 4);

3) в результате работы одного химика получается 14 (15) фракций элементов по 0,5 Ки радиолантаноидов с высочайшей удельной активностью, пригодных для электромагнитной масс-сепарации. И замечательно то, что лантаноиды ионизируются с высокой долей выхода в достаточно простом и эффективном источнике с поверхностной ионизацией (рис. 5).

Разделения радиолантаноидов проводились достаточно широким кругом специалистов, большой вклад в этой области принадлежит Нико-

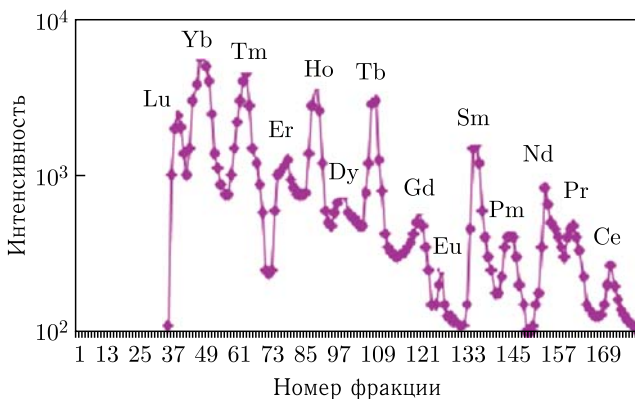


Рис. 4. Хроматограмма разделения радиолантаноидов с α -оксиизобутиратом аммония

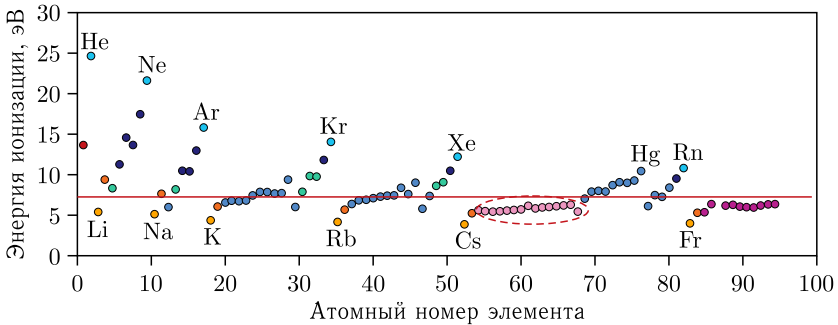


Рис. 5. Энергия ионизации элементов

лаю Александровичу Лебедеву [34, 35]. Хроматографическое разделение лантаноидов на катионите с использованием в качестве элюента раствора α -оксиизобутирата аммония до сих пор считается эталонным «золотым стандартом» [36]. С одной стороны, из-за заполнения f -оболочки лантаноиды имеют практически идентичные химические свойства, их (элементы) очень трудно разделить. В растворе это трехзарядные катионы, отличающиеся всего лишь на 1% по размеру ионного радиуса от ближайшего соседа. С другой стороны, опять же из-за тех же причин, это легко заменяемые, смешивающиеся элементы. Это имеет колоссальный потенциал для использования в различных областях науки и техники. Можно тонко настраивать свойства вещества, подбирая тот или иной родственный элемент или используя их смесь. Это ярко проявляется и в ядерной медицине. С одной стороны, имеется широчайший набор ядерных свойств большого числа радиолантаноидов, с другой стороны, при создании современного радиофармпрепарата для всех этих элементов практически с одинаковой эффективностью подходит один и тот же хелатор, например DOTA. Это открывает богатейшие возможности терапии и, в частности, ПЭТ и ОФЭКТ диагностики, а также α -, β - и α -терапии. Преимущества лантаноидов для ядерной медицины подчеркиваются еще рядом существеннейших факторов: 1) с одной стороны, слабый гидролиз вплоть до pH 7, а с другой — уже очень стабильные комплексы с макроциклами, что в целом очень удобно для мечения радиофармпрепаратов, и на практике эти вопросы уже решены; 2) предельно близкими аналогами 15 лантаноидов также являются Sc, Y, Ac и тяжелые актиноиды начиная с At, что расширяет универсальность использования однотипных радиофармпрепаратов; 3) с учетом других трехвалентных элементов (In, Ga, Fe и др.) доступное число элементов, имеющих валентность +3 (со своим набором изотопов), достигает примерно 40. Таким образом лантаноиды становятся как бы «ядром» современных радиофармпрепаратов с хелаторами (макроциклами).

Трехвалентные элементы дополняют порядка 15 двухвалентных и 15 четырехвалентных. Интересно заметить, что мечение радиофармпрепаратов другими типами элементов, например неметаллов (F, I и др.), зачастую тоже называется хелатированием, хотя с химической точки зрения для неметаллов за связывание чаще всего отвечают уже не комплексные соединения, а ковалентная связь.

Практически сразу с началом off-line масс-сепарации химически выделенных препаратов с начала 1970-х гг. начала функционировать установка ЯСНАПП-1 (ядерная спектроскопия на пучках протонов) с так называемой системой работы semi-on-line. Облученную мишень по пневмопочте доставляли к сепаратору и проводили из нее при нагреве («без химии») сепарацию. В этом случае стало возможным изучение радионуклидов с периодом полураспада порядка 1 мин.

Со временем в ядерной физике стал повышаться интерес к исследованию еще более короткоживущих ядер. На ускорителе ЛЯП с конца 1970-х до середины 1980-х гг. проводилась модернизация с целью повышения интенсивности выведенного протонного пучка. Строго говоря, синхроциклотрон был модернизирован в фазотрон. Также модернизировался и спектрометрический комплекс. Была спроектирована полноценная установка для on-line исследований ЯСНАПП-2 [37–39]. Установки подобного типа имеют общее название ISOL (Isotope Separation On Line). На ней планировалось исследовать короткоживущие ядра (по крайней мере с периодом полураспада порядка секунд). При этом в качестве мишени для электромагнитных сепараций предлагалась сама вольфрамовая ампула (тантал) ионного источника, облучаемая выведенным пучком протонов с энергией 660 МэВ. Установку ЯСНАПП-2 ввели в эксплуатацию к концу 1980-х гг. На ней был получен ряд результатов для радионуклидов с периодом полураспада порядка нескольких секунд [40, 41].

Справедливости ради нужно отметить, что получение терапевтического относительно короткоживущего α -радионуклида ^{149}Tb ($T_{1/2} = 4,1$ ч) может оказаться эффективным на установках ISOL [42]. В случае более долгоживущих ядер, необходимых для ядерной медицины, использование установок ISOL в основном не оправдано по следующим причинам: 1) выход «дневных» радионуклидов на установках ISOL, наверное, никогда не превышал 1%, а на практике был много меньше. Этого для исследовательских задач вполне хватает, но при существующих технологических пучков частиц и мишеней для наработки терапевтических количеств изотопов (коэффициент от исследовательских не менее тысячи) выход в десятки процентов — насущное требование; 2) контрпродуктивность одновременной эксплуатации ускорителя и масс-сепаратора для изотопов с периодом полураспада несколько дней, так как происходит ненужное загрязнение препарата.

В результате на ISOLDE (Isotope Separation On Line DEvice) начали эксперименты с off-line сепарацией для наработки более долгоживущих радионуклидов [43–45]. Опубликованные результаты этих исследований

пока вселяют мало энтузиазма по поводу близкого применения этой методики для очистки реальных количеств радионуклидов медицинского качества. Сама по себе сепарация происходит, но выход и степень сепарации недостаточны, при этом на реальных терапевтических количествах работы даже не проводились.

Метод получения радионуклидов при помощи off-line масс-сепарации в нашем отделе открыл путь к изучению спектров излучения, что отразилось в атласах: «Спектры излучений радиоактивных нуклидов, измеренные с помощью полупроводниковых детекторов» [46], «Атлас спектров излучений радионуклидов медицинского назначения» [47], «Электронный атлас» [48]. *Это третья параллель с ядерной медициной, где также необходимо использовать современные методы спектрометрии как при диагностике заболеваний (ПЭТ, ОФЭКТ), так и при оценке радиопрепаратов и радиофармпрепаратов на наличие радиоактивных примесей. Кроме того, спектрометрические данные крайне важны для оценки дозы облучения больных и здоровых тканей, а также для понимания механизмов воздействия внутреннего облучения на микроуровне строения вещества.*

Можно надеяться, что off-line масс-сепарация найдет свое применение для очистки больших количеств терапевтических изотопов в будущем. Но она должна, по-видимому, пройти свой путь развития в этом направлении для решения ряда принципиальных проблем. Так, например, при наработке радионуклидов практически всегда нужна степень очистки от материала мишени 10^6 – 10^8 . Обычно степень разделения при масс-сепарации не превышает 10^3 . Нужно проводить двойную масс-сепарацию, а к такому повороту событий, насколько видно из публикаций, исследователи пока не очень готовы.

Пока же при наработке радионуклидов для диагностических и терапевтических целей можно опираться только на радиохимические разделения, при этом подавляющее число методик относится к «мокрой» химии. Также необходим подбор методов наработки радионуклидов без значительных примесей изотопных стабильных и радиоактивных примесей.

2. МЕТОДЫ И МЕТОДИКИ, РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ В ЛЯП

При разработке радиофармпрепаратов предполагается решение большого числа различных исследовательских задач. Круговая диаграмма (рис. 6) символизирует **неразрывность и взаимозависимость** этих процессов, но практически любая из задач требует **самостоятельного научно подхода**. Часть из них решается непосредственно в ЛЯП: радиохимические (синие сектора), ядерно-физическое (красный сектор), а ряд задач — совместно с коллегами из других исследовательских центров. Основные методы и методики получения радионуклидов и синтеза радиофармпрепаратов описаны в соответствующих разделах ниже.

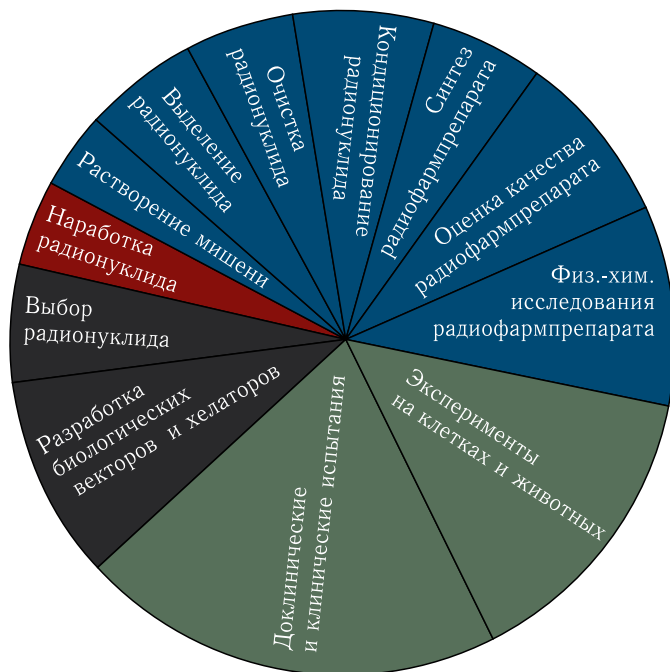


Рис. 6 (цветной в электронной версии). Этапы разработки радиофармпрепарата

2.1. Методики получения радиоуклидов из облученных мишеней и генераторов. Как было отмечено выше, наш отдел исторически занимается ядерной спектроскопией и радиохимией. В последние годы методы из этих областей активно используются для изучения редких процессов двойного β -распада, поиска частиц темной материи и других экспериментов [49–52].

Также в отделе разрабатываются методики получения достаточно большого числа ядерно-медицинских радиоуклидов. Обусловлено это рядом факторов.

1. Высокой потребностью создания методик получения «новых» перспективных радиоуклидов для ядерной медицины, а также эффективных методик для получения всех ядерно-медицинских радиоуклидов.

2. Возможностью проводить облучение мишеней протонами разных энергий (0–60 МэВ–660 МэВ) на внутреннем пучке фазотрона ЛЯП, что ввиду высокой удельной плотности при такой моде облучения великолепно коррелирует с высокой плотностью облучения мишеней на высокопоточных ускорителях.

3. Возможностью проводить облучение мишеней на других ядерных установках ОИЯИ: реакторе, микротроне и др.

4. Хорошим опытом разработки методик выделения и разделения практически всех элементов для соответствующих радионуклидов.

5. Хорошим опытом разработки новых *комплексных* методик получения радиофармпрепаратов: выбор радионуклида → выбор методики наработки радионуклида → наработка радионуклида → *растворение мишени* → выделение препарата радионуклида → очистка препарата радионуклида → *кондиционирование препарата радионуклида* → синтез радиофармпрепарата → оценка качества радиофармпрепарата (в том числе спектрометрическая). В этом случае нужно разработать не просто конкретную стадию, а именно связанную цепочку методик, когда препарат из предыдущей стадии хорошо подходит для начала следующей. В нашем списке *курсивом* обозначены стадии, на которых (до или после) происходит принципиальное изменение технологий и зачастую передача обрабатываемого материала. С другой стороны, современные подходы как раз пытаются обеспечить непрерывность процессов: в настоящее время *кондиционирование препарата радионуклида* все реже становится этапом передачи радионуклида от исследователя к исследователю. Более того, в последнее время и стадия *растворения* меняет свою локацию.

6. Хорошим опытом разработки генераторов радионуклидов, а также *комплексных* методик получения радиофармпрепаратов на основе полученных изотопов.

7. Широким кругом научного сотрудничества прежде всего с Университетом Майнца (Германия) и TRUMF (Канада), а также с коллегами из стран-участниц ОИЯИ (Казахстана, Узбекистана, Польши, Чехии, Болгарии и др.). Научное сотрудничество при разработке и использовании радиофармпрепаратов невозможно переоценить. Так, например, к цепочке методик, обозначенных в п. 5, при разработке радиофармпрепарата нужно добавить и этапы разработки хелаторов и биологических векторов, также различную аналитику вплоть до клинических испытаний. Все это требует как тесного сотрудничества, так и определенной специализации значимого числа научных групп.

2.1.1. Облучение мишеней. Используемые в НЭОЯСиРХ ЛЯП ОИЯИ радионуклиды в основном производятся путем облучения мишени на ускорителе протонов — фазотроне Лаборатории ядерных проблем.

Энергию протонов при облучении мишеней можно варьировать в диапазоне 60–660 МэВ, принципиально есть возможность облучать комплексные мишени и при более низких энергиях. При высоких энергиях в основном протекают так называемые реакции глубокого расщепления, когда после попадания протона в ядро-мишень его покидает множество протонов и нейтронов, в результате чего возможно образование большого набора в основном нейтронодефицитных ядер. Если мишень имеет большое Z (U, Th), то происходит также и образование нейтроноизбыточных ядер, характерных для спектра деления ядер, правда без характерного провала для деления ядер на тепловых нейтронах в промежуточной области [21]. При энергиях 60–100 МэВ возрастает доля (p, xn)-реакций,

которые также используются для получения радионуклидов, правда в этом случае возникают трудности, связанные с повышенным тепловыделением в мишени.

Характерной особенностью взаимодействия протонов с энергией 60–660 МэВ с веществом является их большой пробег — соответственно ядерные реакции могут протекать практически по всей длине пробега, таким образом компенсируя относительно низкие сечения образования некоторых изотопов [35].

Важной особенностью фазотрона, а ранее синхроциклотрона (ЛЯП ОИЯИ) является возможность облучения мишеней внутри вакуумной камеры — на внутреннем пучке (рис. 7).

Энергия протонов изменяется посредством изменения радиуса, на котором расположена мишень относительно источника протонов. Кроме того, это позволяет использовать в качестве мишеней относительно тонкие фольги (пластины), которые являются «толстыми» (10–40 г/см²) по направлению пробега протонов, так как протоны проходят через мишень по касательной (рис. 7 и 8). Внутренний пучок протонов можно без потерь сосредоточить на площади 5–10 мм², что при максимальном токе фазотрона ЛЯП $\approx 2\text{--}5$ мкА обеспечивает плотность облучения мишени на порядки больше, чем на выведенном пучке. Это означает, что на внутреннем пучке получается такое же количество радионуклидов в мишени массой приблизительно в 500 раз меньшей относительно мишени, облучаемой на выведенном пучке, при одинаковой энергии и потоке протонов. Однако высокая плотность облучения приводит к сильному тепловыделению в мишени. Это может создать нежелательные эффекты: расплавление мишени и испарение (улетучивание) целевого изотопа в случае элементов с более низкой температурой кипения. Существенного снижения тепловыделения в мишени можно добиться подбором (согласованием) параметров облучения и материала мишени: можно уменьшить долю ионизационных потерь путем увеличения энергии протонов, выбрать меньшую толщину мишени или материал с меньшей плотностью, снизить ток пучка и увеличить время облучения. Также для снижения разогрева мишени предусмотрено водяное охлаждение держателя.

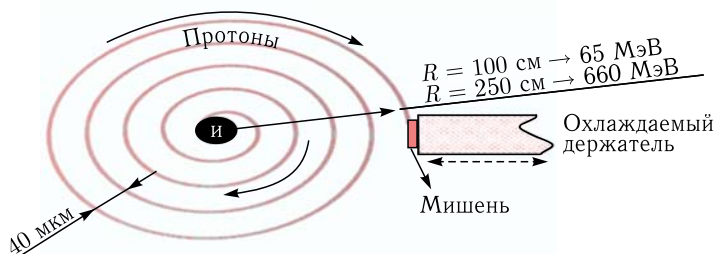


Рис. 7. Схема облучения на фазотроне ЛЯП ОИЯИ

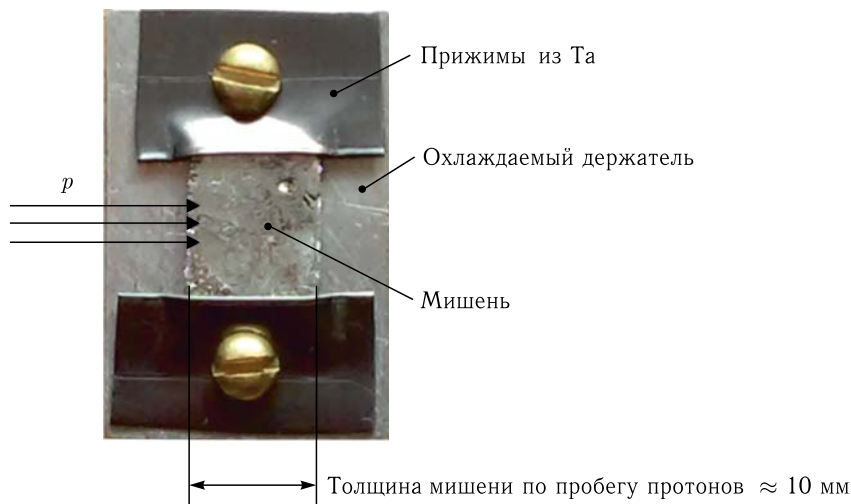


Рис. 8. Типичный вид металлической мишени

Именно разогрев мишени является одним из главных факторов, определяющих возможный набор материалов для облучения. В этом отношении очень подходящими являются тугоплавкие металлы. Имеется хороший опыт по использованию мишеней из Ta и Th для наработки лантаноидов и некоторых актиноидов [21, 35].

Возможно приготовление мишеней из большого набора веществ, в том числе из более легкоплавких металлов или их сплавов, как, впрочем, и из химических соединений, прежде всего оксидов.

Для металлов с температурой плавления выше $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ мишень изготавливается в виде пластинки (см. рис. 8). Толщина по пробегу протонов обычно составляет ≈ 10 мм и определяется из условия минимизации ионизационных потерь. По направлению радиуса протонного пучка размер пластинки составляет 1–1,5 мм. Проникновение протонов в этом направлении (на глубину больше 40 мкм) связано с рассеянием протонов в материале мишени, многократным прохождением части протонов через мишень и радиальными флуктуациями протонов в пучке. Высота мишени составляет 10–15 мм. Она определяется как из вертикального размера пучка, так и из необходимости обеспечить крепление мишени, гарантирующее эффективный отвод тепла при отсутствии рассеяния пучка протонов на элементах крепления. С учетом вышеуказанных размеров масса металлической мишени в среднем составляет 0,5–2 г (0,005–0,01 моль). В некоторых случаях через оптимизацию параметров облучения и с принятием ряда мер по улучшению теплоотвода с мишени можно облучать металлы с температурой плавления заведомо ниже $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$. Хорошим примером является разработанная методика по наработке ^{111}In протонным облучением сурьмяной мишени [27].

Основным преимуществом оксидов как мишенного материала является их высокая термостойкость, но доля исходного элемента (с учетом плотности оксида), доступного для ядерной реакции, обычно на порядок ниже, чем в моноэлементной мишени. Даже хорошо спрессованные оксидные таблетки могут распадаться под действием интенсивного облучения, и поэтому такой тип мишени облучается в оболочке (металлической фольге или контейнере). Это сильно снижает эффективность облучения. Поэтому перспективным является облучение оксидов в виде остекленного слоя (эмали), нанесенного на металлическую подложку. Такой слой имеет гораздо более высокие теплопроводность и устойчивость, чем спрессованные таблетки, что позволяет проводить более интенсивное облучение непосредственно на пучке без использования защитного покрытия.

Помимо мишеней, облученных на фазотроне, в отделе проводили обработку мишеней, облученных и на других ядерных установках ОИЯИ (реакторе ИБР, У-200, микротроне и др.). Зачастую приходилось участвовать и в разработке соответствующих мишеней. Здесь также приходилось решать ряд научно-технических задач. Можно, например, отметить серебряную мишень для наработки ^{111}In облучением α -частицами на У-200. В данном случае весь мишенный узел (мишень + держатель, контактирующий с охлаждающей водой) изготавливали из серебра (порядка 400 г), тонкую облученную часть мишенного узла с наработанным ^{111}In смывали раствором азотной кислоты. Данный узел многократно использовали для наработки радионуклида.

Первым этапом химической обработки мишени (после облучения) является ее растворение. Как правило, процесс проводится в смеси кислот. Конкретная рецептура раствора зависит от ряда факторов, но главным условием является полное растворение материала мишени за относительно короткое время: обычно не более 1 ч, а желательно быстрее. Поэтому наряду с температурой плавления важным фактором, определяющим возможный набор материалов для облучения, является реакционная (химическая) способность вещества мишени. В ряде случаев надо находить компромисс. Например, металлы платиновой группы имеют достаточно высокую температуру плавления и хорошую жаростойкость, но растворяются очень сложно. В некоторых случаях на режим растворения мишени может оказать влияние радиационная модификация материала из-за облучения.

Огромное значение имеет и чистота мишенного материала. Особенно нежелательными являются примеси того элемента, чей изотоп нужно наработать. Также надо остерегаться загрязнений, имеющих высокие сечения образования разного типа нецелевых радионуклидов.

Немаловажным вопросом является способ «механического» отделения мишени от держателя. В большинстве случаев, если не было «подплавления» мишени, в наших конструкциях мишеней данная задача успешно решается. Однако здесь важно подчеркнуть, что «крепеж» мишени необ-

ходимо подбирать из инертного материала, не дающего нежелательных примесей, а также не образующего легкоплавких сплавов с веществом мишени. В ряде случаев при правильном подборе держателя мишени возможно ее растворение и без их механического разделения при соответствующем подборе «химии» растворения и разделения [53].

Альтернативой растворению мишени является ее термическое «вскрытие», этот вопрос будет рассмотрен в п. 2.1.4.

2.1.2. Растворение (вскрытие) мишеней, разделение, выделение, кондиционирование препарата радионуклида. При разделении элементов зачастую можно услышать различные термины, характеризующие этот процесс: очистка, выделение, отделение, разделение, кондиционирование и т. д. В основном это обусловлено необходимостью решать различные задачи при проведении этих процессов. Как мы уже отмечали, при получении радионуклида необходимо проводить ряд связанных операций. Здесь мы остановимся на радиохимических: *растворении мишени, выделении препарата радионуклида, очистке препарата радионуклида, кондиционировании препарата радионуклида*. Если при облучении используется твердая мишень, то для разделения ее нужно растворить. С химической точки зрения после этого можно проводить разделения за реальное время (речь идет о времени от доли часа до нескольких часов). Безопасное, полное, быстрое растворение мишени с переводом в нужную форму — это половина успеха всего последующего разделения.

Следующие после растворения три стадии удобно обозначить (рис. 9) в виде процессов, проводимых на трех хроматографических колонках с обычно уменьшающимся объемом. Вообще говоря, основными вызовами на данных этапах являются:

1) отделение *микроколичества* радионуклида от *макроколичества* материала мишени с коэффициентом очистки не менее 10^6 и даже чаще 10^8 ;

2) отделение микроколичества целевого радионуклида от микроколичеств примесных радионуклидов других элементов;

3) обеспечение необходимой химической формы радиопрепарата для мечения подходящего радиофармпрепарата (обычно минимум содержания ионов водорода, других мешающих ионов и нежелательных примесей);

4) проведение этих операций за минимальное время с высоким выходом целевого радионуклида.

Важно отметить, что в последнее время как раз последовательное проведение вышеобозначенных процессов на двух-трех хроматографических колонках является нашим выбором [54] и, скорее, мировым трендом. Обусловлено это, с одной стороны, возможностью быстро, с хорошей повторяемостью получить радиопрепарат в нужной форме, с другой стороны, уже доступным на данный момент коммерческим оборудованием с возможностью соответствующей автоматизации. Иногда ряд стадий объединяют на одной колонке, но это не является принципиальным

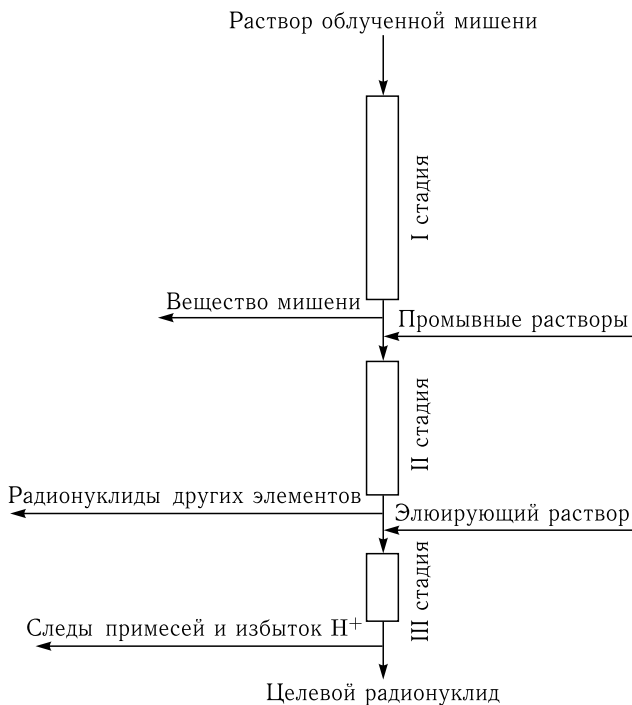


Рис. 9. Общая схема выделения препарата радионуклида из облученной мишени

и таким уж оптимальным. «Прямоточный» по целевому радионуклиду метод использования нескольких уменьшающихся на каждом этапе по объему колонок позволяет проводить процесс весьма оперативно, что практически неминуемо обеспечивает степень очистки не менее чем 10^9 от материала мишени, а также уже является неким «логическим» химическим фильтром оценки качества получаемого препарата.

Здесь интересно заметить, что исторически, в том числе и в нашем отделе, первую стадию отделения предпочитали проводить с помощью соосаждения целевого радионуклида с добавляемым на этой стадии носителем. Затем обычно проводили одну или две хроматографические стадии разделения. Во многом такая совокупность методов, включающая соосаждение, весьма эффективна химически, но все же она добавляет стадии межфазного отделения (фильтрацию или центрифугирование) и последующего растворения. Обычно это требует относительно большего времени, кроме того, такие стадии более трудны для автоматизации.

Другим классическим подходом является жидкостное экстракционное разделение. Жидкостная экстракция зачастую позволяет за одну стадию получать большие коэффициенты разделения элементов (от 10^6 и выше). Это легло в основу ряда методик получения радиопрепаратов

за одну стадию (хотя обычно это две стадии: экстракция–реэкстракция). Однако в случае радиофармпрепаратов для мечения практически всегда необходимо получать радиопрепарат в небольшом объеме. Если мишень массивная, то классические процессы экстракция–реэкстракция обычно приводят к относительно большому объему радиопрепарата, что неудобно. В настоящее время наряду с ионообменными смолами выпускается достаточно большой набор экстракционных смол, колонки на основе которых обычно и включают в схему получения радиопрепаратов с использованием ряда стадий, описанных выше.

2.1.3. Примеры получения радионуклидов. *Получение лантаноидов.* Лантаноиды и их аналоги получали не только на фазотроне ЛЯП, но и на других ядерных установках Института и внешних учреждений. Спектрометрические источники и радиоактивные препараты поставлялись во многие страны мира (рис. 10).

Как уже говорилось ранее, эффективным способом получения нейтрондефицитных радиолантаноидов является облучение танталовой мишени протонами с высокой энергией [34]. Облученные танталовые мишени растворяли в смеси HF/HNO₃. Лантаноиды соосаждали с LaF₃ и сорбировали на Amipex A-5. При помощи α-оксиизобутирата аммония pH 4,5

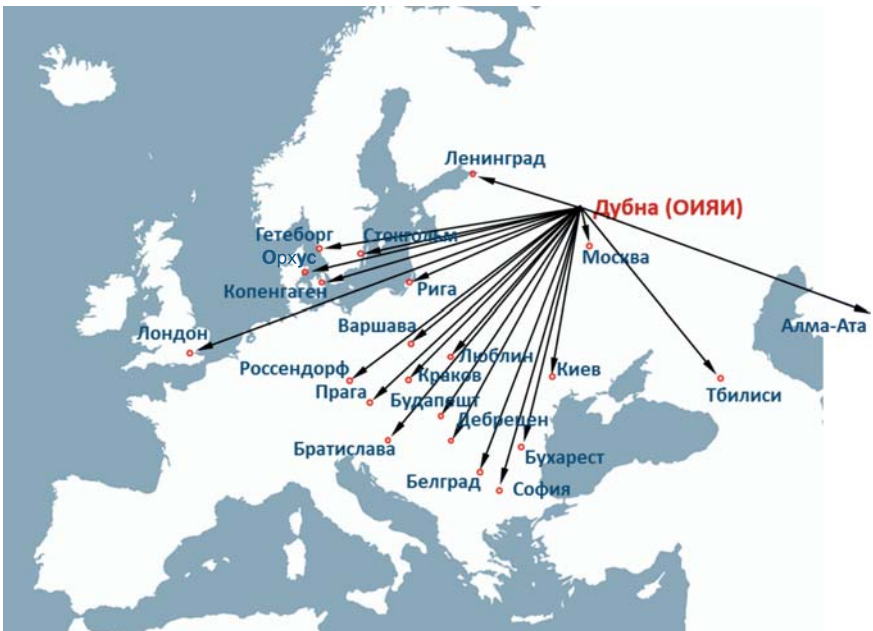


Рис. 10. Карта поставок спектрометрических источников и радиоактивных препаратов [35]

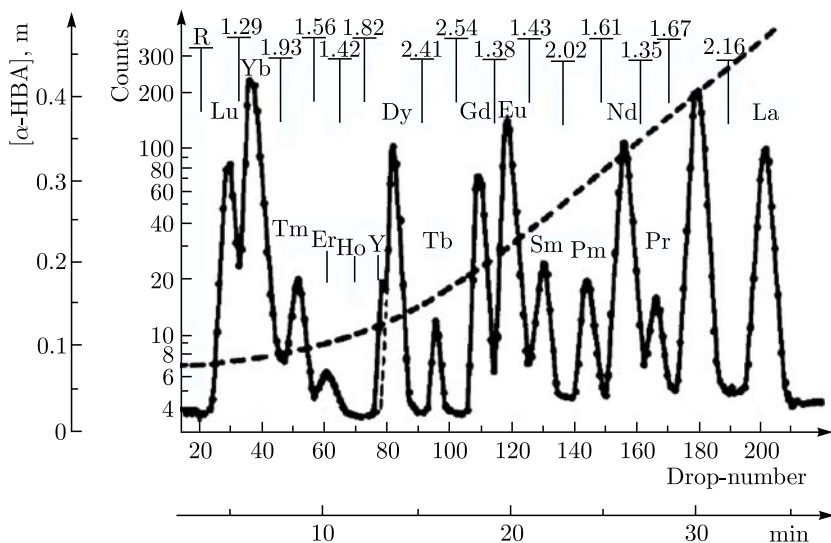


Рис. 11. Разделение лантаноидов на Aminex A-5 с α -оксибутиратом аммония pH 4,5 [34]

производилось разделение всех лантаноидов (рис. 11). Химический выход элементов $\sim 90\%$ с примесью соседних лантаноидов не более 1%.

Нейтрондефицитные радиолантаноиды группы церия можно получить при облучении мишеней эрбия протонами высоких энергий [55].

Лантаноиды отделяли от макроколичества Ег при помощи ди(2-этилгексил) фосфорной кислоты (Д2ЭГФК) на силикагеле. Экстракционная хроматография с использованием Д2ЭГФК эффективна и в случае выделения лантаноидов из мишеней Gd и Nd, облученных протонами с энергией 120 МэВ [56]. Такая методика выделения потенциально может быть использована для получения ^{161}Tb по реакции $^{160}\text{Gd}(n, \gamma)^{161}\text{Gd}(\beta^-)^{161}\text{Tb}$.

Получение изотопов At. Сотрудники нашего отдела, и прежде всего В. А. Халкин и Ю. В. Норсеев, внесли значимый вклад в развитие химии астата [57]. Из основных вех можно отметить, что в ЛЯП, во-первых, первыми поняли и показали, что наработка астата по реакциям spallation на ториевой мишени по крайней мере не менее эффективна, чем облучение висмута α -частицами [58], во-вторых, установили, что в отличие от других галогенов у астата более устойчивой формой в водном растворе является акватированный положительный катион, в-третьих, провели пионерские работы по получению органических производных астата, в особенности астатбензола. Полученные результаты по исследованию форм и соединений At вошли в справочник по химии [59].

Первые разработанные методики выделения изотопов астата из металлического тория были довольно трудоемкими и продолжительными (4–8 ч) с множеством этапов [60]. В дальнейшем при использовании тел-

луровых колонок процесс выделения сократили до 2 ч [61]. Растворяли мишень в смеси концентрированных HCl и HNO₃ с добавлением HF. Основную массу тория отделяли на теллуровой колонке, а разделение At от Te и I проводили на меньшей теллуровой колонке в среде HCl–SnCl₂. В результате получали препарат At в 2 М NaOH с выходом (80 ± 5)%. Еще один метод выделения из ториевых мишеней — газотермохроматография — обеспечивал радионуклидно чистый At с выходом 80% [62]. При сжигании тория в зонах температурного градиента сорбировались радионуклиды: Po — на платиновой фольге при 750–650 °С; I, Вг и Тl — на серебряном фильтре при 480–400 °С; At — на серебряной фольге при 150–100 °С.

Получение ¹⁷⁷Lu. ¹⁷⁷Lu был произведен в реакторах TRIGA II (Майнц) и BER II (Берлин) по реакции ¹⁷⁶Yb(n, γ)¹⁷⁷Yb(β⁻)¹⁷⁷Lu [19]. Облученную мишень растворяли в HCl с добавлением CH₃COONa. Радиохимическое разделение ¹⁷⁷Lu и макроколичества иттербия происходило посредством экстракции иттербия амальгамой Na(Hg). Далее проводилась очистка на катионообменной колонке. После первого этапа фактор разделения Lu/Yb равен 10⁴, а ионообменное разделение позволяет улучшить его еще на 2 порядка.

Получение радионуклидов из ториевой мишени. При облучении натурального тория протонами высоких энергий получают сотни продуктов реакций и деления. Таким образом, есть возможность получить множество уникальных радионуклидов для радиохимических и спектрометрических исследований, а также для ядерной медицины. Нами была разработана и протестирована методика качественного разделения и выделения большого количества радионуклидов из тория, облученного протонами с энергией 300 МэВ [21].

На первой стадии разделения облученную пластину тория растворяли в соляной кислоте, затем выпаривали до влажных солей и переводили в нитратную форму. На стадии анионообменной хроматографии полученный раствор загружали на колонку со смолой AG 1 × 8 и промывали раствором азотной кислоты от 10–12 до 1 М. На второй стадии для надежного нанесения на смолу AG 50 × 8 и уменьшения объема раствора первую фракцию с радионуклидами (~ 100 мл) выпаривали и растворяли в 0,3 М HNO₃. После нанесения колонку промывали азотной кислотой в различных концентрациях. Хроматограмма показана на рис. 12.

В зависимости от поставленных задач группу радионуклидов, полученных при элюировании, в дальнейшем можно разделить поэлементно. Например, предложено несколько схем разделения групп радионуклидов: разделение Ba, Bi и Sn, разделение и кондиционирование ²²⁵Ac, ¹⁴⁴Ce и ⁸⁸Y (¹⁴⁰La), получение ²³⁰U из ²³⁰Pa.

Схема разделения показана на рис. 13.

Используя данную радиохимическую схему, мы получаем ряд радионуклидов с высокой радионуклидной чистотой, однако она трудоемкая и требует большого количества времени.

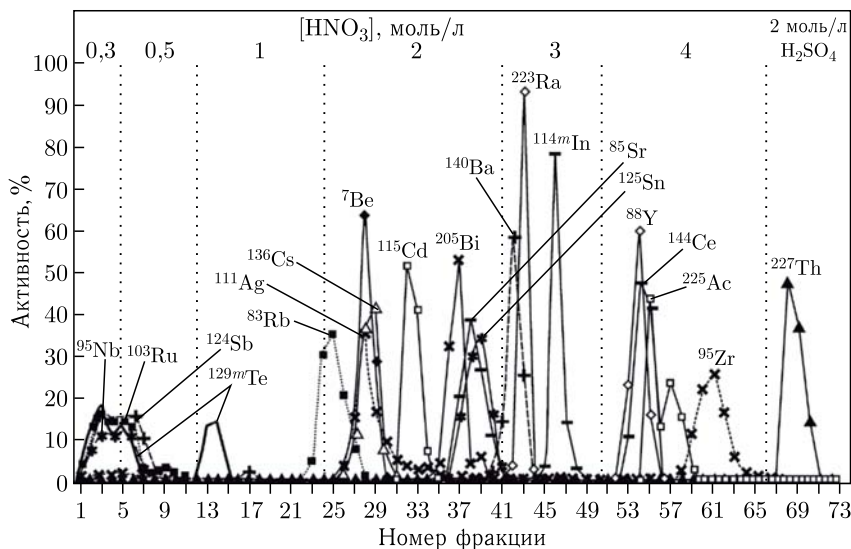


Рис. 12. Хроматографическое разделение радионуклидов на AG 50 × 8. Объем фракции 4 мл

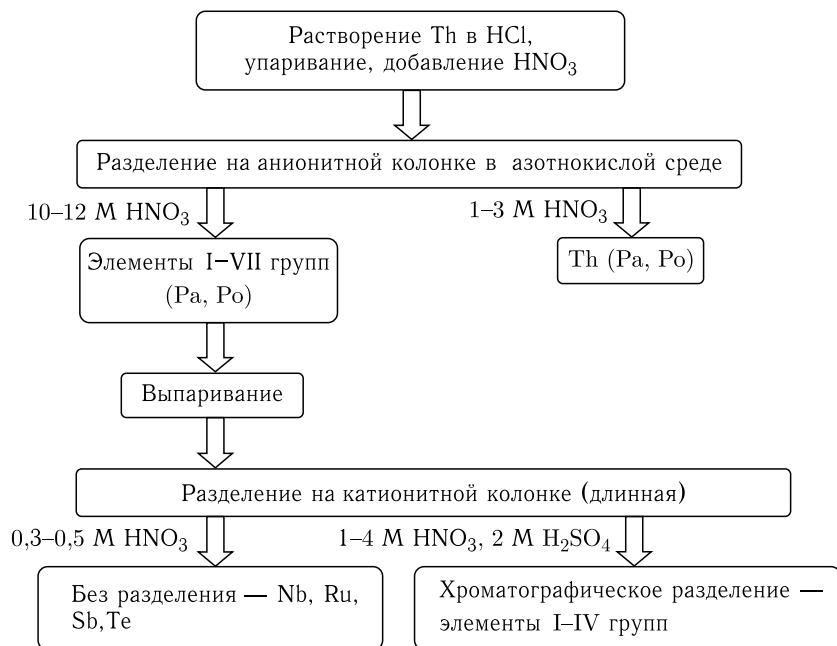


Рис. 13. Схема разделения радионуклидов из облученной ториевой мишени протонами с энергией 300 МэВ

Была разработана новая радиохимическая схема для работы с облученными мишенями натурального тория с фокусом на выделение таких перспективных радионуклидов для мишенной α -терапии, как радий и актиний [20]. Облучение проводилось протонами с энергией 600 МэВ на фазотроне ЛЯП. В новой схеме предполагается уменьшение количества используемых смол (1 г смолы на 1 г мишени) и растворов для избежания большого количества жидких радиоактивных отходов. Также одним из преимуществ будет устранение этапа выпаривания раствора мишени путем ее прямого комплексования подходящим комплексобразователем в среде со значительной кислотностью. Методика основана на катионообменной хроматографии в среде CCl_3COOH с дальнейшим разделением Ac и его аналогов на экстракционной смоле DN с HNO_3 , Ra и его аналогов — на SR с HNO_3 . Схема выделения показана на рис. 14.

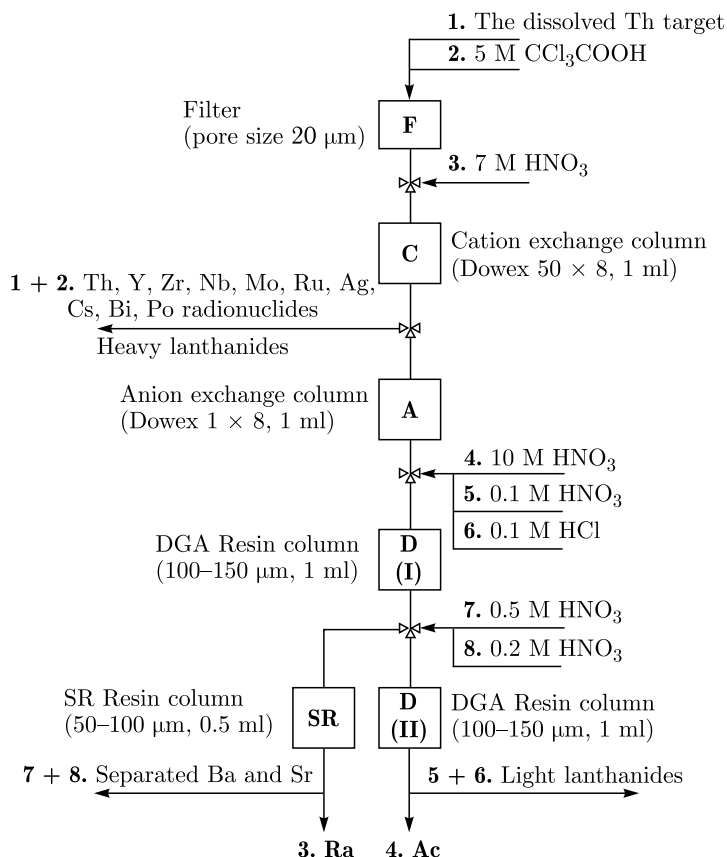


Рис. 14. Схема выделения изотопов Ac и Ra из облученных ториевых мишеней протонами 600 МэВ [20]

Мы считаем новую методику перспективной в свете ее применения для массивных ториевых мишеней (до 300 г).

Получение ^{86}Zr из мишени Y. ^{86}Zr ($T_{1/2} = 16,5$ ч) является материнским радионуклидом для радионуклидного генератора $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$. Достаточно большое сечение реакции ($p, 4n$) при облучении протонами с энергией 70 МэВ натуральных мишеней $^{\text{nat}}\text{Y}$ в совокупности со значительным пробегом частиц позволяет получить ^{86}Zr с большим выходом 970 МБк/мкА·ч. Облученные мишени растворяли в азотной кислоте. Выделение ^{86}Zr из облученной пластины иттрия проводилось на анионообменной (Dowex 1×8) и экстракционной (UTEVA) смолах (рис. 15). Методика позволяет получить препараты ^{86}Zr с высоким выходом ($\geq 98\%$) и фактором разделения $0,7 \cdot 10^7$. Также важно отметить высокую химическую и радионуклидную чистоту полученного препарата, который в дальнейшем используется в радионуклидном генераторе $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$ [63].

Получение ^{90}Nb из мишеней Mo и Zr. ^{90}Nb ($T_{1/2} = 14,6$ ч) — позитрон-излучающий радионуклид с высоким выходом позитронов (53%) и их средней энергией $E = 0,662$ МэВ — является перспективным кандидатом для ПЭТ-диагностики. Нами была разработана методика получения ^{90}Nb из облученных протонами мишеней молибдена и циркония [23]. Последовательно были соединены 3 колонки: катионообменная, анионообменная и колонка UTEVA. На первой стадии материал мишени растворяется в концентрированной фтороводородной кислоте, на стадии ионообменной хроматографии (Dowex 50×8 , AG 1×8) сбрасывается основная часть материала мишени. На стадии кондиционирования проходит доочистка от следов материала мишени и концентрирование

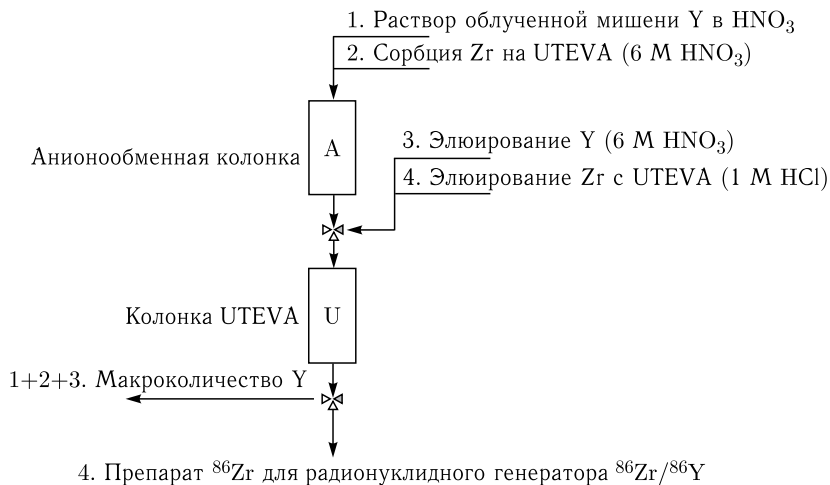


Рис. 15. Схема выделения ^{86}Zr из облученных иттриевых мишеней [63]

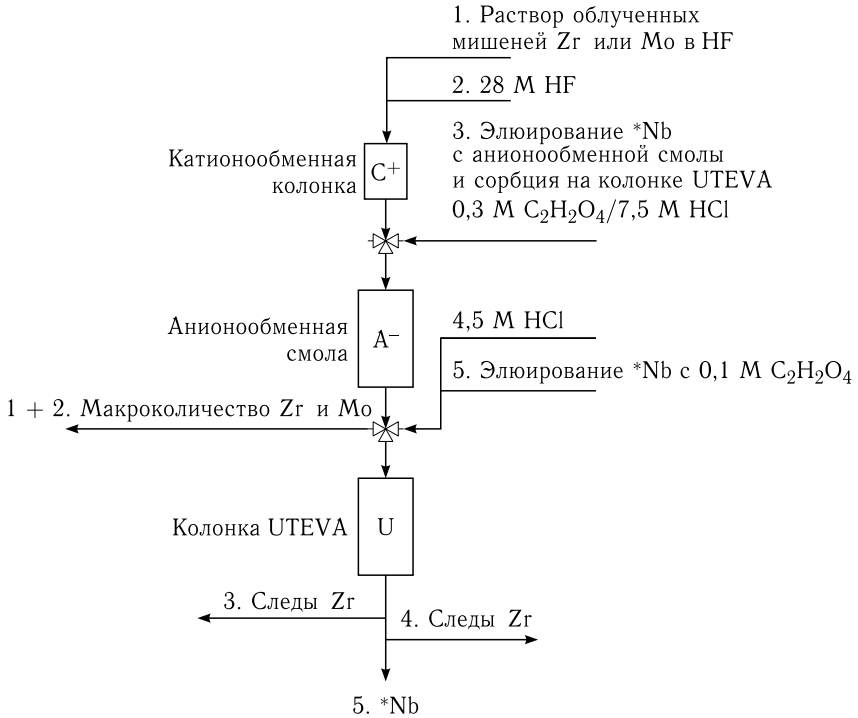


Рис. 16. Схема выделения ^{90}Nb из облученных мишеней молибдена и циркония [23]

препаратов Nb в 0,1 М C₂H₂O₄ (400 мкл). На рис. 16 показана схема разделения. Процесс выделения Nb занимает менее 1 ч с выходом 93–95 % и фактором очистки от Zr либо Mo после всех стадий $\geq 10^8$.

Получение ^{111}In из мишени Ag. ^{111}In ($T_{1/2} = 2,80$ сут) был наработан на циклотроне У-200 с энергией частиц $E_{\alpha} = 30$ МэВ по реакции $^{109}\text{Ag}(\alpha, 2n)^{111}\text{In}$. Активный слой мишени растворяли в концентрированной HNO₃. Далее к раствору мишени добавляли 3 мг La(NO₃)₃ и NH₄OH до повышения pH ≥ 8 . При этом индий соосаждался с лантаном, а материал мишени Ag вместе с ^{109}Cd ($T_{1/2} = 461,9$ сут) оставался в растворе. Осадок снова растворяли в концентрированной HNO₃ с последующим добавлением NH₄OH — эту процедуру повторяли 5 раз. Наконец осадок растворяли в HCl для очистки целевого продукта. Полученный раствор (0,1 М HCl) наносили на катионитную колонку Dowex 50W $\times 8$ (200–400 меш, H⁺-форма, $d = 3$ мм, $h = 100$ мм). Колонка последовательно промывалась растворами 0,1, 0,25 и 0,5 М HCl. ^{111}In элюировался раствором 0,5 М HCl, в то время как La и другие стабильные примеси оставались на колонке. Элюат ^{111}In был высушен

досуха, а полученный осадок растворен в 0,1 М HCl. На последнем шаге кондиционирования раствор ^{111}In в 0,1 М HCl был нанесен на колонку Aminex A-6 (H^+ -форма, $d = 1,25$ мм, $h = 30$ мм). Элюирование проводилось аналогично предыдущему разделению на катионитной колонке: целевой продукт ^{111}In был получен в 0,5 М HCl объемом 50 мкл [64].

Получение ^{111}In из мишени Sb. ^{111}In был наработан при облучении мишени природного Sb (1 г) на фазотроне ЛЯП ОИЯИ с энергией протонов 600 МэВ. Мишень растворяли в 10 мл царской водки при нагревании, с последующим добавлением 6 М HCl до объема 50 мл. Дальнейшая очистка проходила по трехстадийной схеме. Сначала раствор мишени наносили на анионитную колонку Dowex 1×8 (Cl^- -форма, 100–200 меш, $d = 100$ мм, $h = 15$ мм) и промывали ее растворами соляной и фтороводородной кислот. На данной стадии происходила очистка от макроколичеств материала мишени $^{\text{nat}}\text{Sb}/^{120\text{m}}\text{Sb}$ ($T_{1/2} = 5,76$ сут). Целевой ^{111}In элюировался с колонки в растворах 8 М HCl и 5 М HF, после чего данная смесь была высушена досуха, а полученный осадок растворили в 0,5 М HNO_3 . На второй стадии раствор, содержащий целевой ^{111}In и микроколичества $^{\text{nat}}\text{Sb}/^{120\text{m}}\text{Sb}$, наносили на катионитную колонку Dowex 50×8 (H^+ -форма, 200–400 меш, $d = 100$ мм, $h = 3$ мм). Колонку промывали растворами азотной кислоты, что позволило очистить целевой радионуклид от микроколичеств $^{\text{nat}}\text{Sb}/^{120\text{m}}\text{Sb}$. Элюат ^{111}In в 2 М HNO_3 выпаривали досуха, и полученный остаток растворяли в 0,1 М HCl. На заключительной стадии очистки (кондиционирования) данный раствор наносили на колонку Aminex A-6 (H^+ -форма, $d = 2,5$ мм, $h = 45$ мм). Колонку промывали растворами соляной кислоты, где целевой ^{111}In был получен в 0,6 М HCl объемом 300 мкл [27].

Разделение Te/Sn. По вышеуказанной реакции вместе с ^{111}In и $^{120\text{m}}\text{Sb}$ также нарабатываются $^{119\text{m}}\text{Te}$ ($T_{1/2} = 4,70$ сут) и $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ($T_{1/2} = 13,76$ сут). Данная система может быть интересна при разработке метода отделения теллура от олова с последующим использованием теллура в качестве генератора $^{119\text{m}}\text{Te} \rightarrow ^{119}\text{Sb}$. ^{119}Sb ($T_{1/2} = 38,19$ ч) является наиболее ярким кандидатом для оже-терапии [65, 66].

На первой стадии при промывании анионитной колонки растворами фтороводородной кислоты в высоких концентрациях (15–26 М HF) смывались $^{120\text{m}}\text{Sb}$, $^{119\text{m}}\text{Te}$ и $^{117\text{m}}\text{Sn}$. Данные фракции были выпарены досуха с последующим разбавлением 8 М HCl. Полученный раствор наносили на стандартную колонку UTEVA (100–150 мкм, 2 мл). За счет разных значений коэффициентов распределения теллура и олова на смоле UTEVA в растворах соляной кислоты удалось разделить эти два радионуклида. $^{119\text{m}}\text{Te}$ элюировали с колонки раствором 1 М HCl.

Облучение мишеней из сурьмы на циклотронах средней энергии (40–80 МэВ), а также дальнейшее применение описанной методики [27] дает возможность получения препарата $^{119\text{m}}\text{Te}$ с высокой удельной активностью с минимальным присутствием примесей радионуклидов.

Получение ^{44}Sc из мишени Ca. ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,97$ ч) был наработан при облучении $^{\text{nat}}\text{Ca}$ (70 мг) протонами низкой энергии (12,8 МэВ) по реакции $^{44}\text{Ca}(p, n)^{44}\text{Sc}$. Мишень растворяли в деионизованной воде с последующим добавлением концентрированной HCl до получения раствора в 6 М HCl. Разделение проходило в две стадии: сначала раствор мишени наносили на экстракционную колонку DGA (50–100 мкм, 300 мг), где целевой ^{44}Sc элюировали раствором 0,05 М HCl и прямоком наносили на следующую колонку Dowex 50W \times 8 (H^+ -форма, 200–400 меш, 140 мг), после чего ^{44}Sc смывали раствором 0,1 М α -оксиизобутирата аммония pH 4,8, предварительно переведя смолу в форму NH_4^+ . Последняя стадия служит как доочисткой от материала мишени (Ca) и стабильных примесей (Al, Fe), так и кондиционированием конечной фракции — целевой продукт вымывается в объеме менее 300 мкл в удобной для меченая форме [53]. Стоит отметить, что анализ конечного продукта на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой показал низкое содержание примесей стабильных изотопов металлов, что свидетельствует о применимости препарата в радиофармацевтике.

2.1.4. «Термохимия» с радионуклидами. Под термином *термохимия* с радионуклидами в данном пункте мы рассматриваем термодинамические, кинетические и аналитические исследования протекания химических реакций, а также разделения радионуклидов, когда на протекание реакций либо технологических процессов сильное влияние оказывает изменение температуры. С первого взгляда это просто исследования при высоких температурах. Но здесь как раз важно не просто значение температуры, а именно соотношение какой-либо характерной энергии протекания процесса и энергии теплового движения ($\Delta G/RT$, $\Delta E/RT$, $\Delta Q/RT$ и т. д., здесь ΔG — энергия Гиббса, ΔE — энергия активации диффузии, ΔQ — энергетический барьер реакции).

Именно в таком понимании *термохимии* с радионуклидами в нашем отделе проводились весьма значимые исследования как по глубине поиска, так и по ширине охвата [67]. К ним можно отнести:

- развитие методов термохроматографии для широчайшего круга элементов и соединений (астат, радон и другие благородные газы, все спалогенные продукты из ториевой и танталовой мишеней, лантаноиды и актиноиды), участие в исследованиях по химии сверхтяжелых элементов и др.;

- развитие методов термохроматографии для получения радиоизотопов медицинского назначения из твердых мишеней (^{111}In [68, 69], ^{67}Ga [70, 71], ^{201}Tl [72], ^{211}At [73], $^{94\text{m}}\text{Tc}$ [74]), а также для генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ [75];

- развитие методов дистилляции для получения радиоизотопов медицинского назначения, в том числе и для генераторов (^{72}Se и генератор $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ [76, 77], ряд других элементов [78, 79]);

- исследование диффузии радионуклидов при высоких температурах из облученных мишеней как для их последующего термохроматогра-

фического разделения, так и для их непосредственного поступления в ионный источник для последующей масс-сепарации. Понятно, что эти исследования тесно связаны с исследованиями по ионизации полученных продуктов и масс-сепарации (+ ISOL) [80];

— разработка методов приготовления тонких радиоактивных источников для α -, β -спектрометрии методом испарения в вакууме [81, 82].

В развитии этих направлений участвовало очень большое количество исследователей НЭОЯСиРХ и коллег из разных стран-участниц ОИЯИ. Ряд работ опубликован в серии «Быстрые газотермохроматографические методы выделения радиоактивных элементов». Здесь нужно выделить фигуру Александра Федоровича Новгородова, который был одним из лидеров радиохимической «термохимии», да и, можно сказать, ее апологетом, развивая все вышеперечисленные направления исследований в этой области. Для примера можно привести название его диссертации: «Высокотемпературное выделение и термохроматографическая очистка спалогенных продуктов» [83], а также главу в справочнике по ядерной химии: «Radiochemical Separations by Thermochromatography» [84].

При явной эффективности и относительной проработанности «термохимия» применяется в ядерной медицине, но все же ограничено. Связано это с рядом причин. Прежде всего это объективные проблемы с эффективностью выделения радионуклидов из массивных мишеней. Кроме того, во многом это обусловлено меньшей популярностью у химиков и биологов газовой, твердотельной составляющих и других разделов «термохимии» по сравнению с обычной «мокрой химией». Зачастую в этой области (химические реакции в газовой и твердотельной среде на лабораторном уровне организации работы) просто меньше специалистов, и проработанность в обычной «мокрой химии» много выше. В конце концов большинство радиофармпрепаратов — это именно жидкие субстанции. Все же в будущем, как нам представляется, «термохимия» имеет огромный потенциал для использования в ядерной медицине.

До температуры 1200 °С большинство технических проблем «термохимии» решено с применением кварцевой аппаратуры. Плавленый кварц как высокотемпературный материал имеет три главных преимущества: газонепроницаемость (позволяет работать в различных газах и вакууме), хорошую свариваемость (с широким кругом материалов) и хорошую пластичность (в разогретом состоянии).

Применение температуры выше 1500 °С открывает доступ к областям оксидной и даже нитридной (в воздушной среде) химии. Особенно важное практическое применение имеет термическое «вскрытие» мишени — выделение целевого изотопа посредством разогрева мишени. Механизм «вскрытия» связан с рядом процессов: улетучивания целевого изотопа (в элементном виде или в виде оксида), образования обедненного слоя на поверхности мишени, диффузии целевого изотопа к поверхности мишени. Скорость этих процессов резко возрастает с повышением температуры,

и, следовательно, для эффективного применения методов «термохимии» нужно стремиться к более высоким температурам.

Для работы в более высокотемпературной области требуется решить два вопроса: получение таких температур и новые материалы. На современном уровне получение высокой температуры не так уж и сложно. В продаже имеются лабораторные печи для работы в воздушной атмосфере до 1800 °С. Доступны и другие методы нагрева: индукционный — 2000 °С и выше, газовая горелка — 3000 °С, а плазменный — 6000 °С.

Гораздо острее стоит вопрос с материалами. Это, как правило, керамические спеки, и, за исключением термостойкости (и в некоторой степени газонепроницаемости), они не имеют ни одного из вышеперечисленных свойств плавленного кварца. Поэтому надо искать другие принципы (организации эксперимента) построения установки.

Хорошим примером применения высокотемпературной «термохимии» может служить разрабатываемый в ЛЯП метод выделения ^{90}Mo ($T_{1/2} = 5,56$ ч) из облученной протонами ниобиевой мишени. ^{90}Mo является материнским изотопом для получения ^{90}Nb , который рассматривается как перспективный радионуклид для ПЭТ-диагностики. ^{90}Mo нарабатывался по реакции $^{93}\text{Nb}(p, 4n)^{90}\text{Mo}$ при облучении мишени из натурального ниобия (0,16 г) протонами с энергией 65 МэВ на внутреннем пучке фазотрона ЛЯП. Первоначальные эксперименты с использованием кварцевой аппаратуры показали, что химический выход молибдена резко возрастает с ростом температуры. Поэтому в дальнейшем использовалась высокотемпературная печь и термохроматографическая система трубок из корунда. Температура сжигания («вскрытия») мишени составляет 1590 °С, а время — 60 мин. При этом образуются: оксид ниобия (V) $2\text{Nb} + 5\text{O}_2 \rightarrow \text{Nb}_2\text{O}_5$ и оксид молибдена (VI) $2\text{Mo} + 3\text{O}_2 = 2\text{MoO}_3$. Оксид ниобия плавится при температуре 1521 °С. Оксид молибдена (VI) имеет температуру кипения 1155 °С и адсорбируется на поверхности кварца или фарфора при температуре 950–1050 °С. В нашем случае выход ^{90}Mo составлял 51% за 1 ч. Есть основания предполагать, что повышением температуры «вскрытия» мишени можно существенно повысить выход Mo. В нашем случае температура ограничивалась возможностями печи.

Ключевой особенностью эксперимента являлось всасывание воздуха из полости печи непосредственно у горячего конца трубки, где расположена мишень. Потом следует участок трубки с температурным градиентом (где сорбируются улеченные продукты), в холодном конце трубки подсоединен шланг всасывающего насоса. Такой подход имеет ряд преимуществ перед традиционной схемой и позволил преодолеть вышеупомянутые трудности в применении высоких температур. В литературе нет данных о применении такой схемы термохроматографического выделения.

2.1.5. Радионуклидные генераторы. Радионуклидный генератор представляет собой систему, где при распаде материнского радионук-

лида накапливается дочерний радионуклид, который можно химически извлечь. Максимальное накопление дочернего радионуклида происходит при достижении равновесия через t (ч/мин). При условии, что материнский радионуклид намного более долгоживущий, чем дочерний ($\lambda_1 \ll \lambda_2$), данное время можно вычислить при помощи формулы

$$t = \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \ln \frac{\lambda_2}{\lambda_1}, \quad (1)$$

где λ_1 , λ_2 — постоянные распада материнского и дочернего радионуклидов.

Требования к радионуклидному генератору:

- 1) максимальный выход целевого радионуклида;
- 2) минимальная потеря материнского радионуклида;
- 3) высокая удельная активность;
- 4) высокая химическая чистота;
- 5) высокая радионуклидная чистота;
- 6) воспроизводимость, быстрота процесса;
- 7) радиационная устойчивость сорбентов.

Радионуклидный генератор позволяет получить радионуклид с высокой радиохимической и радионуклидной чистотой, а также с высокой удельной активностью. Радионуклидный генератор является источником медицинских радионуклидов, которые можно периодически получать вдали от ускорителя или реактора.

В классической схеме (схема I, рис. 17) радионуклидного генератора используется колонка, заполненная подходящим сорбентом, и при промывке колонки раствором элюируется целевой продукт. Таким способом работает большинство существующих генераторов. В нашем секторе для

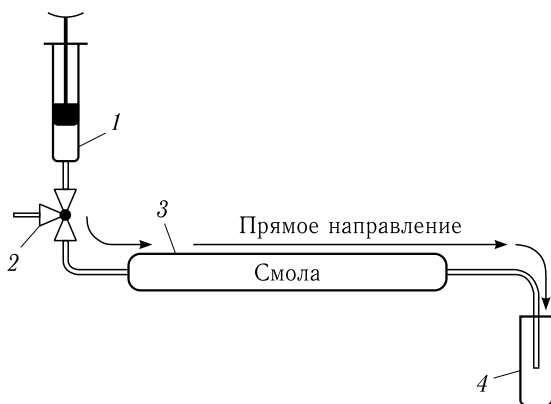


Рис. 17. Генератор с прямой схемой элюирования (схема I): 1 — раствор для элюирования; 2 — вентиль; 3 — колонка со смолой; 4 — резервуар с целевым радионуклидом

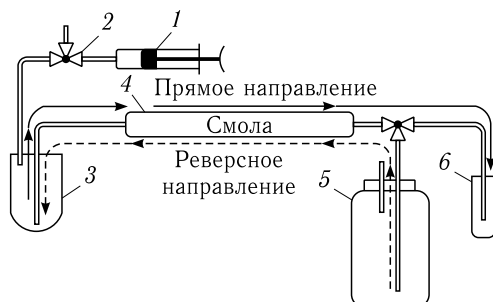


Рис. 18. Генератор с реверсной схемой элюирования (схема II): 1 — шприц для создания давления и разрежения; 2 — вентиль; 3 — реверсно-накопительный резервуар; 4 — колонка со смолой; 5 — раствор для элюирования; 6 — резервуар с целевым радионуклидом

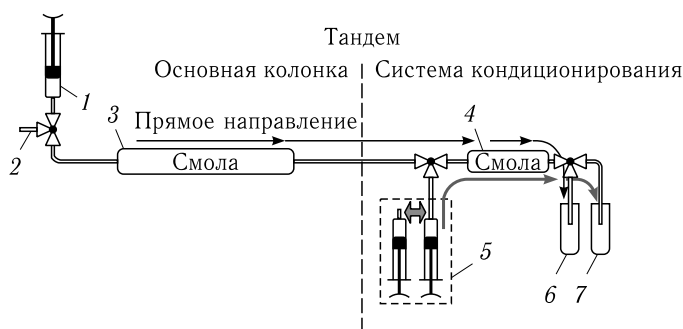


Рис. 19. Генератор с тандемной колонкой (схема III): 1 — раствор для элюирования; 2 — вентиль; 3 — основная колонка; 4 — тандемная колонка; 5 — раствор для кондиционирования и элюирования радионуклида; 6 — резервуар для раствора без радионуклида; 7 — резервуар с целевым радионуклидом

улучшения качества целевого продукта были предложены новые схемы генераторов: реверсная (схема II, рис. 18) и реверсно-тандемная. В реверсной схеме генератор регенерируется при пропуске раствора в обратном направлении, что уменьшает проскок материнского радионуклида путем его удержания в начале колонки. Тандемная колонка (схема III, рис. 19) предназначена для кондиционирования, дополнительной очистки дочернего радионуклида и/или получения конечного продукта в форме, подходящей для дальнейшего мечения радиофармпрепарата. Для некоторых задач есть возможность скомбинировать схемы II и III и создать новую реверсно-тандемную схему. Для того чтобы избавить сорбент от нежелательного радиационного воздействия, возможно дополнить схему разработанных генераторов опцией смывки материнского радионуклида с колонки и сохранения его в дополнительном резервуаре. Это позволяет продлить время эксплуатации радионуклидного генератора в случае

необходимости, например, когда материнский радионуклид имеет большой период полураспада (^{229}Th ($T_{1/2} = 7880$ лет), ^{44}Ti ($T_{1/2} = 59,1$ лет) и т. п.).

Нашей группой был разработан и протестирован ряд радионуклидных генераторов для получения радионуклидов медицинского назначения, а также для исследований методом ВУК.

2.1.6. Примеры радионуклидных генераторов. Радионуклидный генератор $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$. Генератор состоял из 3 колонок, заполненных Атипех А-6 [85]. На первую колонку было загружено 2600 МБк ^{90}Sr , вторая колонка служила для удержания ^{90}Sr при возможном проскоке. Элюирование ^{90}Y происходило при помощи раствора 0,7 и 0,15 М α -оксиизобутирата аммония. Полученный раствор после двух колонок доводили до рН 1 с помощью 4 М HCl и наносили на колонку 3, откуда удаляли следы α -оксиизобутирата аммония с 0,5 М HCl . Далее элюировали уже очищенный ^{90}Y в 2 М HCl .

Радионуклидный генератор $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$. ^{225}Ac ($T_{1/2} = 9,9$ сут) — один из перспективных радионуклидов для мишенной α -терапии. В 1996 г. была разработана генераторная схема для выделения ^{225}Ac из ^{229}Th [86, 87]. Материнский радионуклид ^{229}Th доступен из продуктов распада ^{233}U , полученного из облучения природного тория нейтронами. ^{229}Th и продукты распада сорбировали на колонку, заполненную смолой Атипех А-5. После нанесения Th элюируется из колонки раствором 0,25 М цитрата аммония с рН 2,0–2,5, подкисляется до рН ≤ 1 и сохраняется для дальнейших разделений. Далее последовательно вымываются ^{225}Ac цитратным раствором при рН 4, после чего ^{225}Ra — 4 М раствором HNO_3 .

Радионуклидный генератор $^{111}\text{In} \rightarrow ^{111m}\text{Cd}$. Радионуклиды ^{111}In ($T_{1/2} = 2,80$ сут) и ^{111m}Cd ($T_{1/2} = 48,50$ мин) широко используются в исследованиях методом возмущенных угловых корреляций. Материнский радионуклид ^{111}In получен в реакции ($\alpha, 2n$) облучением природного серебра или обогащенного ^{109}Ag α -частицами на У-200. Очищенный и выделенный ^{111}In был нанесен на генераторную колонку, заполненную силикагелем KSK-2.5. Разделение материнского и дочернего радионуклидов происходило с помощью экстракционной хроматографии с использованием ДЭЭГФК. Дочерний радионуклид ^{111m}Cd получен с высоким выходом $> 95\%$ и примесью $^{111}\text{In} < 0,6\%$ [88].

Радионуклидный генератор $^{72}\text{Se} \rightarrow ^{72}\text{As}$. Радионуклид ^{72}As ($T_{1/2} = 26,00$ ч) является кандидатом для ПЭТ. Материнский радионуклид ^{72}Se ($T_{1/2} = 8,40$ сут) был произведен на циклотроне CV28 (Юлих, Германия) по реакции ($^3\text{He}, 3n$) на мишенях природного германия. Концепция радионуклидного генератора основана на разнице в поведении хлоридных комплексов As и Se в присутствии HCl в виде газа. При температуре выше 80°C хлорид мышьяка AsCl_3 летуч, в то время как хлорид селена SeCl_4 нелетуч. При оптимальной температуре 110°C выделяется более $> 99\%$ ^{72}As с примесью материнского радионуклида $^{72}\text{Se} < 0,05\%$ [76].

Радионуклидный генератор $^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$. Радионуклид ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,97$ ч) имеет высокий выход позитронов (97%) и может быть использован как диагностический компонент в тераностической паре $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$. Материнский радионуклид ^{44}Ti ($T_{1/2} = 59,1$ лет) получен в реакции $\text{Sc}(p, 2n)$. Было выделено 185 МБк ^{44}Ti из облученной скандиевой мишени при помощи катионообменной хроматографии (AG 50W \times 8) [89]. Для радионуклидного генератора была выбрана реверсная схема на основе анионообменной смолы AG 1 \times 8 с элюирующим раствором 0,07 М HCl/0,005 М C₂H₂O₄ (20 мл). Данная система обеспечивает фактор разделения ^{44}Sc от ^{44}Ti $2 \cdot 10^6$.

Для уменьшения объема конечного продукта и удобства последующего радиомечения к основной колонке была добавлена тандемная колонка, заполненная AG 50W \times 8. В дальнейшем ^{44}Sc вымывается 3 мл 0,25 М ацетата аммония (pH 4). Данная схема обеспечивает готовый к мечению ^{44}Sc с высоким выходом (150 МБк — 90%) и с низким содержанием ^{44}Ti < 10 Бк [90].

Радионуклидный генератор $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$. Радионуклид ^{86}Y ($T_{1/2} = 14,74$ ч) является диагностическим компонентом в тераностической паре $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$. Получение материнского радионуклида ^{86}Zr ($T_{1/2} = 16,5$ ч) описано выше (п. 2.1.2). Были предложены две схемы радионуклидного генератора. Первая основана на анионообменной хроматографии Dowex 1 \times 8 в среде смеси C₂H₂O₄/HCl. Перед нанесением ^{86}Zr на колонку генератора производится тонкая очистка на катионообменной колонке. Целевой продукт ^{86}Y элюируется с Dowex 1 \times 8 раствором 0,005 М C₂H₂O₄/0,07 М HCl.

Второй генератор основан на Zr-смоле. На ней происходит надежное удержание ^{86}Zr . И возможно элюировать иттрий в 0,1 М HCl.

Обе генераторные системы показали высокий выход ^{86}Y (70–95%) и низкое содержание ^{86}Zr ($\leq 10^{-3}$ %) [63].

Радионуклидный генератор $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$. Радионуклид ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ мин) широко используется в ПЭТ-диагностике или в тераностике в комбинации с ^{177}Lu и ^{225}Ac . Была разработана химическая схема радионуклидного генератора с двумя возможными модами элюирования: прямой и реверсной. Обе схемы основаны на анионообменной хроматографии (Dowex 1 \times 8) с элюирующим раствором 0,005 М C₂H₂O₄/0,33 М HCl. Оценка параметров генераторов дала следующие результаты: выход ^{68}Ga 75–80% и проскок ^{68}Ge 10^{-4} – 10^{-3} [91].

Радионуклидный генератор $^{172}\text{Hf} \rightarrow ^{172}\text{Lu}$. Радионуклид ^{172}Lu ($T_{1/2} = 6,7$ сут) используется в исследованиях методом ВУК. Материнский радионуклид ^{172}Hf ($T_{1/2} = 1,7$ лет) был получен из облучения природного тантала протонами высоких энергий. Выделение и кондиционирование производились на анионообменной и катионообменной колонках. Было предложено несколько схем радионуклидного генератора на основе анионообменной смолы — щавелевой и лимонной кислот.

Наилучшие результаты дала схема реверсно-тандемного генератора с переводом материнского радионуклида в водную фазу. Выход ^{172}Lu 90 % и проросок ^{172}Hf $3 \cdot 10^{-6}$ [28].

2.2. Синтез радиофармпрепаратов. Одним из ключевых аспектов применения радионуклида в терапии, диагностике и тераностике является мечение органических молекул/биоконъюгатов радионуклидами для создания устойчивого комплекса для последующего использования в клинических и доклинических исследованиях.

Органические молекулы, способные образовывать устойчивые комплексы с радионуклидом и в то же время иметь функциональную группу для связывания с биологической молекулой, называют бифункциональными хелаторами. В зависимости от того или иного радионуклида выбор хелатора тесно связан с координационной химией и донорной способностью (количество донорных центров, организации донорных атомов и т. д.) хелатора, а также с размером ионного радиуса и зарядом иона радионуклида.

Для успешного синтеза комплексов важно, чтобы они обладали следующими параметрами:

- 1) термодинамической устойчивостью;
- 2) кинетической инертностью;
- 3) удобной кинетикой комплексообразования;
- 4) радиационной устойчивостью.

При «удобной» кинетике комплексообразования должны соблюдаться следующие условия мечения: 1) *pH раствора* не должен достигать экстремальных значений (например сильноокислая среда $pH > 2$), 2) *время комплексообразования* должно быть минимальным, что особенно важно при синтезе РФП с короткоживущим радионуклидом (например ^{44}Sc), 3) *температура* — достижение комплексообразования при комнатных и невысоких температурах значительно облегчает синтез РФП. Для некоторых радионуклидов (например ^{177}Lu и ^{161}Tb) важную роль играет радиационная устойчивость комплексов и биомолекул. При несоблюдении данного требования комплекс может быть разрушен из-за процессов радиолиза, что приведет к затруднению использования такого РФП [92, 93].

Мечение хелатора радионуклидом стандартно оценивается методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в процентах радиохимического выхода (РХВ). В нашем отделе оценка РХВ комплексов возможна с использованием метода ВУК, что дает важную информацию о комплексах на уровне времен 10^{-9} – 10^{-6} с, а также более минуты. Однако данный метод ограничивается использованием конкретных радионуклидов и будет описан подробнее далее.

В настоящее время доступно большое количество коммерческих хелаторов, которые составляют устойчивые комплексы с большинством

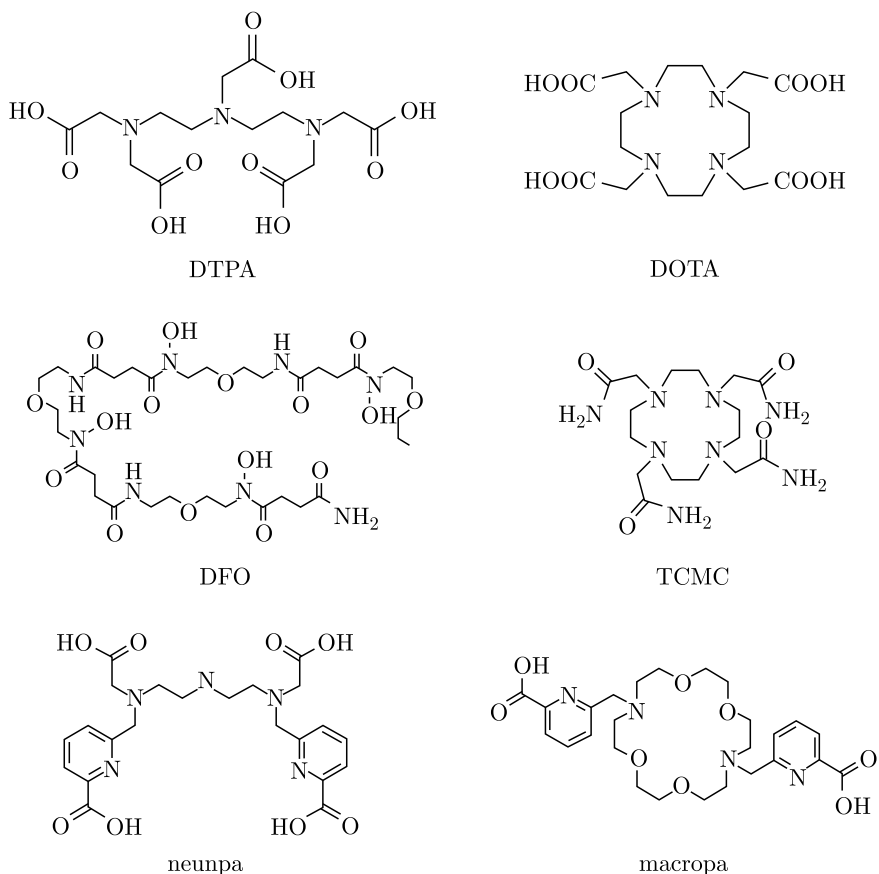


Рис. 20. Ациклические (DTPA, DFO, neupra) и циклические (DOTA, TCMC, masgra) хелаторы

радиометаллов. «Золотыми стандартами» являются: ациклические диэтиленetriаминпентауксусная кислота (DTPA), дефероксамин (DFO), neupra и циклические 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA), TCMC и масгра (рис. 20). Данные хелаторы обладают высокими константами устойчивости с большинством металлов. Чаще всего в исследованиях применяется DOTA, хотя стоит отметить, что кинетика комплексообразования с данным хелатором довольно медленная (≈ 40 мин) при повышенных температурах (≈ 85 °C), что не всегда подходит при работе с короткоживущими изотопами или с биомолекулами, чувствительными к таким температурам.

Примеры синтеза радиофармпрепаратов. РФП на основе ^{221}At . Астат в катионной форме образует устойчивый комплекс с DTPA [94], как следствие, астат достаточно легко можно связать с моноклональными

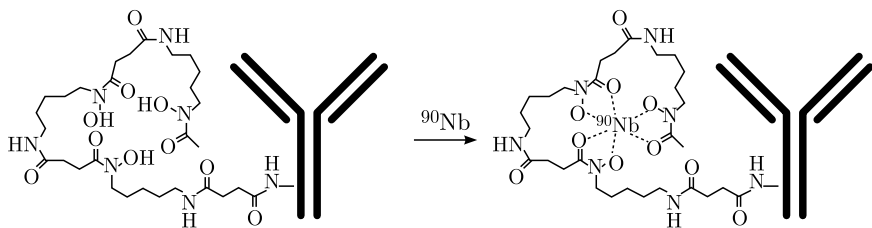
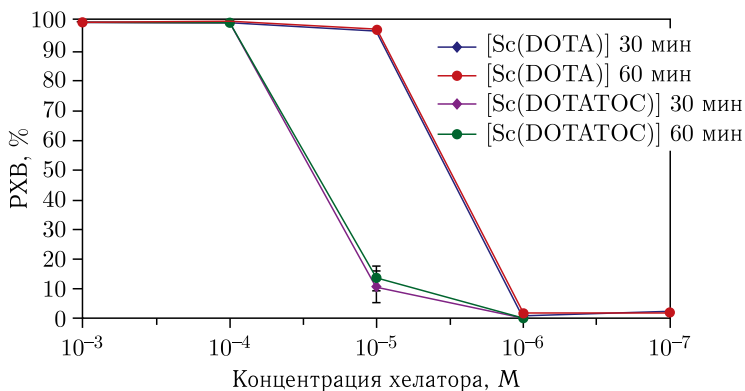
ми антителами [95, 96]. В случае мечения антител к антигену Anty-G4 выход реакции составлял $(30 \pm 2) \%$ в фосфатном буфере pH 6.

Астат в растворе ДТРА ($5 \cdot 10^{-4}$ М) 5 мин нагревали до 60°C . После охлаждения до комнатной температуры к нему добавляли раствор моноклональных антител и оставляли на 10 мин (при температуре 37°C). Полученный раствор пропускали через колонку Сефадекс G-25. Далее колонку промывали раствором $0,5 \%$ NaCl. Последовательно элюировались меченые моноклональные антитела, затем комплексы ДТРА с астатом. Свободный астат оставался на колонке. Данная методика зарегистрирована как изобретение [97].

РФП на основе ^{68}Ga . Для получения позитрон-излучающего радионуклида ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ мин) был использован коммерческий генератор $(\text{TiO}_2) ^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ с последующей дополнительной очисткой на катионообменной (AG 50W \times 8, < 400 меш) колонке смесью ацетона и соляной кислоты [18]. Данная методика решает ряд проблем, которые являются основополагающими при мечении радионуклидом, а именно: 1) целевой радионуклид обладает высокой удельной активностью и малым объемом конечной фракции (400 мкл), 2) двухступенчатая схема разделения позволяет повысить радионуклидную и химическую чистоту конечного продукта и демонстрирует прекрасную степень очистки от главных примесей ($\text{Zn(II)} - 10^5$, $\text{Ti(IV)} - 10^2$ и $\text{Fe(III)} - 10^3$), а также среда конечного продукта благоприятно подходит для последующего мечения, так как ацетон легко испаряется за короткое время. Мечение было произведено с ДОТАТОС ($7-14$ нмоль) — 10 мин, 99°C , pH 3,9. РХВ мечения составил 88% (удельная активность 450 МБк/нмоль). Данная методика синтеза РФП может успешно применяться в доклинических/клинических исследованиях с использованием ^{68}Ga .

РФП на основе ^{90}Nb . Позитрон-излучающий радионуклид ^{90}Nb ($T_{1/2} = 14,6$ ч) был получен с помощью методики, описанной выше (п. 2.1.2). Вторая стадия данной методики позволяет провести кондиционирование и получить малый объем конечной фракции в удобной для мечения форме, а также позволяет избавиться от следов HF, наличие которых недопустимо при исследованиях *in vivo*. Такая схема разделения повышает фактор очистки от материала мишени до $3 \cdot 10^8$, что отвечает высокой химической чистоте. Конечный продукт ^{90}Nb метили с моноклональными антителами gituximab и bevacizumab, образуя комплекс $^{90}\text{Nb-N-suc-Df-mab}$ (рис. 21). Условия комплексообразования были следующими: 37 МБк для ^{90}Nb , 250 мкг N-suc-Df-mab, pH 7 (HEPES буфер), 1 ч при комнатной температуре. РХВ составил 93–95%, что подходит для дальнейшего применения препарата *in vivo* [24].

РФП на основе ^{44}Sc . Методика получения ^{44}Sc , описанная выше (п. 2.1.2), позволяет повысить удельную активность препарата за счет понижения в нем содержания примесей Ca (II), Al (III) и Fe (III), а также на стадии кондиционирования получить конечный продукт малого объема

Рис. 21. Мечение *N*-suc-Df-mab ^{90}Nb ($\text{Df} \equiv \text{DFO}$)Рис. 22. Химический выход мечення DOTA и DOTATOC радионуклидом ^{44}Sc при различных концентрациях хелатора за 30 и 60 мин

(≈ 300 мкл) в удобной для мечення форме — $0,1$ М α -оксиизобутират аммония pH 4,8. Последующее мечення с DOTA/DOTATOC (10^{-3} – 10^{-7} М) происходило при следующих условиях: 90°C , 30 и 60 мин, pH 4,5, 1 МБк ^{44}Sc на реакцию (рис. 22) [53].

Из рис. 22 видно, что мечення 10^{-4} М DOTATOC полученным препаратом ^{44}Sc характеризуется высоким химическим выходом около 100%, что свидетельствует о применимости препарата *in vivo*.

2.3. Методы анализа радиофармпрепаратов, в том числе свойств радионуклидов и других составляющих. В области ядерной медицины с химической точки зрения одним из наиболее важных и интересных направлений является исследование взаимодействия радионуклида, с одной стороны, и прекурсоров радиофармпрепаратов, прежде всего хелатора, с другой стороны. Другими словами, интересны термодинамические и кинетические параметры комплексов радионуклидов с хелаторами как при условиях синтеза, так и в условиях применения (в организме).

Обычно значение термодинамической устойчивости (стабильности) комплекса при синтезе РФП отчасти преувеличивают. Вообще говоря, необходима стабильность системы радионуклид–хелатор на протяже-

нии всего цикла работы РФП (от комплексообразования до скрининга/терапии). Однако следует понимать, что в реальных и, что важно, *различных* условиях действия РФП вероятны процессы диссоциации комплекса, которые могут приводить к повышенной цитотоксичности при терапии и к неправильной интерпретации локализации опухоли в случае диагностики. Для тестирования РФП в реальных условиях более полную информацию о стабильности данной системы дает изучение временных характеристик биораспределения РФП *in vivo*. Термодинамическая устойчивость характеризуется константой устойчивости (например для комплекса индия с ДТРА $\log K = 28,4$) [98]. Для макроколичеств вещества ее можно определить методами спектрофотометрии и потенциометрии и т. п., а для микроколичеств — методами возмущенных угловых корреляций и электромиграции. То значение, которое обычно придается термодинамической устойчивости комплекса металла в РФП, определяется двумя факторами: 1) созвучием этой величины с понятием стабильности РФП *in vivo*, 2) тем, что данных о кинетических константах образования k_1 и разрушения k_2 комплексов обычно много меньше, чем о термодинамической константе $K = k_1/k_2$. Из величины термодинамической константы зачастую можно неплохо предсказать порядок величин кинетических констант, но в том случае, если известны какие-то подобные системы.

Принципиальные ограничения по емкости рецепторов в организме, а зачастую и просто токсикологические свойства элемента и сопутствующих веществ, предполагают крайне небольшое количество вещества радионуклида, используемого в составе радиофармпрепарата. Характерное количество лежит где-то в области 1 нмоль, хотя, конечно, в более широком смысле оно характеризуется диапазоном на один-два порядка выше и ниже заявленной величины. Если рассматривать характерный объем раствора радиофармпрепарата порядка 1 мл, то мы получаем характерные концентрации порядка 10^{-6} М. А это уже область крайне разбавленных растворов. Работа с такими концентрациями конечно же подразумевает качество всех этапов: как получения предельно чистого от примесей радиопрепарата, так и использования соответствующего уровня реактивов и методов синтеза радиофармпрепарата. Но основная проблема лежит, по крайней мере для исследовательских задач, в области параметризации физико-химического состояния радионуклида на всех этапах синтеза радиофармпрепарата.

Дело в том, что при концентрациях элементов на уровне 10^{-6} М и ниже крайне мало физико-химических методов, позволяющих определить физико-химическое состояние элемента в растворе. По сути, это только уникальные методы, которые мы рассмотрим ниже. Вообще говоря, для гомогенных систем термодинамику и кинетику комплексообразования в жидких растворах обычно изучают при макроконцентрациях исследуемого элемента, используя электрохимические и спектрометрические методы анализа форм состояния элемента. Даже в случае ядерного

магнитного резонанса необходимы достаточно высокие концентрации (по крайней мере 10^{-2} – 10^{-3} М). Таким образом, для параметризации состояния радионуклидов в растворах приходится использовать методы, основанные на изучении перераспределения различных форм радионуклида между различными фазами — гетерогенные системы. Наибольшее распространение из подобных методов в настоящее время занимает метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), на котором мы еще остановимся ниже.

При изучении гетерогенных равновесий необходимо строго учитывать перераспределение между фазами всех компонентов системы, а не только радионуклида. Вообще говоря, это достаточно сложная задача, зачастую она решается, но в справочниках практически не приводят данные констант устойчивости комплексов, определенные с применением гетерогенных методов при использовании микроколичеств исследуемого элемента.

При изучении же «медленных» процессов, скоростей реакций с «медленной» кинетикой образования и разрушения комплексов, что зачастую как раз и интересно для ядерной медицины, возникают другие проблемы. Вообще говоря, ТСХ весьма неплохо справляется с задачей изучения скоростей меченая радиофармпрепарата (при определенной постановке и разрушении комплекса) для случая с известным хелатором с заранее известной «медленной» кинетикой выхода из комплекса. Так как при получении результатов, т.е. во время проведения хроматографии, можно зафиксировать распределение между формами или по крайней мере учесть процесс перераспределения за время хроматографии [99, 100].

Принципиальные проблемы возникают, если ведется поиск *нового хелатора* с «медленной» кинетикой. В этом случае очень трудно сопоставить все результаты исследований между собой. Лучше исследовать этот процесс вначале для макроколичеств элемента. Зачастую это становится неудобным из-за того, что при разработке хелаторов или радиофармпрепарата в целом обычно их производят в крайне небольших количествах (миллиграммы). Другой важный и критичный ограничивающий фактор появляется, когда исследуемый радионуклид относится к радиоактивному элементу. Нужно отметить что к ним относятся и наиболее перспективные терапевтические радионуклиды (актиний, радий, астат). И совсем уж сложный случай, если не найдено аналогов «медленных» хелаторов для определенного элемента по принципиальным соображениям — случай радия. Здесь очень сложно вести научный поиск «медленного» хелатора, в этом случае крайне желательно находить закономерности в изменении скоростей реакции при изменении структуры хелаторов. А ТСХ, скорее, даст только ответ на вопрос связан — не связан. В настоящее время сколько-нибудь «медленный» подходящий хелатор для радия так и не найден. Но кандидаты есть [101].

Таким образом, поиск и применение методов, дающих возможность непосредственно определять физико-химическое состояние в жидкости без использования гетерогенных схем, является крайне актуальным для разработки современных радиофармпрепаратов. Особенно интересны методы, если с их помощью можно проводить и исследования физико-химического состояния как материнского, так и дочернего нуклидов при соответственном радиоактивном распаде исследуемого изотопа.

2.3.1. Метод возмущенных угловых корреляций. Взаимодействие различных (магнитных и электрических) моментов ядра с внеядерными полями, создаваемыми в том числе и ближайшим окружением, относится к физике сверхтонких взаимодействий (СТВ). В СТВ входят следующие методы: мессбауэровская спектрометрия (ядерный гамма-резонанс (ЯГР)), ядерный магнитный резонанс (ЯМР) (ядерный квадрупольный резонанс (ЯКР)), метод возмущенных угловых корреляций ядерных излучений (ВУК), метод ориентированных ядер (ОЯ).

Из методов СТВ, связанных с радиоактивной меткой, наиболее хорошо коррелирующим с исследованием радиофармпрепаратов является метод $\gamma\gamma$ -ВУК. Возмущение угловой корреляции дает информацию о строении и динамике полей в ближайшем окружении ядра-метки, в твердом теле и в жидкости. В жидкости ключевой особенностью метода является зависимость фактора возмущения от размера молекулы, в которую входит ядро-зонд (рис. 23), что как нельзя лучше подходит для непосредственного изучения свойств радиофармпрепаратов [102–105].

Метод ВУК в ряде аспектов превосходит даже электромиграцию по «информативности» при изучении строения и динамики комплексов металлов в жидкости. В этом направлении он имеет один недостаток — ограниченное число радионуклидов (элементов), которое можно использовать в этом методе. Тем не менее как раз в нашем отделе проводятся



Рис. 23. Зависимость фактора возмущения угловой корреляции от размера молекулы

исследования с радионуклидами, которые являются либо медицинскими, либо близкими аналогами медицинских. Таким образом, исследование радиофармпрепаратов в жидких средах, их взаимодействие с субстратами клеток, а также *in vivo* с использованием метода ВУК является важным направлением, актуальным для развития ядерной медицины.

Метод ВУК основывается, с одной стороны, на явлении угловой корреляции по направлению вылета каскадных гамма-квантов (ядерное явление), а с другой стороны, — на возмущении этой корреляции за счет взаимодействия электромагнитных моментов ядра с электромагнитными полями, создаваемыми электронным окружением. В методе ВУК угловая корреляция двух последовательно испущенных гамма-квантов возмущена сверхтонким взаимодействием ядерного квадрупольного момента и градиента электрического поля или ядерного магнитного момента с внеядерными полями [106]. Ярким примером радионуклида, используемого в методе ВУК, является ^{111}In , который по своим ядерно-физическим характеристикам подходит для исследования γ - γ -каскада 171–245 кэВ с анизотропией $A_{22} = -0,178$, временем жизни $\tau = 84,5$ нс, спином $+5/2$ и квадрупольным моментом $Q = +0,77$ промежуточного состояния (рис. 24).

В нашем секторе спектры ВУК изучаются с использованием четырехдетекторного спектрометра на основе кристаллов BaF_2 (50×50 мм) или LaBr_3 (40×40 мм), расположенных под углами $\theta = 90$ и 180° друг к другу (рис. 25).

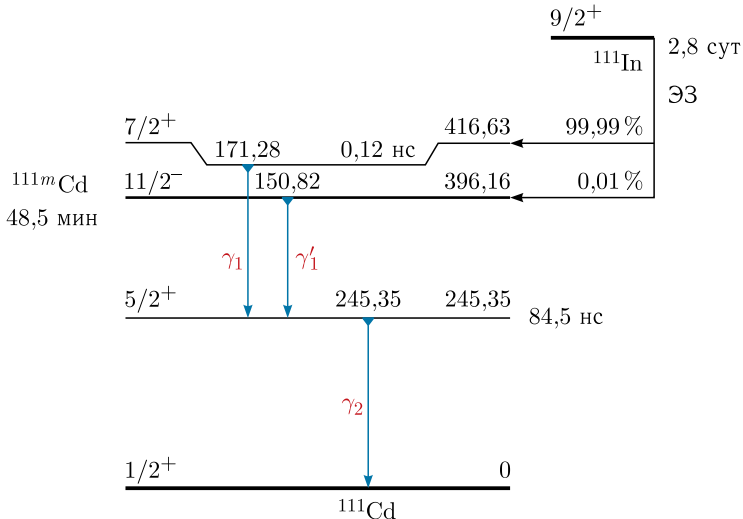


Рис. 24. Схема распада ВУК изотопов ^{111}In и ^{111m}Cd

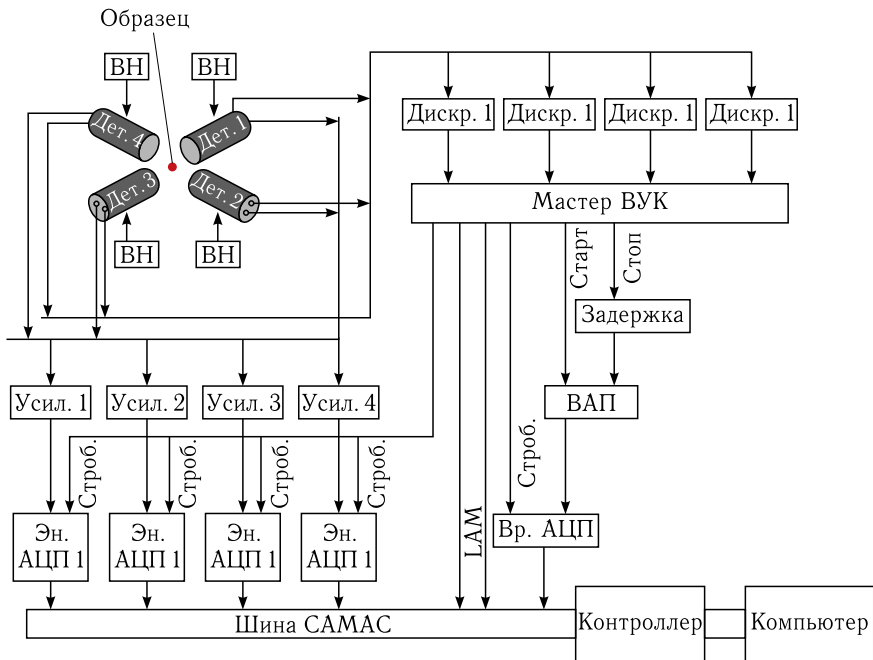


Рис. 25. Блок-схема 4-детекторного спектрометра

Анизотропия угловой корреляции определяется из спектров задержанных совпадений по уравнению

$$R(t) = 2 \frac{N(180^\circ, t) - N(90^\circ, t)}{N(180^\circ, t) + 2N(90^\circ, t)} = -A_{22}G_{22}(t)Q_{22}, \quad (2)$$

где A_{22} — анизотропия измеряемого каскада; G_{22} — фактор возмущения; Q_{22} — геометрический фактор; $N(x, t)$ — число совпадений регистрации каскадных γ -квантов под фиксированными углами (t — время сверхтонкого взаимодействия).

Фактор возмущения дает информацию о взаимодействии ядра-зонда с его локальным окружением, что является ценной информацией при исследованиях прекурсоров РФП. Для динамического (как и для статического) характера возмущения можно выделить два типа фактора возмущения: дифференциальный и интегральный, которые могут быть описаны следующими уравнениями.

Дифференциальный фактор возмущения:

$$G_k(t) = e^{-\lambda_k t}, \quad (3)$$

где константа релаксации $\lambda_k = K\omega_Q^2\tau_C$, ω_Q — квадрупольная частота сверхтонкого взаимодействия; K — константа, зависящая от ядерных характеристик.

Корреляционное время можно выразить

$$\tau_C = \frac{4}{3}\pi r^3 \frac{\eta}{kT}, \quad (4)$$

где η — вязкость при температуре T ; r — радиус молекулы.

Интегральный фактор возмущения

$$G_k(\infty) = \frac{1}{\tau} \int_0^{\infty} e^{-\lambda_k t} \exp\left(\frac{1}{\tau} d\tau\right) = \frac{1}{1 + \lambda_k \tau}, \quad (5)$$

где τ — время жизни промежуточного состояния.

Фактор возмущения $G_k(\infty)$ дает меньше информации о природе СТВ по сравнению с дифференциальным фактором $G_k(t)$. Однако интегральный фактор позволяет расширить список радионуклидов, используемых в методе ВУК.

Основные требования для радионуклидов, применяемых в методе ВУК [105, 106]:

- 1) схема распада должна проходить через последовательный γ - γ -каскад;
- 2) время жизни промежуточного уровня этого каскада 1 нс – 1 мкс;
- 3) «подходящий» квадрупольный электрический момент промежуточного уровня ~ 1 б;
- 4) γ - γ -каскад должен характеризоваться значимой угловой анизотропией.

Список изотопов, подходящих под эти критерии, приведен в табл. 1.

Таблица 1. Некоторые радионуклиды и их свойства, используемые в методе ВУК

Материнский радионуклид	Дочерний нуклид	Тип распада	$T_{1/2}$	$\gamma_1 - \gamma_2$, кэВ	τ , нс	I	Q , б	μ , (μ_N)	A_{22}
^{68m}Cu	^{68}Cu	ИП	3,75 мин	526–84	7,84	2+	-0,11	+2,857	-0,154
^{111}In	^{111}Cd	ЭЗ	2,8 сут	171–245	84,5	5/2+	+0,77	-0,7656	-0,178
^{111m}Cd	^{111}Cd	ИП	48,6 мин	151–245	84,5	5/2+	+0,77	-0,7656	+0,160
^{172}Lu	^{172}Yb	ЭЗ	6,7 сут	91–1094	8,14	3+	-2,90	+0,65	+0,330
^{181}Hf	^{181}Ta	β^-	42,39 сут	133–482	10,8	5/2+	+2,28	+3,29	-0,289
^{199m}Hg	^{199}Hg	ИП	42,67 мин	374–158	2,46	5/2-	+0,95	+0,88	+0,184
^{204m}Pb	^{204}Pb	ИП	66,93 мин	912–375	265	4+	+0,44	+0,225	-0,220

2.3.2. Примеры изучения комплексообразования методом ВУК.

Комплексы ^{111}In , ^{111m}Cd , $^{152,154}\text{Eu}$ с ДТРА. Данный ряд радионуклидов, обладающих подходящими свойствами для измерения ВУК, интересен с точки зрения ядерной медицины. Так, ^{111}In ($T_{1/2} = 2,80$ сут) — диагно-

стический агент для ОФЭКТ, ^{111m}Cd ($T_{1/2} = 48,50$ мин) — его дочерний изотоп (ядерный изомер), $^{152}, ^{154}\text{Eu}$ ($T_{1/2} = 13,52$ и $8,60$ лет) являются представителями лантаноидов, которые активно применяются в доклинических и клинических исследованиях в качестве диагностических, терапевтических или тераностических агентов (^{177}Lu , ^{161}Tb и др.).

Образцы для четырех радионуклидов были приготовлены идентично: объем раствора составлял $0,5$ мл, активность образцов была $30\text{--}100$ кБк, ионная сила — $0,5$ (HClO_4 , NaClO_4), интервал pH $0,3\text{--}5$ (HClO_4 , NaClO_4 , NaOH), концентрация ДТРА равна 10^{-4} М при комнатной температуре. Таким образом, для каждого радионуклида была приготовлена серия образцов с различным pH (порядка 20 образцов) [104]. Измерение проходило с использованием детекторов BaF_2 , которые обладают лучшим временным разрешением, что критично в случае $^{152}, ^{154}\text{Eu}$.

На рис. 26 приведены образцы спектров ВУК для комплексов с ДТРА для четырех изотопов. В случае нахождения ядра-зонда в двух состояниях в системе фактор возмущения можно описать суперпозицией парциальных факторов возмущения, имеющих соответственный вес

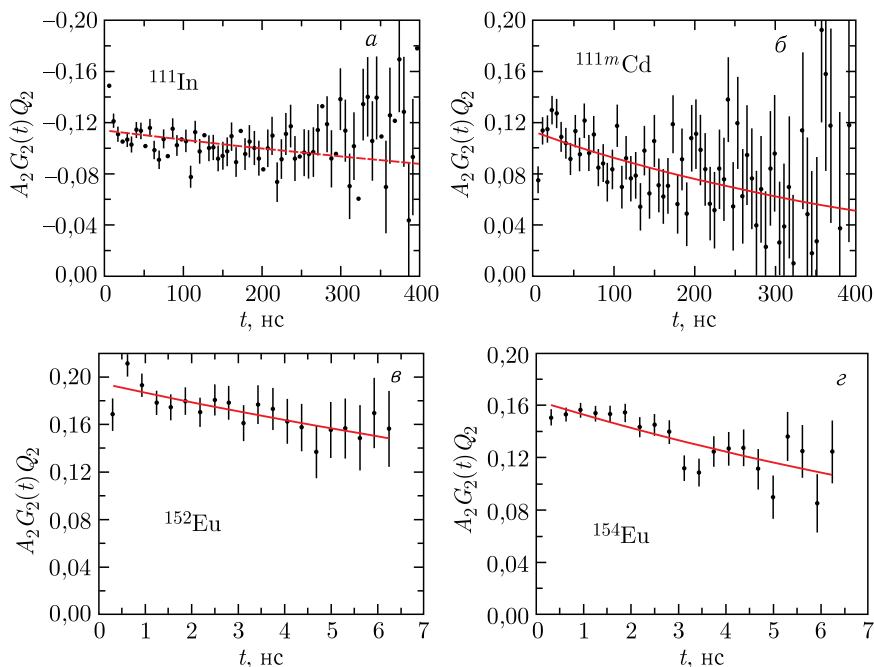


Рис. 26. Спектры ВУК для комплексов с 10^{-4} М ДТРА: а) ^{111}In -ДТРА при pH 1,67; б) ^{111m}Cd -ДТРА при pH 2; в) ^{152}Eu -ДТРА при pH 1,92; з) ^{154}Eu -ДТРА при pH 1,72. Обработка показана кривой [104]. На спектрах представлены только статистические ошибки измерений

(a_i — мольная доля соответствующей формы радионуклида, $\lambda^{(i)}$ — релаксационная константа для данной формы):

$$G_2(t) = a_1 e^{-\lambda_2^{(1)}t} + (1 - a_1) e^{-\lambda_2^{(2)}t}. \quad (6)$$

Однако это уравнение имеет три свободных параметра, во многих случаях их неудобно использовать для построения диаграмм состав–свойство. Поэтому для обработки спектров мы предложили использовать параметр L_2 — обобщенный интегродифференциальный параметр релаксации:

$$G_2(t) \approx e^{-L_2 t}. \quad (7)$$

Зависимости L_2 от рН (рис. 27) позволяют наглядно выявить переход от аквакомплекса металлов к комплексу с ДТРА.

Однако в случае электронного захватчика ^{152}Eu (рис. 27, в) переход не обнаруживается, так как образуемый комплекс после радиоактивного распада разваливается за счет постэффектов. В табл. 2 представлены константы устойчивости, определенные методом ВУК, и литературные данные для сравнения. Видно, что полученные данные хорошо согласуются с литературными. Таким образом, метод ВУК не только подходит для исследования комплексообразования, но и способен выявлять пост-

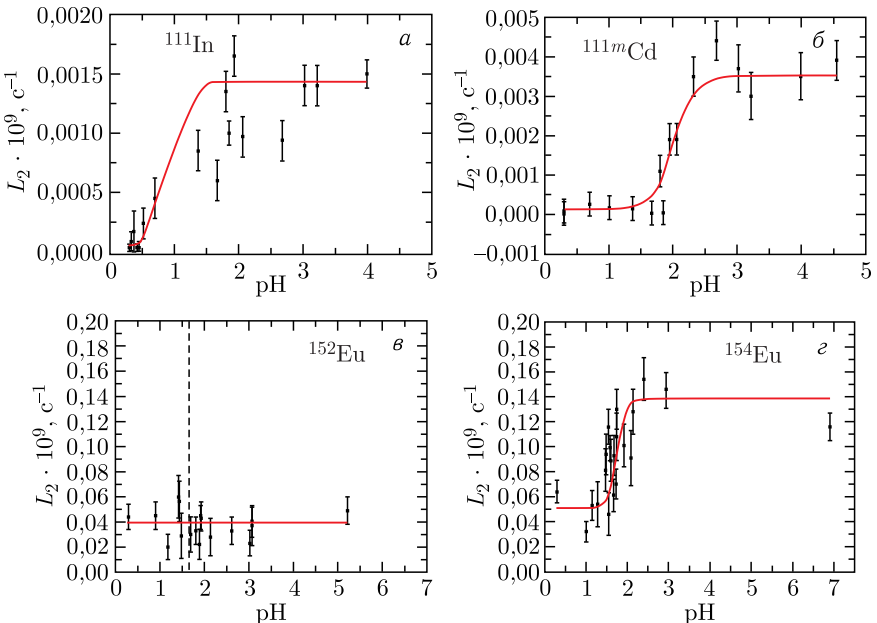


Рис. 27. Зависимость параметра L_2 от рН для комплексов с 10^{-4} М ДТРА: а) ^{111}In ; б) ^{111m}Cd ; в) ^{152}Eu ; г) ^{154}Eu . Фитирование показано кривой

Таблица 2. Константы устойчивости исследуемых радионуклидов с ДТРА

Радионуклид	Реакция*	log K	
		Метод ВУК	Литературные данные [98]
^{111}In	$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow \text{ML}$	28,20	28,42 29,00
$^{111\text{m}}\text{Cd}^{**}$	$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow \text{ML}$	22,09	19,30
	$\text{M} + \text{HL} \leftrightarrow \text{MHL}$	13,70	12,63
^{154}Eu	$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow \text{ML}$	23,26	23,17 22,50

* М — металл, L — лиганд, в данном случае пятикратно депротонированная форма ДТРА.
 ** Для $^{111\text{m}}\text{Cd}$ были определены константы для двух реакций. Мы полагаем, что комплексообразование в данной области (рН \approx 2) проходит по реакции $\text{M} + \text{HL} \leftrightarrow \text{MHL}$.

эффекты радиоактивного распада, что особенно важно при разработке генераторов (например, $^{44\text{m}}\text{Sc} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$, $^{140}\text{Nd} \rightarrow ^{140}\text{Pm}$ и т. д.) [29, 107, 108].

Комплексы ^{111}In с DOTA. Как уже упоминалось, DOTA является одним из «золотых стандартов» при мечении радионуклидов, что обусловлено медленной кинетикой и образованием устойчивых комплексов с большинством элементов.

Комплексы с DOTA измерялись на спектрометре ВУК для получения кинетических констант. Активность образцов составляла порядка 100 кБк, объем каждого образца 0,5 мл. Эксперименты проводили в водных растворах с ионной силой 1 (HCl, NaCl) и 10^{-5} М DOTA при комнатной температуре. Для каждого образца записывали спектры ВУК, и после обработки интегральным фактором возмущения получа-

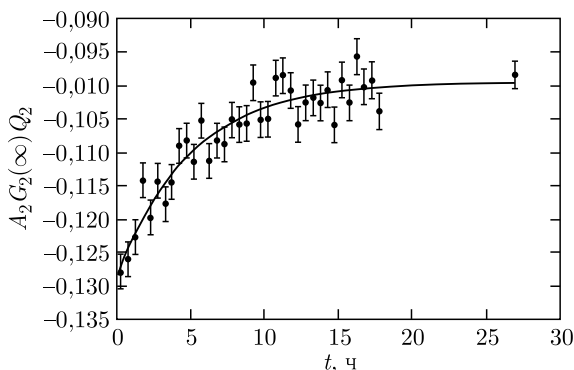
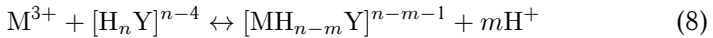


Рис. 28. Временная зависимость интегрального фактора возмущения для ^{111}In (без добавленного носителя) в растворе 10^{-5} М DOTA, ионная сила 1 (NaCl), рН 3,02, комнатная температура

ли временную зависимость (рис.28). Для времени $t = 0$ $A_2G_2(\infty)Q_2$ равно $-0,13$, со временем его значение становится равным $-0,10$. Это отражает переход In от аквакомплекса к комплексу с DOTA. Изменение величины $A_2G_2(\infty)Q_2$ связано с зависимостью фактора возмущения $G_2(\infty)$ от величины молекулы, в которую входит ^{111}In .

Для трехвалентных катионов в водном растворе термодинамически устойчивы комплексы MY^- . DOTA содержит четыре карбоксильных группы, которые в растворе могут отдавать протоны. Эти комплексы образуются через различные промежуточные состояния (M — металл (In), Y — DOTA)



с последующей депротонизацией



Таким образом, полученные данные удобно описать следующим уравнением:

$$k_{\text{ф, набл}}[\text{M}^{3+}] = \frac{d \sum [\text{MH}_{n-m}\text{Y}]^{n-m-1}}{dt}, \quad (10)$$

где $k_{\text{ф, набл}}$ — это наблюдаемая константа образования псевдопервого порядка для всех форм комплексов In-DOTA.

Была построена зависимость $\log k_{\text{ф, набл}}$ от значений pH в интервале 2–4 (рис.29). Данная зависимость получилась линейной с коэффициентом пропорциональности 1,86. Это может свидетельствовать о том, что In^{3+} в таких растворах взаимодействует прежде всего с формой $\text{H}_2\text{DOTA}^{2-}$, чья концентрация обратно пропорциональна $[\text{H}^+]^2$. Это означает, что полученные константы характеризуют скорость протекания реакции именно с данной формой [106].

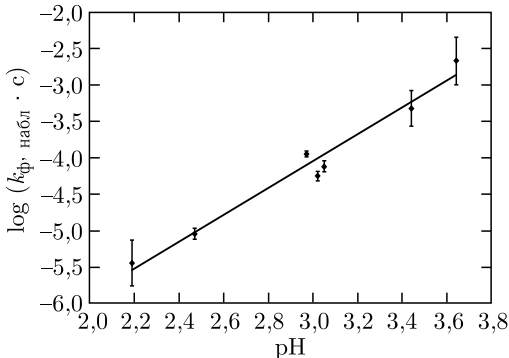


Рис. 29. Зависимость от pH $\log k_{\text{ф, набл}}$ для ^{111}In (без носителя) в растворе 10^{-5} М DOTA с ионной силой 1 (NaCl) при комнатной температуре

2.3.3. Электромиграция. Изучение поведения радионуклидов по скорости электромиграции в жидких средах было предложено достаточно давно, в 1950-е гг., а возможно, и ранее [109]. Однако исследование именно зоны движения радионуклида в горизонтальной трубке в свободном электролите тесно связано с ОИЯИ (рис. 30). В этом случае возможно разделять формы элемента в растворах, а зачастую и исследовать кинетику их перехода друг в друга. Это, в свою очередь, создает мощнейший инструмент как исследования физической химии электролитов в целом, так и изучения свойств элементов и их соединений в частности, при этом в чрезвычайно низких концентрациях. Становление этого метода с конца 1970-х и до конца 1980-х гг. тесно связаны с сектором радиохимии НЭОЯСиРХ и его руководителем Владимиром Алексеевичем Халкиным, с немецкими коллегами Ирэн Драйер и Рольфом Драйером, Франком Решем, болгарским коллегой Милко Милановым, вьетнамским коллегой Чан Ким Хунгом и др. Ряд работ, посвященных электромиграции, объединен в цикл под названием «Electromigration of Carrier-Free Radionuclides». Был исследован большой круг элементов — радионуклидов в состоянии высокой удельной активности (низкой концентрации элемента). Например, исследовались свойства At [110], медицинских радионуклидов ^{201}Tl ($T_{1/2} = 3,04$ сут) [111, 112], ^{131}I ($T_{1/2} = 8,03$ сут) [113] и др. [114], поведение лантаноидов [115] и актиноидов [116–122].

С конца 1990-х по 2010 гг. в ЛЯР и ЛЯП ОИЯИ по инициативе М. Миланова с помощью метода электромиграции был проведен ряд исследований на оборудовании, спроектированном в ОИЯИ. Исследовались электроподвижность и комплексобразование ряда радионуклидов, в том числе и медицинских, получен ряд уникальных результатов, также показана возможность исследования кинетики процессов комплексобразования для очень широкого круга радионуклидов [64, 123, 124]. Можно отметить, что приблизительно в это же время подобные исследования проводились в Майнце (Германия) под руководством профессора Ф. Реша [125].

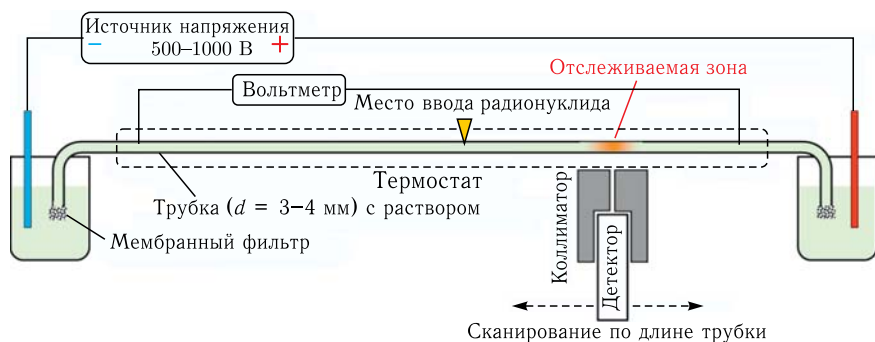


Рис. 30. Схема установки электромиграции

Исследование подвижности и формы зоны радионуклида в горизонтальной трубке, заполненной электролитом под действием проложенной разницы потенциалов, определяет экспериментальные основы метода электромиграции.

Исследуя электрофоретическую подвижность зоны радионуклида (U) в зависимости от концентрации комплексона ($[L]$), можно определить термодинамическую константу образования комплекса для данного элемента (β) с данным комплексом [123, 124]:

$$\bar{U} = \frac{U_M + U_{ML}[L]\beta}{1 + [L]\beta}, \quad (11)$$

где U_M — электрофоретическая подвижность катионной формы радионуклида; U_{ML} — электрофоретическая подвижность комплексной формы радионуклида.

Кроме того, можно изучать кинетические константы образования (k_1) и развала комплекса (k_2) металла (M) с комплексом (L):



Иногда такое равенство записывают в упрощенном виде:



Для этого нужно изучать по изменениям формы зоны радионуклида как при приложенном поле, так и без него диффузию радионуклида в различных формах. Кинетические константы можно определить, используя следующие зависимости:

$$\beta = \frac{k_1}{k_2}, \quad (14)$$

также

$$D_e = D_{\text{экср}} - D, \quad (15)$$

где D_e — коэффициент электродиффузии; $D_{\text{экср}}$ — коэффициент диффузии, измеренный с приложением поля; D — коэффициент диффузии, измеренный без приложения поля:

$$D_e = \frac{E^2 k_1 k_2 [L] (U_M - U_{ML})^2}{(k_1 [L] - k_2)^3}, \quad (16)$$

где E — градиент электрического поля в трубке.

Для упрощенной формы равновесия уравнение (13) для D_e выглядит уже по-другому:

$$D_e = \frac{E^2 k_1^* k_2^* (U_M - U_{ML})^2}{(k_1^* - k_2^*)^3}. \quad (17)$$

С научной точки зрения очень важно, чтобы были определены как термодинамические, так и кинетические константы комплексообразования ДТРА с индием, гафнием и другими элементами [124]. Именно уширение зоны отрицательно заряженного комплекса позволило определить достаточно редкие процессы выхода металла из комплекса.

К сожалению, в настоящее время исследования комплексообразования радионуклидов в свободном электролите с использованием метода электромиграции практически не ведутся. Одним из главных факторов является то, что для «медленных» хелаторов, таких как DOTA, характер поведения зон при электромиграции должен становиться принципиально другим. Если кинетика выхода металла из комплекса определяется днями, то и электромиграционное уширение зоны становится очень большим.

С другой стороны, экспериментальные трудности с измерением медленной кинетики выхода (входа), вообще говоря, имеют решение в рамках метода электромиграции. Подобные измерения в 1960–1970 гг. проводились в основном в Ленинграде [126] на установках с наполнителем в виде кварца. Суть метода сводится к изучению электродиффузии в неравновесных растворах. Изучают изменение формы зоны радионуклида, когда он либо образует комплекс, либо выходит из него.

Есть еще ряд возможных экспериментальных приемов, которые могут позволить получить данные о кинетике взаимодействия «медленных» комплексонов с металлами с использованием электромиграции. Развитие данного метода для изучения радиофармпрепаратов радия, актиния, астата и других радионуклидов вполне возможно и представляется нам крайне актуальным.

2.3.4. Хроматографические и другие физико-химические методы анализа, основанные на гетерогенных равновесиях. Мы используем простой и удобный метод радиоактивных индикаторов для оценки комплексообразования многих элементов в растворе в сорбционных системах, в частности по характеру зависимостей коэффициентов сорбции от концентрации раствора [127–132]. Однако при гетерогенных равновесиях происходит трудно описываемое перераспределение всех компонентов фаз между собой. Соответственно, такие исследования несут скорее качественную оценку комплексообразования, тем более что обычно анализируется взаимодействие с относительно простым лигандом (F^- , Cl^- и т. п.). В случае же сложного хелатора, а тем более радиофармпрепарата целиком возникают вышеобозначенные принципиальные сложности.

В настоящее время в случае хелатирования с заведомо «медленным» комплексоном радиофармпрепарата хроматографические методы (тонкослойная и высокоэффективная жидкостная хроматографии) являются чуть ли не единственным способом оценки меченного соответствующего вещества. Этот метод применялся и применяется при соответствующих разработках приготовления радиофармпрепаратов, в том числе и нами. Однако этот метод фиксирует комплексообразование с заведомо «медлен-

ным» хелатором. Но при разработке новых лигандов, как, впрочем, и при определении именно кинетических констант взаимодействия хелатора с элементом, этот метод имеет ограниченные возможности.

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что данные методы мы, безусловно, применяем, но, скорее, в утилитарных целях. Однако есть одно очень важное направление, которое мы пытаемся развивать именно в исследовательских целях. Эти исследования тесно связаны с устойчивостью радиофармпрепаратов, а также касаются и других аспектов ядерной медицины. Речь идет об использовании «медленных» хелаторов для исследования постэффектов радиоактивного распада, а также применения метода Сцилларда–Чалмерса с целью получения радиофармпрепаратов с высокой удельной активностью.

2.3.5. Изучение постэффектов радиоактивного распада для генетически связанных пар радионуклидов. При радиоактивном распаде, если дочернее ядро (атом отдачи) приобретает энергию более 30 эВ, то оно покидает окружение материнского ядра [106]. Такой процесс обязательно случается при α -распаде. При β -распаде, а также при испускании высокоэнергичных γ -квантов и конверсионных электронов такой процесс также возможен (рис. 31), но уже носит вероятностный характер и обычно характерен только для легких ядер.

Кроме того, изменение окружения с большой вероятностью происходит в результате протекания каскадных оже-процессов, следующим за электронным захватом либо внутренней конверсией при снятии ядерного возбуждения (рис. 32) [66, 133].

Такие процессы в общем известны, и ранее их наблюдали, например, при α -распаде в вакууме для тонких источников, собирая радиоактивные ядра отдачи. В веществе для наблюдения подобных процессов необходимо фиксировать физико-химическое состояние как материнского, так и дочернего атомов, при этом нужно минимизировать их взаимные превращения за счет обычного «теплового» химического обмена. Обычно это позволяет обеспечивать ковалентная связь, однако она нехарактерна для металлов, которых большинство в периодической системе. Поэтому такие эксперименты ограничивались небольшим разнообразием применимых пар изотопов. Ситуация принципиально изменилась с появлением широкого набора «медленных» хелаторов. Даже в водном растворе в результате постэффектов радиоактивного распада после выхода дочерний радионуклид может не успеть вернуться в комплекс с хелатором при комнатной температуре из-за «медленной» кинетики последнего (рис. 33). Первичные опыты проводились с относительно «медленным» хелатором ДТРА для разделения генетически связанных изобар и изомеров лантаноидов [134]. Подобные эксперименты, которые описаны ниже, были проведены с макроциклическим лигандом DOTA.

Радионуклидный генератор $^{140}\text{Nd} \rightarrow ^{140}\text{Pr}$. Радионуклид ^{140}Pr ($T_{1/2} = 3,39$ мин) потенциально может применяться в ПЭТ-диагностике.

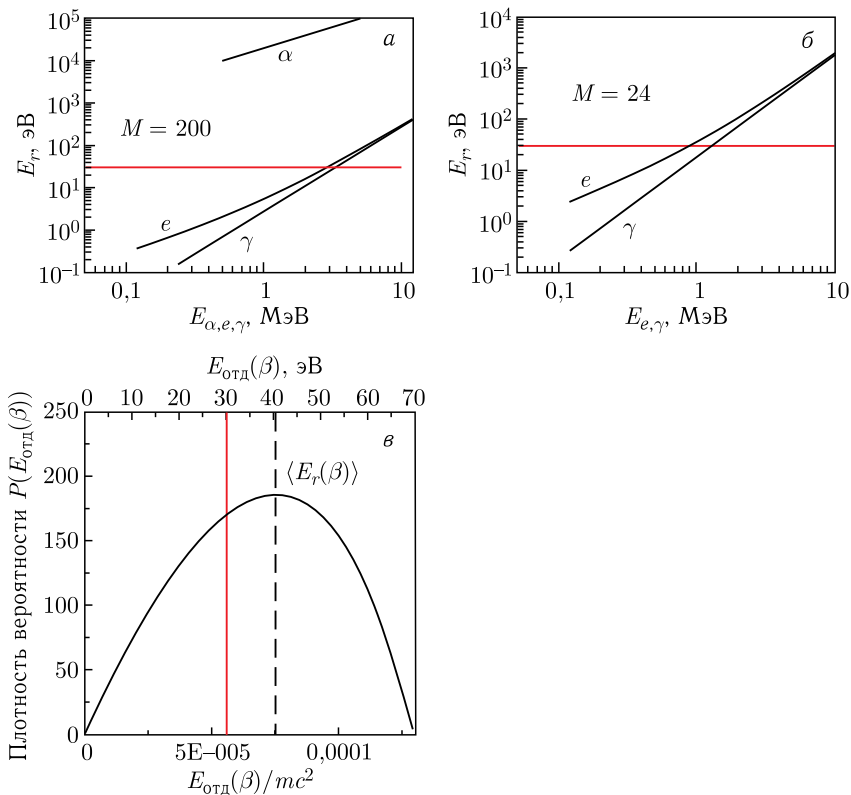


Рис. 31. Энергия ядер отдачи: а) при α -, β -распадах, а также при испускании γ -квантов и конверсионных электронов для элементов с атомной массой $M = 200$; б) при испускании γ -квантов и конверсионных электронов для элементов с атомной массой $M = 24$; в) при β -распаде ^{24}Na

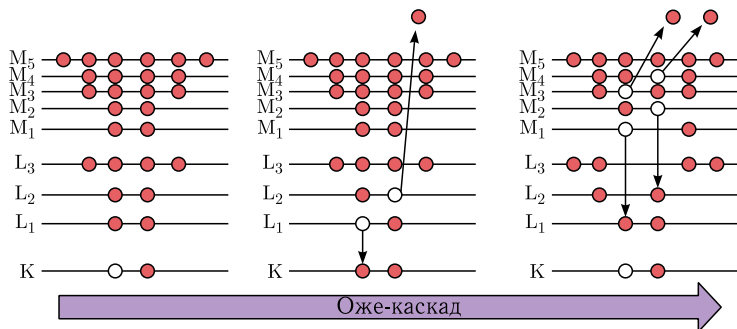


Рис. 32. Оже-каскад

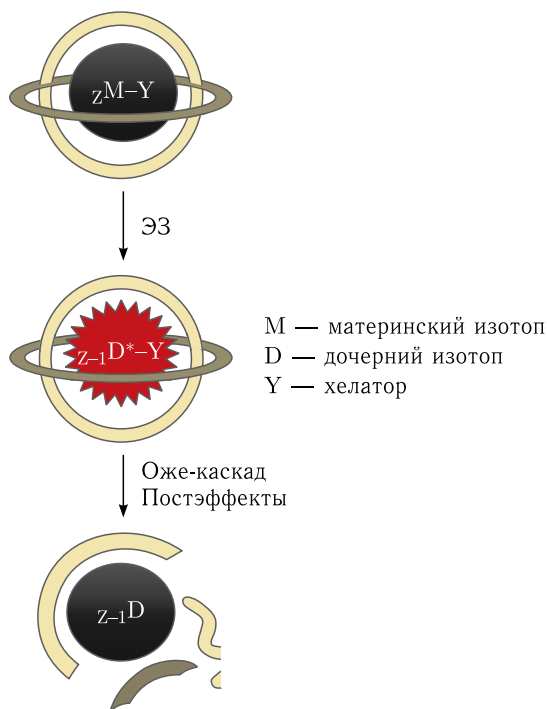


Рис. 33. Схема постэффектов радиоактивного распада

Материнский радионуклид ^{140}Nd (β^- , $T_{1/2} = 3,37$ сут) был произведен облучением CeO_2 и Pr_2O_3 в реакциях $(^3\text{He}, xn)$ и $(p, 2n)$ с выходом 3,5 и 15,5 МБк/мкА·ч соответственно. ^{140}Nd был выделен из материала мишени при помощи катионообменной хроматографии с фактором разделения $\geq 10^8$ для мишени Се и $\geq 7 \cdot 10^5$ для Рг. Выделенный ^{140}Nd , связанный с молекулой DOTATOC, был нанесен на картридж С-18 (октадецил, обращенно-фазовый сорбент). В процессе распада ^{140}Nd из-за постэффектов ^{140}Pr накапливался в форме катиона, далее его периодически смывали раствором ДТРА [29].

2.3.6. Применение метода Сцилларда–Чалмерса с целью получения радиофармпрепаратов с высокой удельной активностью. Для большинства ядерных реакций характерно явление выхода образующегося радионуклида из окружения, характерного для атомов мишени. При ядерных реакциях ядро обычно приобретает значительную энергию. Хорошо известно, например, применение этого явления при получении и исследовании свойств сверхтяжелых элементов [135].

В случае теплового захвата нейтрона ($^aZ(n, \gamma)^{a+1}Z$, где Z характеризует элемент) энергия ядра отдачи для большинства элементов лежит в «пограничной» области энергий, необходимых для выхода ядра

из окружения материнского. На практике обычно удается подобрать химические состояния мишени для обеспечения выхода дочернего ядра. Данный процесс получил название эффекта Сцилларда–Чалмерса и достаточно знаменит из-за возможности получения радионуклидов с высокой удельной активностью. Так как при тепловом захвате нейтрона не происходит изменение заряда ядра, то химическим способом нельзя разделить атомы мишени и продукт теплового захвата нейтрона, это один и тот же элемент. С другой стороны, наработка радионуклидов на реакторе достаточно экономична плюс возможно получение необходимых либо перспективных радионуклидов для ядерной медицины. При этом применять физические методы для разделения изотопов весьма затратно. Как мы уже говорили (разд. 1), в настоящее время такие эксперименты проводятся, но до практического применения, по-видимому, еще достаточно далеко.

Применение же эффекта Сцилларда–Чалмерса с самого его открытия всегда рассматривалось в качестве метода получения радионуклидов с высокой удельной активностью, в том числе и для ядерной медицины. Ранее исследования проводились с элементами, которые могут образовывать прочные ковалентные связи (I, Br). На практике такие методы не нашли принципиально широкого применения. «Второе дыхание» интереса к методу появилось на фоне появления широкого круга «медленных» лигандов, прежде всего макроциклических, таких как DOTA. В этом случае применение эффекта Сцилларда–Чалмерса стало возможным для всех металлов, а это большинство элементов периодической системы.

Мы также приняли участие в таких экспериментах совместно с коллегами из Университета Майнца (группа профессора Ф. Реша) [136]. Исследовалась возможность увеличения удельной активности ^{166}Ho ($T_{1/2} = 26,82$ ч), производимого в (n, γ) ядерной реакции. В качестве материала мишени использовали комплекс гольмия с макроциклическим лигандом ^{165}Ho -DOTA. Облучение проводили на реакторе TRIGA II, поток нейтронов составлял порядка $\Phi_0 4 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. После облучения наработанный ^{166}Ho и вещество мишени ^{165}Ho -DOTA разделяли после растворения последней в воде на катионитной колонке.

При облучении за 6 ч получили препарат ^{166}Ho с удельной активностью 2 ГБк/мг ^{166}Ho . Если облучать просто ^{165}Ho , то за 6 ч облучения на том же реакторе можно получить препарат ^{166}Ho только с удельной активностью 0,13 ГБк/мг ^{166}Ho . Предельная же достижимая удельная активность препарата ^{166}Ho (удельная активность насыщения) при облучении на представленном реакторе ^{165}Ho может составить 0,9 ГБк/мг.

Для получения радионуклидов «терапевтического качества» такая методика все же не подходит. Принципиальным оказывается тот факт, что скорость наработки радионуклида пропорциональна потоку нейтронов и сечению захвата нейтронов ($\sigma \times \Phi_0$), но и радиационный развал молекулы ^{165}Ho -DOTA тоже пропорционален потоку нейтронов ($k_p \times \Phi_0$), с коэффициентом пропорциональности k_p . Измеренный эксперименталь-

ный k_p для условий эксперимента составил $(7,5 \pm 1,5) \cdot 10^{-19}$ см². Это значение соответствует 750 000 б, в то время как для DOTA сумма сечений захвата нейтрона для всех атомов молекулы C₁₆H₂₄N₄O₈ равна 15,6 б, а сечение захвата для ¹⁶⁵Ho — 65 б.

Предельно достижимая удельная активность S_∞ для случая облучения изотопа при получении радионуклида на конкретном реакторе равна

$$S_\infty = \frac{\sigma \times \Phi_0}{\lambda}, \quad (18)$$

где Φ_0 — поток нейтронов; σ — сечение захвата нейтрона для изотопа; λ — постоянная распада получаемого радионуклида.

В результате анализа сравнения трех характерных величин скоростей ($\sigma \times \Phi_0$, $k \times \Phi_0$ и λ) можно прийти к выводу, что эффект Сцилларда–Чалмерса дает выигрыш при получении относительно короткоживущих ядер при относительно невысоких потоках нейтронов, т.е. для низкопоточных реакторов. При получении терапевтических радионуклидов с периодом полураспада порядка нескольких дней на высокопоточных реакторах выгод от применения эффекта Сцилларда–Чалмерса с использованием рассмотренных молекул явно не просматривается.

С другой стороны, определенный потенциал применения эффекта Сцилларда–Чалмерса для наработки терапевтических радионуклидов на реакторе до конца не исчерпан. Ключевой интерес вызывает многократное превышение измеренной величины k_p для молекулы DOTA над суммой сечений ее атомов на реакторе TRIGA. Вполне очевидно, что это вызвано разрушением данной молекулы под действием вторичных излучений в реакторе, а не непосредственно от взаимодействия с нейтронами. Таким образом, остается потенциал для поиска соответствующих условий облучения (реакторов с низким вторичным излучением), а также, возможно, более подходящих молекул-комплексонов. Это положение получает дополнительную поддержку ввиду возможного использования эффекта Сцилларда–Чалмерса как одного из этапов повышения удельной активности препарата с последующей сепарацией изотопов или радиохимическим разделением лантаноидов [137].

2.3.7. Оценка сорбции элементов при помощи радиоактивных меток. Для разработки новых радионуклидных генераторов, а также новых методик разделения и выделения элементов необходимо изучение их поведения в различных химических средах. Подбор химических систем и последующее изучение поведения элементов в этих системах — основополагающая и неотъемлемая часть большого процесса получения радионуклидов не только для целей ядерной медицины, но и для многих других отраслей. Для оценки сорбции элементов применяются коэффициенты распределения, которые определяются как соотношение концентраций элементов в двух фазах в равновесном состоянии. Для классических схем разделения, состоящих из последовательно связанных

колонок, очень важно иметь набор K_d для различных систем смола–раствор.

При определении K_d для некоторых очень важных элементов для ядерной медицины, таких как радий, актиний, астат и др., возможно использование только радиоактивных меток. Это дает возможность определить микроколичество вещества с довольно большой точностью. Также методика позволяет одновременно определять микроконцентрации набора радиоактивных элементов (до десятка) в одном образце. Значение K_d определяется по следующей формуле:

$$K_d = \frac{C_{\text{eq1}}}{C_{\text{eq2}}} = \frac{A_0 - A_{\text{eq}} V}{A_{\text{eq}} m}, \quad (19)$$

где C_{eq1} — фаза 1; C_{eq2} — фаза 2; A_0 — радиоактивность изотопа в начальном растворе; A_{eq} — радиоактивность изотопа в равновесном растворе; V — объем раствора; m — масса сорбента.

Цели определения коэффициентов распределения можно условно разделить:

- 1) для систематического исследования сорбции ряда элементов в неизученных системах;
- 2) для разработки генераторных схем;
- 3) для выделения микроколичеств радионуклида из макроколичества материала мишени;
- 4) очистка веществ для низкофоновых экспериментов;
- 5) для предсказания поведения сверхтяжелых элементов.

В целях систематического исследования сорбции были определены K_d Sr, Cd, Ba, Ra, Sc, Y, Pm, Lu, Ac, Ti, Zr, Hf, Th, As, Sb, Se на ионообменных смолах (Dowex 1, Dowex 50) в среде уксусной кислоты и смеси уксусная кислота – ацетат аммония [130].

Для РЗЭ и Ac (а также для Sr, Ba, Ra в случае SR resin) были определены K_d на экстракционных смолах (Triskem Int) в средах:

DN resin — HCl, HClO₄, CH₃COOH, CCl₃COOH [127];

UTEVA resin — HCl, HNO₃, HClO₄, HPF₆, CCl₃COOH [128];

SR resin — HNO₃, HCl, HBr, HClO₄ и HPF₆ [138].

Кроме того, получены данные по K_d на смоле UTEVA: в среде HCl, H₂SO₄, HNO₃ для In, Sn, Sb, Te, Bi, Co, Fe, Nb, Sr, Ba, Ag, Cd, Zr, Hf, Ti [129]; Zr и Y в среде C₂H₂O₄ [63].

В целях получения медицинских радионуклидов были определены K_d для элементов Ti и Sc [89], Hf и Lu [28], Ge [91], Zr и Y [63], Nb и Zr [23] на ионообменных смолах в среде C₂H₂O₄/HCl; Hf и Lu в среде C₆H₈O₇ [28], Th и Ac в среде цитрата аммония [86]. Полученные K_d успешно применяются для соответствующих радионуклидных генераторов.

Для выделения изотопов Ra, Ac из облученных Th были использованы K_d на Dowex 50 в CCl₃COOH в присутствии макроколичества Th [20]. При помощи K_d Nb и Zr в средах HCl/C₂H₂O₄, HCl/H₂O₂

на смолах AG 1 и UTEVA была разработана методика выделения ^{90}Nb из облученных Mo и Zr [23], а также из облученного Zr при помощи методики, основанной на $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ — AG 1 и HCl — UTEVA [25].

Для низкофоновых измерений (эксперименты Nemo-3/SuperNemo) были получены большие количества обогащенного ^{82}Se с ультранизкими содержаниями радиоактивных примесей. Для разработки данной методики были определены K_d на Dowex 50 в среде H_2SeO_3 для Co, Y, Cs, Ce, Pm, Tm, Yb и Lu [139], а также $\text{H}_2\text{SeO}_3/\text{HNO}_3$ для Th, U, Ra и Ac [140].

Были проведены исследования по изучению ионообменного поведения сверхтяжелых элементов на основе поведения элементов-аналогов. В качестве аналогов Rf и Db были использованы Ti, Zr, Hf, Nb и Ta [141]. На основе K_d в системе AG 1–HF/ацетон были выбраны оптимальные условия разделения: для IV валентных элементов — 6 М HF/10 М ацетон, для V валентных элементов — 15–25 М HF/1–4 М ацетон. В другом исследовании в качестве аналога Sg был принят W [142]. По результатам определили подходящую систему 0,1–1,0 М HCl и 0,5–2,0 % H_2O_2 — смола Dowex 50 для разделения W от Hf, Th и лантаноидов. В качестве аналога Sg рассматривали U [143] и изучали сорбцию U, W и Mo на Dowex 1, Dowex 50 в смеси HCl/HF. Также предлагается система для разделения VI валентных (Mo, W аналоги Sg) и V валентных (Nb, Ta, Pa аналоги Db) от IV валентных (Zr, Hf аналоги Rf) и III валентных (тяжелые актиниды) элементов на основе Dowex 50 — HCl/HF [144].

2.3.8. Оценка сорбции стабильных элементов при помощи метода индуктивно-связанной плазмы (ИСП). Как отмечалось ранее, в нашем секторе имеется широкий набор радиоактивных меток как для различных аналитических исследований, так и для отработки радиохимических систем получения радионуклидов. Также имеется возможность получения интересующих меток при облучениях на ускорительных установках и реакторе ОИЯИ. Когда по какой-либо причине радиоизотоп недоступен для исследования сорбционного поведения элементов, нет возможности использовать метод радиоактивных индикаторов. Для таких случаев совместно с Лабораторией ядерно-физических и масс-спектральных методов анализа Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, а также ЧТУ — Чешским техническим университетом (Прага, Чехия) — была разработана методика по определению K_d с использованием методов определения концентраций веществ с использованием индуктивно-связанной плазмы (ИСП). Известны такие методы определения веществ с использованием ИСП, как МС-ИСП (масс-спектрометрия) и АЭС/ОЭС-ИСП (атомная эмиссионная спектрометрия (или оптическая эмиссионная спектрометрия)).

Независимо от метода разделения и детектирования ионов (МС-ИСП или АЭС/ОЭС-ИСП) метод позволяет определять микроконцент-

рации элементов с высокой чувствительностью. Используя данный метод, можно одновременно определить большее количество элементов (несколько десятков), чем в методе радиоактивных индикаторов. В прин-

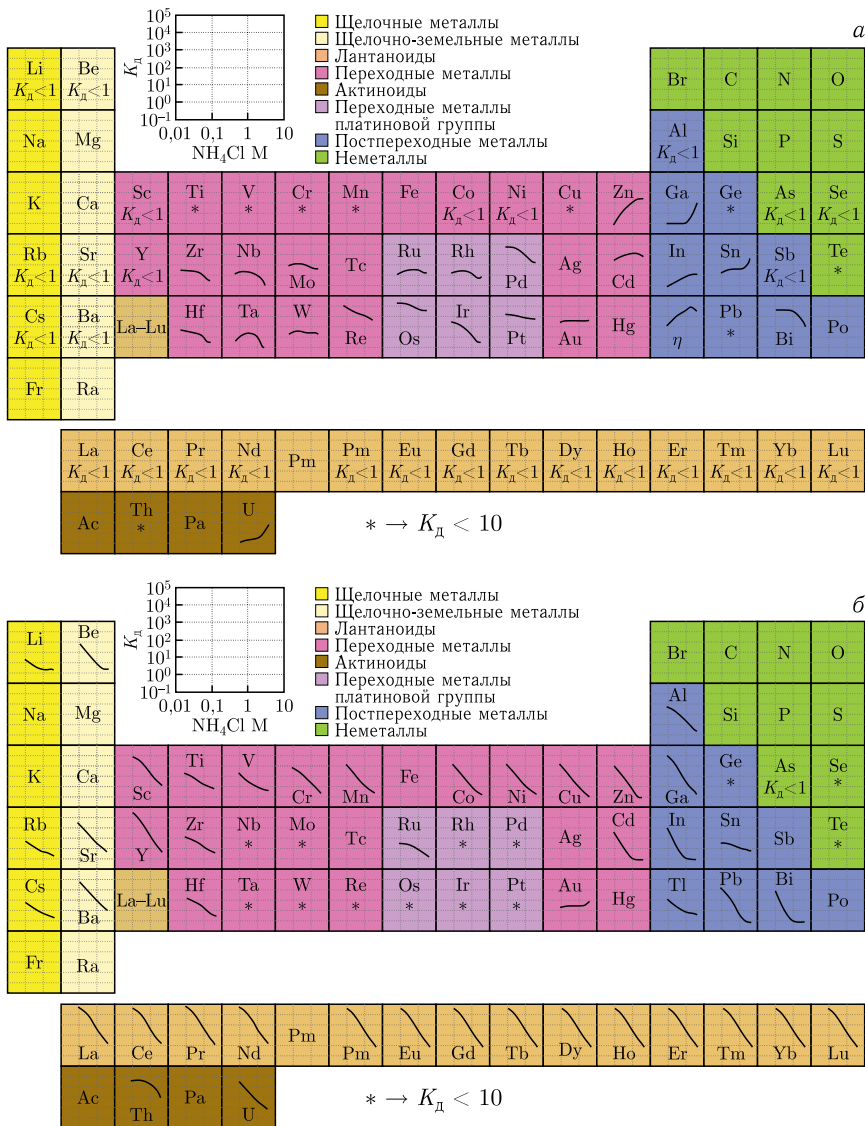


Рис. 34. Коэффициенты распределения элементов в растворах хлорида аммония на смолах: а) Dowex 1 × 8 (Cl⁻ форма, 200–400 меш); б) Dowex 50 × 8 (NH₄⁺ форма, 200–400 меш

ципе это позволяет получать за реальное время очень большой массив данных.

При помощи данного метода были определены K_d для 60 элементов в системах ионообменные смолы – ацетат аммония [131] и хлорид аммония [132] (рис. 34). Нами планируется дальнейшее систематическое изучение поведения ионов совместно с сектором нейтронно-активационного анализа и прикладных исследований ЛНФ.

3. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для рассмотрения дальнейшего развития наших работ в рамках радиофармацевтической ядерной медицины нужно еще раз подчеркнуть следующие тезисы.

1. Ядерная медицина имеет два основных направления — диагностическое и терапевтическое.

2. В настоящее время наиболее перспективными для ядерной медицины являются разработка и применение «современных радиофармпрепаратов», составленных из биологического вектора и хелатора, для мечения соответствующего радионуклида.

3. Применение «современных радиофармпрепаратов», отличающихся только подходящими радионуклидами, естественным образом влетает в новое направление — тераностику (диагностика + терапия).

4. К настоящему времени диагностика с использованием радиофармпрепаратов является уже во многом устоявшимся направлением ядерной медицины, приобретающим черты развитой индустрии.

5. К настоящему времени терапия с использованием радиофармпрепаратов, несмотря на уже долгую историю (прежде всего на основе β -излучателей) и определенные достижения, только проходит становление, ну, или по крайней мере сильную трансформацию.

6. В самое последнее время доказана очень высокая эффективность α -излучателей, имеющих высокое значение ЛПЭ, для терапии. При этом доказана эффективность не только радиофармпрепарата ^{223}Ra для лечения онкологии в костях, но именно «современных радиофармпрепаратов» α -излучателей на основе биологических векторов потенциально для всех типов опухолей.

7. Широкое применение α -излучателей для терапии в настоящее время сдерживается: во-первых, относительно небольшим набором подходящих радионуклидов, во-вторых, принципиальными трудностями при производстве терапевтических *количеств* радионуклидов нужного *качества*, в-третьих, ограниченным набором инструментов при мечении соответствующих радионуклидов, требующим развития химической и радиохимической составляющих производства радиофармпрепарата (At, Ra, Ac — радиоактивные элементы).

8. Большинство исследователей, связанных с радиофармацевтикой, соглашаются с хорошей перспективой применения α -излучателей, так-

же имеющих относительно высокое значение ЛПЭ, для терапии. Однако до клинических испытаний практически ни один фармпрепарат на этой основе еще не дошел. Поиски интенсивно ведутся ввиду принципиальной эффективности и в то же время «тактических» проблем α -излучателей.

9. Появление новых биологических векторов, а также развитие терапии стимулируют научно-исследовательские работы по всему спектру прекурсоров (радионуклидов, хелаторов и т. п.) радиофармпрепаратов, кроме того, по методам и методикам их синтеза и анализа.

Исходя из вышеизложенного вполне очевидным становится необходимость интенсивного развития ряда радиохимических методик и методов для получения и оценки терапевтических радиофармпрепаратов на основе α -излучателей, а также β -излучателей, как, впрочем, и других медицинских радионуклидов. Круг задач можно разбить на два принципиальных направления — аналитическое и препаративное.

3.1. Аналитическое направление радиохимических исследований в области радиофармацевтической ядерной медицины

1. *Разработка и реализация методик определения термодинамических и кинетических констант радиофармпрепаратов и их прекурсоров с использованием метода возмущенных угловых корреляций (ВУК).* Принципиально важной является практически уникальная возможность этого метода изучать поведение данных радиофармпрепаратов, обладающих чрезвычайно медленной кинетикой, при этом находящихся в очень низких концентрациях (до нмоль/л и ниже). Для исследования достаточно образца до 100 мкл (концентрации фармпрепарата 10^{-4} – 10^{-6} – 10^{-8} М и ниже), что чрезвычайно важно при изучении новых радиофармпрепаратов, для которых цены порядка 100 000 долларов за 1 мг вполне нормальное явление. Поэтому большинство аналитических методов, требующих граммовых количеств препаратов, становятся если не неприменимыми, то «применимыми с малой вероятностью».

Кроме того, исследования ВУК возможны как в обычных растворах, так и в системах с культурами клеток *in vitro*, вплоть до исследований *in vivo*. Также с использованием этого метода возможно исследование постэффектов радиоактивного распада в окружении ядра-зонда в реальном времени в области 1 нс – 1 мкс. Характерные времена для этого метода при изучении кинетики процессов на макроуровне: минуты – недели (годы).

Основные радионуклиды: ^{111}In (покупка, фазотрон), ^{181}Hf (реактор, покупка), $^{152,154}\text{Eu}$ (долгоживущие и они имеются в наличии, реактор, покупка).

Таким образом, будет получена уникальная информации о термодинамике и прежде всего кинетике комплексов радионуклидов, применяемых в качестве радиофармпрепаратов, что, в свою очередь, даст возможность оценить и усовершенствовать синтез радиофармпрепаратов. Это может стать ключом для преодоления ряда узких мест в этой области, например для разработки хелатора для ^{201}Tl и т. п.

Изучение постэффектов ядерного распада радионуклидов в составе радиофармпрепаратов с помощью ВУК остается актуальной проблемой. Вообще говоря, это чуть ли не единственный доступный on-line канал информации о процессах, протекающих в окружении радионуклида непосредственно после распада (10^{-9} – 10^{-6} с) в жидких средах (клетка). Знание этих процессов имеет фундаментальное значение для радиационной химии, а значит, и радиобиологии, и ядерной медицины. Кроме того, нам кажется, что не до конца исчерпаны возможности создания хелаторов, или, скорее, «удерживающих систем», для парных радионуклидов размером меньше, чем наночастицы. Значение разработки такой системы для пары $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ для α -терапии вообще трудно переоценить. В настоящее время такая система кажется маловероятной из-за постэффектов радиоактивного распада ^{212}Pb . Однако нужно отметить, что детали протекания этих процессов экспериментально практически не изучены. С другой стороны, знание этих процессов может помочь в поиске устойчивой молекулы, например при ее «существенном» увеличении относительно хелатора DOTA.

Во всех отношениях весьма перспективно исследование новых хелаторных систем отдельно и в составе радиофармпрепарата с использованием метода ВУК. Особенную ценность такие исследования приобретут при их совместном проведении с разработчиками таких хелаторов (TRIUMF, Университет Майнца).

2. Разработка и реализация методик определения термодинамических и кинетических констант радиофармпрепаратов и их прекурсоров с использованием методов исследования диффузии и электромиграции зондов в тонких трубках (капиллярах). Данный метод требует для исследования на порядок-два большего количества фармпрепарата относительно ВУК, с другой стороны, он подходит практически для любого радионуклида. Это обстоятельство чрезвычайно важно для изучения свойств радиофармпрепаратов на основе радиоактивных элементов, в том числе α -излучателей At, Ra и Ac. ^{223}Ra и ^{225}Ac , ^{211}At в настоящее время являются трендом в альфа-терапии онкологических заболеваний. При этом для этих элементов есть дефицит знаний не только в области радиофармацевтики, но и просто в химии данных элементов. Особенно это сдерживает применение Ra и At. ^{223}Ra и ^{225}Ac доступны как из мишенной тория при их облучении протонами на фазотроне, так и из радионуклидных генераторов. ^{211}At доступен из висмутовых мишеней, облученных альфа-частицами, а также из мишенной тория при их облучении протонами.

В методе электромиграции возможно использовать практически все доступные радионуклиды. Но, наверное, главной «сверхзадачей» в данной области является поиск подходящего «медленного» хелатора для радия. Как мы уже говорили, ^{223}Ra является доступным α -излучателем для терапии, но для применений его в составе «современного» радиофармпрепарата так и не найден хелатор. При этом систематических

исследований кинетики комплексообразования с хелаторами практически не проводилось, в том числе из-за ограничений доступных аналитических методов.

Здесь также можно утверждать перспективность исследования новых хелаторных систем отдельно и в составе радиофармпрепарата с использованием метода электромиграции. Особенную ценность такие исследования приобретут при их совместном проведении с разработчиками хелаторов (TRIUMF, Университет Майнца).

3. *Исследование замороженных растворов радиофармпрепаратов на основе ^{119}Sb и ^{161}Tb в эмиссионной моде мессбауэровской спектроскопии с использованием резонансных счетчиков.* В данной моде достаточно иметь в источнике 10 МБк активности препарата и вплоть до 1 МБк. Постройка данных спектрометров совместно с коллегами из Ростова-на-Дону (производители спектрометров) находится в процессе осуществления.

^{119}Sb ($T_{1/2} = 38,19$ ч) и ^{161}Tb ($T_{1/2} = 6,89$ сут) являются двумя перспективными радионуклидами для *оже-терапии* онкологических заболеваний. Из данных мессбауэровской спектроскопии возможно получить информацию о распределении изотопов по физико-химическим формам, а также уникальную информацию о локальном окружении ядер-зондов. И что важно, возможно получить информацию о постэффектах радиоактивного распада, которые и обусловлены излучением *оже-электронов*.

^{161}Tb доступен из облучения на реакторе, ^{119}Sb хорошо доступна из облучений на фазотроне. Также возможна наработка материнских ^{119}Te ($T_{1/2} = 16,05$ ч) и ^{119m}Te ($T_{1/2} = 4,7$ сут) для ^{119}Sb ($T_{1/2} = 38,19$ ч) на внешних ускорителях или на микротроне. В случае ^{119}Sb возможна отработка спектрометра на коммерческом ^{119m}Sn ($T_{1/2} = 293,10$ сут).

4. *Изучение новых радиофармпрепаратов* необходимо соотносить с традиционным методом их исследования *с использованием тонкослойной хроматографии*. Для интенсификации этих работ закуплен анализатор для ТСХ. Необходимо организовать работы по изучению кинетики мечения радиофармпрепаратов, а также оптимизации мечения с использованием метода ТСХ.

5. *Изучение постэффектов радиоактивного распада с использованием колоночной хроматографии и хелаторов с «медленной кинетикой».* В результате постэффектов радиоактивного распада после развала комплекса (молекулы) дочернее ядро не возвращается в хелатор из-за медленной кинетики процесса. В этом случае его можно отделить от фазы материнского радионуклида. С помощью данного метода возможно как изучать результаты постэффектов радиоактивного распада, в том числе для характерных генераторов *in vivo*, так и создавать генераторы.

Изучение процессов возможно на ряде радионуклидов, многие из них доступны из облучений на фазотроне. Весьма важная (альфа-терапия) пара $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ доступна без облучений из генератора. Кроме того, аппа-

ратура этого метода несложна и есть возможность проводить «выездные» эксперименты.

6. *Оценка поведения элементов на существующих сорбентах, но с использованием «новых растворов» (водно-органических смесей, ряда пока не используемых для этих целей кислот).* Такие работы возможны как с привлечением большого круга радионуклидов — индикаторов, так и с использованием методов ИСП. Кроме того, интересно исследовать сорбцию на вновь создаваемых сорбентах, здесь у нас есть хороший опыт совместной разработки композиционных сорбентов с ЧТУ (Чехия) и с фирмой Triskem — одним из лидеров по созданию экстракционных смол.

3.2. Препаративное направление радиохимических исследований в области радиофармацевтической ядерной медицины

1. *На основе реверсно-тандемных методов будет продолжена разработка большого круга радионуклидных генераторов ($^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$, $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$, $^{238}\text{U} \rightarrow ^{234}\text{Th}$, $^{237}\text{Np} \rightarrow ^{233}\text{Pa}$, $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$, $^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{227}\text{Th} \rightarrow ^{223}\text{Ra}$, $^{202}\text{Pb} \rightarrow ^{202}\text{Tl}$, $^{194}\text{Hg} \rightarrow ^{194}\text{Au}$, $^{32}\text{Si} \rightarrow ^{32}\text{P}$ и др., до 40–50 пар) для расширения возможностей проведения физических и химических исследований, а также для получения ядерно-медицинских радионуклидов (^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{44}Sc и др.).* Здесь следует отметить, что разработка генератора требует много времени. У нас есть значительный задел для многих пар, опубликован ряд статей для $^{44}\text{Ti} \rightarrow ^{44}\text{Sc}$, $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$, $^{172}\text{Hf} \rightarrow ^{172}\text{Lu}$. Наши результаты весьма востребованы для ядерной медицины уже и при «тестовых» количествах радионуклидов. При выделении определенных финансов для покупки материнских изотопов ($T_{1/2} > 10$ лет) вполне реально создание в ЛЯП двух-трех генераторов, препараты дочерних изотопов которых можно производить в значительных количествах и использовать для «внешних» исследований, в том числе и при диагностике или терапии.

Помимо хорошего опыта создания реверсно-тандемных схем генераторов, значительный вклад в успех создания генераторов должны внести исследования по поиску новых сорбционных схем (пункт 6 из п. 3.1).

2. *Разработка методов производства и выделения радионуклидов из мишеней, облученных протонами, нейтронами и гамма-квантами (тормозное излучение).* Следует отметить наш опыт: для обеспечения широкого круга физических задач получен большой ряд (> 300) радионуклидов большинства элементов из облученных на фазотроне ЛЯП мишеней. Также мы участвовали в разработке методик производства ряда медицинских радионуклидов на других установках, в том числе и с зарубежными коллегами. Даже в случае остановки фазотрона мы будем располагать значительным количеством радионуклидов для отработки методик получения медицинских радионуклидов.

Следует отметить используемые и частично разработанные нами методики на основе хроматографии (реверсно-тандемный метод, эффективное разделение лантаноидов). Также мы используем и разрабатываем высокотемпературные методы разделения элементов. Но, конечно, прин-

ципиальным основным решением для выделения медицинских радионуклидов из мишеней мы видим «прямоточный» по целевому изотопу трех-(двух-)колоночный метод разделения.

Данные знания и методики востребованы и будут нами использованы при разработке получения медицинских радионуклидов ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{44}Sc , ^{119}Sb и др. из облученных мишеней.

Здесь также будут востребованы результаты исследований, обозначенные в пункте 6 (п. 3.1).

3. *Разработка методик меченя радиофармпрепаратов радионуклидами.* Здесь у нас есть весьма ценный опыт: совместно с немецкими коллегами разработан метод быстрого и эффективного меченя ^{68}Ga . Этот метод сейчас широко используется во всем мире при ПЭТ-исследованиях с данным изотопом.

Данные из пунктов 1 и 2 (п. 3.1) необходимы для разработки методов быстрого и эффективного меченя радиофармпрепаратов ^{225}Ac , ^{44}Sc , ^{119}Sb , ^{68}Ga и др.

4. *Использование опыта низкофоновых исследований в ядерной медицине.* Разработанный нами метод получения низкофонового флюса на основе хлорида аммония позволяет расширить его на получение большого количества «сверхчистых» аммониевых солей. Такие соли могут быть весьма востребованы при разработке методик разделения и меченя радионуклидов, так как не вносят нежелательных загрязнений двух-, трех-, четырехвалентных металлов. Это весьма ценно ввиду низких концентраций используемых фармпрепаратов.

Также будет вестись разработка получения растворов для меченя радиофармпрепаратов с очень низким содержанием загрязнений и в виде коллоидов. Это интересно как для ядерной медицины, так и для низкофоновых исследований. Важно отметить, что для этих целей подходят ремонтируемые помещения (чистые комнаты).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленного описания проведенных исследований, а также перспектив развития этих направлений можно отметить следующие важные пункты.

● *НЭОЯСиРХ ЛЯП на протяжении многих лет продолжает играть важную роль как один из немногих мировых центров развития радиохимии.*

Поэтому важно сохранить существующую многолетнюю базу и опыт выдающихся ученых отдела и Института, а также создать необходимые условия для привлечения и обучения молодого персонала для дальнейшего развития этого перспективного направления. Немаловажным аспектом для достижения этой цели является создание современной платформы для исследований, основанной на обновлении доступных лабораторий и приобретении необходимого оборудования.

• *Развитие более широкого спектра исследований и методик для создания и тестирования современных радиофармпрепаратов.*

Международный статус и репутация ОИЯИ, а также имеющиеся платформы для междисциплинарного сотрудничества предоставляют уникальные возможности для развития более широкого спектра методик для тестирования новых радиофармпрепаратов на базе уже имеющихся знаний по таким методам, как ВУК, эмиссионная мода мессбауэровской спектроскопии, электромиграция и ряду других способов исследования веществ. Это позволит значительно расширить спектр исследований, необходимых для анализа наиболее эффективных соединений и комплексов для использования в ядерной медицине, а также наряду с развитием методик наработки медицинских радиоизотопов проводить исследования их хелатирования и последующего формирования радиофармпрепаратов на основе предложенных изотопов и изучать процессы комплексобразования в реальном времени. В создании методов наработки радионуклидов следует особенно подчеркнуть компетенцию отдела по развитию генераторных способов получения радионуклидов, а также в области радиохимии редкоземельных металлов. Сочетание таких технологий недоступно практически нигде в мире, что позволит ОИЯИ занять лидирующие позиции в этой области.

• *Формирование независимого направления развития ядерной медицины в ОИЯИ.*

Весьма перспективным представляется формирование независимого направления ядерной медицины в ОИЯИ на базе группы в НЭОЯСиРХ. Многие мировые центры, такие как ЦЕРН, TRIUMF, ILL, Лос-Аламосская, Брукхейвенская и многие другие национальные лаборатории заявляют ядерную медицину как активное прикладное направление исследований, что во многом позволяет более эффективно привлекать дополнительное финансирование и внимание общественности к проводимым исследованиям. Формирование независимого направления развития ядерной медицины в ОИЯИ позволит укрепить существующие направления сотрудничества и создать базу для новых перспективных коллабораций и совместных проектов с национальными и международными организациями, работающими в этой области.

Благодарности. Благодарим д-ра П. Кунца из TRIUMF за теоретический расчет выходов радионуклидов при облучении танталовой мишени с помощью Geant4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ramogida C. F., Orvig C.* Tumour Targeting with Radiometals for Diagnosis and Therapy // Chem. Commun. 2013. V. 49, No. 42. P. 4720–4739.
2. *Sung H. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: A Cancer J. Clinicians. 2021. V. 71, No. 3. P. 209–249.

3. *Dash A., Knapp F. F. R., Pillai M. R. A.* Targeted Radionuclide Therapy — An Overview // *Curr. Radiopharm.* 2013. V. 6, No. 3. P. 152–180.
4. *Oyen W. J. G. et al.* Targeted Therapy in Nuclear Medicine — Current Status and Future Prospects // *Ann. Oncology.* 2007. V. 18, No. 11. P. 1782–1792.
5. *Boschi A., Uccelli L., Martini P.* A Picture of Modern ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging // *App. Sci.* 2019. V. 9, No. 12. P. 1–16.
6. *Velikyan I.* ^{68}Ga -Based Radiopharmaceuticals: Production and Application Relationship // *Molecules.* 2015. V. 20, No. 7. P. 12913–12943.
7. *Deri M. A. et al.* PET Imaging with ^{89}Zr : From Radiochemistry to the Clinic // *Nucl. Medicine and Biology.* 2013. V. 40, No. 1. P. 3–14.
8. *Sgouros G. et al.* MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α -Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy // *J. Nucl. Medicine.* 2010. V. 51, No. 2. P. 311–328.
9. *Baum R. P. et al.* ^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy // *J. Nucl. Medicine.* 2016. V. 57, No. 7. P. 1006–1013.
10. *Ilan E. et al.* Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ^{177}Lu -DOTATATE // *J. Nucl. Medicine.* 2015. V. 56, No. 2. P. 177–182.
11. *Ferdinandus J. et al.* Prostate-Specific Membrane Antigen Theranostics: Therapy with Lutetium-177 // *Current Opinion in Urology.* 2018. V. 28, No. 2. P. 197–204.
12. *Van der Doelen M. J. et al.* Clinical Outcomes and Molecular Profiling of Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with ^{225}Ac -PSMA-617 Targeted Alpha-Radiation Therapy // *Urologic Oncology.* 2021. V. 39, No. 10. P. 729.e7–729.e16.
13. *Kratochwil C. et al.* ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *J. Nucl. Medicine.* 2016. V. 57, No. 12. P. 1941–1944.
14. *Weineisen M. et al.* ^{68}Ga - and ^{177}Lu -Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies // *J. Nucl. Medicine.* 2015. V. 56, No. 8. P. 1169–1176.
15. *Liu F. et al.* $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -Labeled DOTA-TATE Shows Similar Imaging and Biodistribution in Neuroendocrine Tumor Model // *Tumor Biology.* 2017. V. 39, No. 6. P. 1–9.
16. *Zhao R. et al.* Synthesis and Evaluation of ^{68}Ga - and ^{177}Lu -Labeled (R)- vs (S)-DOTAGA Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeting Derivatives // *Mol. Pharmaceutics.* 2020. V. 17, No. 12. P. 4589–4602.
17. *Zacherl M. J. et al.* First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using ^{225}Ac -PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients // *J. Nucl. Medicine.* 2021. V. 62, No. 5. P. 669–674.
18. *Zhernosekov K. P. et al.* Processing of Generator-Produced ^{68}Ga for Medical Application // *J. Nucl. Medicine.* 2007. V. 48. P. 1741–1748.
19. *Lebedev N. A. et al.* Radiochemical Separation of No-Carrier-Added ^{177}Lu as Produced via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ Process // *Appl. Rad. Isotopes.* 2000. V. 53, No. 3. P. 421–425.

20. *Baimukhanova A. et al.* An Alternative Radiochemical Separation Strategy for Isolation of Ac and Ra Isotopes from High Energy Proton Irradiated Thorium Targets for Further Application in Targeted Alpha Therapy (TAT) // *Nucl. Medicine and Biology*. 2022. V. 112–113. P. 35–43.
21. *Filosofov D. V. et al.* Isolation of Radionuclides from Thorium Targets Irradiated with 300-MeV Protons // *Radiochemistry*. 2013. V. 55, No. 4. P. 410–417.
22. *Wharton L. et al.* Chemical Promiscuity of Non-Macrocyclic Multidentate Chelating Ligands for Radiometal Ions: H₄neunpa-NH₂ vs H₄noneunpa // *Inorganic Chem.* 2021. V. 60, No. 6. P. 4076–4092.
23. *Radchenko V. et al.* Direct Flow Separation Strategy, to Isolate No-Carrier-Added ⁹⁰Nb from Irradiated Mo or Zr Targets // *Radiochimica Acta*. 2016. V. 104, No. 9. P. 625–634.
24. *Radchenko V. et al.* ⁹⁰Nb — A Potential PET Nuclide: Production and Labeling of Monoclonal Antibodies // *Radiochimica Acta*. 2012. V. 100, No. 11. P. 857–864.
25. *Radchenko V. et al.* Separation of ⁹⁰Nb from Zirconium Target for Application in Immuno-Pet // *Radiochimica Acta*. 2014. V. 102, No. 5. P. 433–442.
26. *Radchenko V. et al.* Labeling and Preliminary *In Vivo* Assessment of Niobium-Labeled Radioactive Species: A Proof-of-Concept Study // *Nucl. Med. Biol.* 2016. V. 43, No. 5. P. 280–287.
27. *Kurakina E. S. et al.* Production of ¹¹¹In and Radioisotopes of Te and Sn from an Antimony Target Irradiated with High-Energy Protons // *Radiochemistry*. 2020. V. 62, No. 3. P. 393–399.
28. *Dadakhanov J. A. et al.* ¹⁷²Hf → ¹⁷²Lu Radionuclide Generator Based on a Reverse-Tandem Separation Scheme // *Radiochemistry*. 2018. V. 60, No. 4. P. 415–426.
29. *Zhernosekov K. P. et al.* A ¹⁴⁰Nd/¹⁴⁰Pr Radionuclide Generator Based on Physico-Chemical Transitions in ¹⁴⁰Pr Complexes after Electron Capture Decay of ¹⁴⁰Nd-DOTA // *Radiochimica Acta*. 2007. V. 95. P. 319–327.
30. *Temerbulatova N. T. et al.* Rare Earths Doped Ferrites, Characterized by Time Differential $\gamma\gamma$ Perturbed Angle Correlations Method // *J. Solid State Chem.* 2019. V. 277. P. 281–289.
31. *Budzinsky M. Z. et al.* Use of ⁴⁴Ti in the Time-Differential $\gamma\gamma$ Perturbed-Angular-Correlation Method for Studying Condensed Matter // *Instr. Exp. Tech.* 2017. V. 60, No. 6. P. 775–781.
32. *Filosofov D. V. et al.* Investigation of the DTPA Complex Formations of Indium and Cadmium by a $\gamma\gamma$ -Perturbed Angular Correlation Method // *Jahresbericht, Institut für Kernchemie*. 2004. V. 3. P. 2002.
33. *Brudanin V. B. et al.* PAC Spectrometer for Condensed Matter Investigation // *Nucl. Instr. Meth. A*. 2005. V. 547, Nos. 2–3. P. 389–399.
34. *Khalkin V. A., Lebedev N. A.* Spallation Produced Radiolanthanoides via Tantalum. Coprecipitation with Fluorides and Separation in Short Columns with Cation Exchange Resin // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1985. V. 88, No. 1. P. 153–160.
35. *Лебедев Н. А.* Получение радиоактивных препаратов редкоземельных элементов и источников излучения для ядерно-спектроскопических исследований. Дис. ... канд. хим. наук. Дубна: ОИЯИ, 1973. 156 с.

36. *Choppin G.R., Silva R.J.* Separation of the Lanthanides by Ion Exchange with Alpha-Hydroxyisobutyric acid // *J. Inorganic Nucl. Chem.* 1956. V. 3. P. 153–154.
37. *Beyer G.J. et al.* Fast Isobaric Separation at the Collector of ISOL-Facilities // *Nucl. Instr. Meth.* 1981. V. 186. P. 401–407.
38. *Beyer G.J. et al.* The Role of Diffusion in ISOL Targets for the Production of Radioactive Ion Beams // *Nucl. Instr. Meth. B.* 2003. V. 204. P. 225–234.
39. *Калинников В. Г. и др.* Экспериментальный комплекс для изучения ядер, удаленных от полосы β -стабильности, — ЯСНАПП-2. Препринт ОИЯИ Д13-90-183. Дубна, 1990. 21 с.
40. *Kalinnikov V.G. et al.* Experimental Complex to Study Nuclei Far from the Beta-Stability Line-ISOL Facility YASNAPP-2 // *Nucl. Instr. Meth.* 1992. V. 70. P. 62–68.
41. *Lewandowski M. et al.* New ^{157}Lu Isomer // *Z. Phys. A: Hadrons Nucl.* 1991. V. 340. P. 107–108.
42. *Beyer G.J. et al.* Production Routes of the Alpha Emitting ^{149}Tb for Medical Application // *Radiochimica Acta. R.* 2002. V. 90, No. 5. P. 247–252.
43. *Van de Voorde M. et al.* Production of Sm-153 with Very High Specific Activity for Targeted Radionuclide Therapy // *Frontiers in Medicine.* 2021. V. 8. P. 1–9.
44. *Duchemin C. et al.* CERN-MEDICIS: A Unique Facility for the Production of Nonconventional Radionuclides for the Medical Research // 11th Intern. Part. Accel. Conf., Caen, France, May 2020.
45. *Warren S. et al.* Offline 2, ISOLDE's Target, Laser and Beams Development Facility // *Nucl. Instr. Meth. B.* 2020. V. 463, No. 1. P. 115–118.
46. *Вывлов Ц. и др.* Спектры излучений радиоактивных нуклидов, измеренные с помощью полупроводниковых детекторов ZiK-399. Вена: IEAE, 1980. 552 с.
47. *Вывлов Ц. и др.* Атлас спектров излучений радионуклидов медицинского назначения. Препринт КИЯИ-88-51. Киев, 1988. 33 с.
48. *Vylov Tz. et al.* Catalogue of Radionuclide Low-Energy Electron Spectra (LEES). JINR Preprint E6-2003-31. Dubna, 2003.
49. *Bauer C. et al.* Background-Free Search for Neutrinoless Double- β Decay of ^{76}Ge with GERDA // *Nature.* 2017. V. 544, No. 7648. P. 47–52.
50. *Arnold R. et al.* Technical Design and Performance of the NEMO 3 Detector // *Nucl. Instr. Meth. A.* 2005. V. 536, No. 1–2. P. 79–122.
51. *Arnaud Q. et al.* Optimizing EDELWEISS Detectors for Low-Mass WIMP Searches // *Phys. Rev. D.* 2018. V. 97, No. 2.
52. *Jeremie A.* The SuperNEMO Demonstrator Double Beta Experiment // *Nucl. Instr. Meth. A.* 2020. V. 958. P. 162115.
53. *Kurakina E.S. et al.* Improved Separation Scheme for ^{44}Sc Produced by Irradiation of ^{nat}Ca Targets with 12.8 MeV Protons // *Nucl. Med. Biol.* 2022. V. 104–105. P. 22–27.
54. *Radchenko V., Baimukhanova A., Filosofov D.* Radiochemical Aspects in Modern Radiopharmaceutical Trends: A Practical Guide // *Solvent Extraction and Ion Exchange.* 2021. V. 39, No. 7. P. 714–744.
55. *Херрманн Э. и др.* Выделение нейтронодефицитных изотопов элементов цериевой группы редких земель из эрбия, облученного протонами 680 МэВ // *Радиохимия.* 1964. Т. 6, № 6. С. 756–762.

56. *Kim Tiung D. et al.* Extraction Chromatographic Separation of Carrier-Free Tb and Pm Generated in (p, xn) -Type Nuclear Reactions // J. Radioanal. Chem. 1976. V. 30. P. 353–360.
57. *Норсеев Ю. В.* Изучение химии астата в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Препринт ОИЯИ P12-2013-32. Дубна, 2013. 68 с.
58. *Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* Открытие и исследование свойств новых неорганических и органических соединений астата. Препринт ОИЯИ P6-98-160. Дубна, 1998. 15 с.
59. Astatine: Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry / Ed. H. K. Kugler, C. Keller. 8th ed. Berlin: Springer, 1985. 304 p.
60. *Фу-Цзюн В., Мэн-Хуа Г., Халкин В. А.* Хроматографическое концентрирование астатина // Радиохимия. 1962. Т. 4, № 1. С. 94–98.
61. *Бочварова М. и др.* Использование колонок, заполненных кристаллическим теллуром, для получения радиохимически чистых препаратов астата // Радиохимия. 1972. Т. 14, № 6. С. 858–865.
62. *Норсеев Ю. В.* Исследование свойств новых неорганических соединений астата. Дис. ... канд. хим. наук. Дубна; Ленинград: ОИЯИ; ЛГУ, 1973.
63. *Vaimukhanova A. et al.* Utilization of $(p, 4n)$ Reaction for ^{86}Zr Production with Medium Energy Protons and Development of a $^{86}\text{Zr} \rightarrow ^{86}\text{Y}$ Radionuclide Generator // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. V. 316, No. 1. P. 191–199.
64. *Filosofov D. V. et al.* Production, Concentration and Deep Purification of ^{111}In Radiochemicals // Appl. Rad. Isotopes. 2001. V. 55, No. 3. P. 293–295.
65. *Thisgaard H., Jensen M.* ^{119}Sb — A Potent Auger Emitter for Targeted Radionuclide Therapy // Med. Phys. 2008. V. 35, No. 9. P. 3839–3846.
66. *Filosofov D., Kurakina E., Radchenko V.* Potent Candidates for Targeted Auger Therapy: Production and Radiochemical Considerations // Nucl. Med. Biol. 2021. V. 94–95. P. 1–19.
67. *Халкин В. А., Новгородов А. Ф., Колачковски А.* О возможности применения газовой термохроматографии в производстве радионуклидов. Отчет 1073/с Института ядерной физики. Краков, 1979.
68. *Novgorodov A. F. et al.* A Simple Method for the Separation of ^{111}In from Silver by Thermochromatography // Appl. Radiat. Isot. 1986. V. 37, No. 5. P. 445–447.
69. *Новгородов А. Ф. и др.* Простой метод высокотемпературного выделения ^{111}In из массивной оловянной мишени // Радиохимия. 1987. Т. 29, № 4. С. 254–258.
70. *Novgorodov A. F. et al.* Simple Thermochromatographic Separation of ^{67}Ga from Metallic Zinc Targets // Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies. Informa UK Limited, 1990. V. 26, No. 3. P. 118–121.
71. *Новгородов А. Ф. и др.* Простой метод высокотемпературного выделения ^{67}Ga из массивной германиевой мишени // Радиохимия. 1988. Т. 30, № 5. С. 672–676.
72. *Новгородов А. Ф. и др.* Простой метод высокотемпературного выделения изотопов таллия из массивной свинцовой мишени // Радиохимия. 1987. Т. 29, № 4. С. 549–554.
73. *Вахтель В. М. и др.* Газотермохроматографический метод выделения астата. Относительный выход изотопов астата из урана // Радиохимия. 1976. Т. 18, № 6. С. 886–893.

74. *Rösch F., Novgorodov A. F., Qaim S. M.* Thermochromatographic Separation of ^{94m}Tc from Enriched Molybdenum Targets and Its Large-Scale Production for Nuclear Medical Application // *Radiochimica Acta*. 1994. V. 64. P. 113–120.
75. *Novgorodov A. F. et al.* Thermochromatographic Separation of No-Carrier-Added ^{186}Re or ^{188}Re from Tungsten Targets Relevant to Nuclear Medical Applications // *Radiochimica Acta*. 2000. V. 88. P. 163167.
76. *Jennewein M. et al.* A No-Carrier-Added $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ Radionuclide Generator Based on Distillation // *Radiochimica Acta*. 2004. V. 92. P. 245–249.
77. *Novgorodov A. F. et al.* A No-Carrier-Added $^{72}\text{Se}/^{72}\text{At}$ Isotope Generator // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001. V. 44, No. S1. P. 778–780.
78. *Новгородов А. Ф. и др.* Исследование поведения продуктов ядерных реакций при их возгонке из облученных металлов Ag и Au в условиях динамического вакуума $1-10^{-1}$ Па O_2 или H_2O // *Радиохимия*. 1980. Т. 22, № 5. С. 763–775.
79. *Novgorodov A. F. et al.* Investigation of the Behavior of Nuclear Reaction Products at Their Volatilization from Irradiated Ag and Au Targets in Dynamic Vacuum $10^{-2}-10^{-3}$ Torr O_2 or H_2O // *J. Radioanal. Chem.* 1980. V. 56, Nos. 1–2. P. 37–51.
80. *Юшкевич Ю. В.* Развитие методов получения радиоактивных моноизотопных препаратов на установке ЯСНАПП. Дис. ... канд. техн. наук. Дубна: ОИЯИ, 1991.
81. *Иноятов А. Х.* Новый комбинированный электростатический бета-спектрометр и возможности его применения в задачах прецизионной спектроскопии низкоэнергетических электронов. Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Дубна: ОИЯИ, 1986.
82. *Kovalík A. et al.* Various Applications of Precision Low-Energy Nuclear Electron Spectrometry in the Katrin Tritium Neutrino Project // *Phys. Part. Nucl.* 2019. V. 50, No. 6. P. 683–720.
83. *Новгородов А. Ф.* Высокотемпературное выделение и термохроматографическая очистка спалогенных продуктов. Дис. ... канд. хим. наук. М.: Ин-т атомной энергетики им. И. В. Курчатова, 1982.
84. *Novgorodov A. F., Rösch F., Korolev N. A.* Radiochemical Separations by Thermochromatography // *Handbook of Nuclear Chemistry* / Ed. A. Vértes et al. Boston, MA: Springer, 2011. P. 2429–2458.
85. *Grimm W. et al.* Ein $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -generator auf basis eines 3-säulensystems des kationenaustauschers Aminex-A6 // *Ann. Rep. Johannes Gutenberg Univ. Mainz. Mainz*, 1999. 42 p.
86. *Tsoufko-Sitnikov V., Norseev Y., Khalkin V.* Generator of Actinium-225 // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1996. V. 205, No. 1. P. 75–83.
87. *Халкин В. А., Цупко-Ситников В. В., Зайцева Н. Г.* Радионуклиды для радиотерапии. Актиний-225: свойства, получение, применение // *Радиохимия*. 1997. Т. 39, № 6. С. 481–490.
88. *Filosofov D. V. et al.* A $^{111}\text{In}-^{111m}\text{Cd}$ Radionuclide Generator // *Radiochemistry*. 2002. V. 44, No. 6. P. 576–581.
89. *Filosofov D. V., Loktionova N. S., Rösch F. A.* $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ Radionuclide Generator for Potential Application of ^{44}Sc -Based PET-Radiopharmaceuticals // *Radiochimica Acta*. 2010. V. 98, No. 3. P. 149–156.

90. *Pruszyński M. et al.* Post-Elution Processing of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ Generator-Derived ^{44}Sc for Clinical Application // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. V. 68, No. 9. P. 1636–1641.
91. *Baimukhanova A. et al.* Production of the Positron-Emitting Radionuclide ^{68}Ga : The Radiochemical Scheme of Radionuclide Generator $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ // *Chem. Bull. Kazakh National Univ.* 2018. V. 89, No. 2. P. 20–26.
92. *Müller C. et al.* Terbium-161 for PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Prostate Cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. V. 46, No. 9. P. 1919–1930.
93. *Villas Boas C.A.W. et al.* Stability in Production and Transport of ^{177}Lu Labeled PSMA // *Braz. J. Radiat. Sci.* 2021. V. 9, No. 1. P. 1–12.
94. *Milesz S. et al.* Characterization of DTPA Complexes and Conjugated Antibodies of Astatine // *J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett.* 1989. V. 137, No. 5. P. 365–372.
95. *Милес Ш. и др.* Получение меченных астатом моноклональных антител // *Радиохимия.* 1995. Т. 37, № 3. С. 253–257.
96. *Norsev Yu. V., Shmakova N.L.* Astatine-211: Production, Injection into Monoclonal Antibodies Radiological Effect, Possible Application to Cancer Treatment // *Nukleonika.* 1995. V. 40, No. 1. P. 13–26.
97. Пат. СССР: Гос. реестр изобретений 1695757. Способ получения меченных астатом-211 моноклональных антител / Милес Ш., Норсеев Ю. В., Сюч З. 1991.
98. *Anderegg G. et al.* Critical Evaluation of Stability Constants of Metal Complexes of Complexones for Biomedical and Environmental Applications (IUPAC Technical Report) // *Pure Appl. Chem.* 2005. V. 77, No. 8. P. 1445–1495.
99. *Miadalof B.H.* The Use of Thin-Layer Chromatography in Experimental Xenobiology // *J. Liq. Chromatogr.* 1981. V. 4, No. 6. P. 931–953.
100. *Rock C.O., Jackowski S., Shulman S.D.* Imaging Scanners for Radiolabeled Thin-Layer Chromatography // *BioChromatography.* 1988. V. 3, No. 3. P. 127–130.
101. *Abou D. et al.* MACROPA Highly Stable Chelator of Radium-223 and Functionalization Attempts for Targeted Treatment of Cancer // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61, S1. P. 587.
102. *Bauer R. et al.* The Potential of Perturbed Angular Correlation of Gamma Rays as a Tool for Dynamic Studies of Peptides/Proteins // *Intern. J. Radiat. Appl. Instrum.* 1991. V. 42, No. 11. P. 1015–1023.
103. *Jancso A. et al.* TDPAC and β -NMR Applications in Chemistry and Biochemistry // *J. Phys. G: Nucl. Part. Phys.* 2017. V. 44, No. 6. P. 64003.
104. *Kurakina E.S. et al.* Perturbed Angular Correlation as a Tool to Study Precursors for Radiopharmaceuticals // *Inorganic Chem.* 2020. V. 59, No. 17. P. 12209–12217.
105. *Hemmingsen L., Butz T.* Perturbed Angular Correlations of γ -Rays (PAC) Spectroscopy. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry.* New-York: Wiley, 2011.
106. *Философов Д.В.* Радиохимические аспекты применения метода возмущенных угловых гамма-гамма корреляций в исследованиях конденсированных сред на примере ^{111}In и $^{111\text{m}}\text{Cd}$. Дис. ... канд. хим. наук. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2005. 117 с.

107. *Mirzadeh B. S., Kumar K., Gansow O. A.* The Chemical Fate of ^{212}Bi -DOTA Formed by β -Decay of $^{212}\text{Pb}(\text{DOTA})^{2-}$ // *Radiochimica Acta*. 1993. V. 60. P. 1–10.
108. *Shpinkova L. G. et al.* Influence of Electron Capture After-Effects on the Stability of $^{111}\text{In}(\text{DOTA})^{2-}$ Complexes with Organic Ligands // *Chem. Phys.* 2002. V. 279, Nos. 2–3. P. 255–263.
109. *Hain R. E. et al.* Electrophoresis Cells Modified for Determination of Labeled Protein Fractions // *Anal. Chem.* 1956. V. 28, No. 4. P. 544–545.
110. *Hung T. K. et al.* Investigation of Astatine Cation Electromigration // *Radiochimica Acta*. 1989. V. 47, Nos. 2–3. P. 105–108.
111. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 6. Iodide and Bromide Complexes of Carrier-Free $^{201}\text{Tl}(\text{I})$ in Aqueous Solutions // *Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies*. 1988. V. 24, No. 10. P. 383–386.
112. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 7. ^{201}Tl -Thallium(I) Sulphate Complexes in Aqueous Solutions // *Ibid.* P. 386–388.
113. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides: 9. Protolysis of $[\text{I}^{131}]$ Iodate in Aqueous Solutions // *J. Chromatogr. A*. 1988. V. 457. P. 362–365.
114. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclide Ions: Bismuth Complexes in Aqueous Solutions of Oxalic, Fumaric and Succinic Acids // *Talanta*. 1987. V. 34, No. 3. P. 375–380.
115. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 4. Oxalate and Tartrate Complexes of $\text{La}(\text{III})$ in Aqueous Solutions // *J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles*. 1987. V. 111, No. 2. P. 319–327.
116. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 11. Complex Formation of $^{239}\text{Np}(\text{V})$ with Oxalate, Tartrate and Sulphate in Neutral Inert Electrolytes // *Radiochimica Acta*. 1989. V. 48, Nos. 3–4. P. 205–212.
117. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 8. Hydrolysis of $^{249}\text{Cf}(\text{III})$ in Aqueous Solution // *Radiochimica Acta*. 1989. V. 47, No. 4. P. 187–190.
118. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 5. Ion Mobilities and Hydrolysis of $\text{Np}(\text{V})$ in Aqueous Perchlorate Solutions // *Radiochimica Acta*. 1987. V. 42, No. 1. P. 43–46.
119. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 13. Ion Mobilities and Hydrolysis of ^{241}Am - $\text{Am}(\text{III})$ in Aqueous Inert Electrolytes // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1989. V. 134, No. 1. P. 109–128.
120. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 12. Reaction of $^{239}\text{Np}(\text{V})$ with Acetate and Citrate Ligands in Neutral Solutions // *Radiochimica Acta*. 1990. V. 49, No. 1. P. 29–34.
121. *Rösch F. et al.* Electromigration Studies of Carrier-Free $^{239}\text{Np}(\text{V})$ in Aqueous Solutions // *Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies*. 1990. V. 26, No. 8. P. 355–363.
122. *Rösch F. et al.* Electromigration of Carrier-Free Radionuclides. 14. Complex Formation of ^{241}Am - $\text{Am}(\text{III})$ with Oxalate and Sulfate in Aqueous Solution // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1990. V. 140, No. 1. P. 159–169.

123. *Bontchev G., Bojnikov G., Ivanov P.* Investigation of the Interaction between $^{111}\text{In}^{3+}$ and DTPA in Water by the Electromigration Analysis // *Scripta Scientifica Medica*. 2003. V. 35. P. 15–19.
124. *Ivanov P. I. et al.* Study of the ^{111}In -DTPA Complex by the Electromigration Method // *Appl. Radiat. Isot.* 2003. V. 58, No. 1. P. 1–4.
125. *Rösch F. et al.* Elektromigration von γ -Radionukliden in homogenen wäßrigen Elektrolyten ohne Zusatz stabilisierender Träger // *Z. Chemie*. 2010. V. 27, No. 10. P. 358–366.
126. *Степанов А. В., Корчешная Е. К.* Электромиграционный метод в неорганическом анализе (Методы аналитической химии). М.: Химия, 1979. 328 с.
127. *Marinov G. M. et al.* Sorption of Rare-Earth Elements and Ac on DN Resin with HCl, HClO_4 , CH_3COOH , CCl_3COOH // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. 2018. V. 36, No. 5. P. 459–469.
128. *Marinov G. et al.* Sorption of Rare-Earth Elements and Ac on UTEVA Resin in Different Acid Solutions // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. 2017. V. 35, No. 4. P. 280–291.
129. *Marinov G. M. et al.* Determination of Distribution Coefficients (K_d) of Various Radionuclides on UTEVA Resin // *Radiochimica Acta*. 2016. V. 104, No. 10. P. 735–742.
130. *Dadakhanov J. et al.* Sorption of Various Elements on Ion-Exchange Resins in Acetic Media // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2021. V. 327. P. 1191–1199.
131. *Mirzayev N. et al.* Sorption of 60 Elements on Cation Exchange Resins in Ammonium Acetate Solutions // *J. Rad. Res.* 2018. V. 5, No. 2. P. 1–8.
132. *Mirzayev N. et al.* Distribution Coefficients of 60 Elements on Cation and Anion-Exchange Resin in Ammonium Chloride Solutions // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. 2019. V. 37, No. 6. P. 473–487.
133. *Pomplun E.* Auger Electron Spectra: The Basic Data for Understanding the Auger Effect // *Acta Oncologica*. 2000. V. 39, No. 6. P. 673–679.
134. *Байер Г. Ю., Халкин В. А., Гроссе-Рюкен Х.* Быстрые радиохимические разделения, основанные на эффекте Сцилларда–Чалмерса в комплексах лантаноидов с полиаминокарбоновыми кислотами. 1. Разделение генетически связанных изобарных и изомерных пар. Препринт ОИЯИ P12-3886. Дубна, 1968. 21 с.
135. *Oganessian Y. T., Utyonkov V. K.* Superheavy Nuclei from ^{48}Ca -Induced Reactions // *Nucl. Phys. A*. 2015. V. 944. P. 62–98.
136. *Zhernosekov K. P., Filosofov D. V., Rösch F.* The Szilard–Chalmers Effect in Macrocyclic Ligands to Increase the Specific Activity of Reactor-Produced Radiolanthanides: Experiments and Explanations // *Radiochimica Acta*. 2012. V. 100, Nos. 8–9. P. 669–674.
137. *Байер Г. Ю. и др.* Быстрые радиохимические разделения, основанные на эффекте Сцилларда–Чалмерса в комплексах лантаноидов с полиаминокарбоновыми кислотами. 2. Комплексные соединения лантанидов с диэтилтриаминпентауксусной кислотой (ДТПА), используемые в качестве мишеней для облучения протонами с энергией 660 МэВ. Препринт ОИЯИ P12-3887. Дубна, 1968. 13 с.
138. *Filosofov D. V. et al.* Behavior of Actinium, Alkaline, and Rare-Earth Elements in Sr-Resin/Mineral Acid Systems // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. 2015. V. 33, No. 5. P. 496–509.

139. *Rakhimov A. V. et al.* Development of Methods for the Preparation of Radiopure ^{82}Se Sources for the SuperNEMO Neutrinoless Double-Beta Decay Experiment // *Radiochimica Acta*. 2020. V. 108, No. 2. P. 87–97.
140. *Rakhimov A. V. et al.* Purification of Selenium from Thorium, Uranium, Radium, Actinium and Potassium Impurities for Low Background Measurements // *Radiochimica Acta*. 2013. V. 101, No. 10. P. 653–659.
141. *Aksenov N. V. et al.* Anion Exchange Behavior of Ti, Zr, Hf, Nb and Ta as Homologues of Rf and Db in Mixed HF-Acetone Solutions // *AIP Conf. Proc.* 2010. V. 1224, No. 1. P. 279–284.
142. *Schumann D. et al.* Sorption Behaviour of W, Hf, Lu, U, and Th on Ion Exchangers from HCl/H₂O₂ Solutions. Model Experiments for Chemical Studies of Seaborgium (Sg) // *Radiochimica Acta*. 1998. V. 80. P. 1–5.
143. *Schumann D. et al.* Sorption Behaviour of Uranium on Cation and Anion Exchange Resins from HCl/HF-Containing Aqueous Solutions: Model Experiments for the Determination of Chemical Properties of Element 106 (Seaborgium) // *Radiochimica Acta*. 1997. V. 79. P. 217–220.
144. *Schumann D. et al.* Sorption of Subgroup IV, V and VI Elements on Ion Exchangers from HCl/HF Solutions. Model Experiments for Chemical Studies of the Elements 105 and 106 in Aqueous Solution // *Radiochimica Acta*. 1996. V. 72. P. 137–142.